



PATH
▶◊::▲◊◆//2◻◊



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований медичний журнал

№ 3 (62) 2025

Державна політика
у сфері подолання туберкульозу:
консолідація зусиль в умовах
повномасштабної війни проти України

Our Experience
in Diagnosing Tuberculous Spondylitis

Quality of Hospital Services and Satisfaction
of Patients with HIV/AIDS Infection:
A Cross-Sectional Study

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian peer-reviewed
scientific and practical
specialized medical
journal

www.tubvil.com.ua
www.vitapol.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований медичний журнал

№ 3(62)
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 за підтримки та в рамках реалізації проєкту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією «Стійка відповідь на епідемії ВІЛ і ТБ в умовах війни та відновлення України»

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

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 № 11 від 26.06.2025 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 29.07.2025 р.

Замовлення № 0325ТЛ

Ум. друк. арк. 13,95

Формат 60 × 84/8

Папір офсет. Друк офсет.

Наклад — 300 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 за підтримки та в рамках реалізації проекту
Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією
«Стіпка відповідь на епідемії ВІЛ і ТБ в умовах війни
та відновлення України»

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://nmuofficial.com>

© 2025 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»,
www.vitapol.com.ua

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ / EDITORIAL

- 5 Державна політика у сфері подолання туберкульозу: консолідація зусиль в умовах повномасштабної війни проти України
Я.С. Терлеєва, О.М. Гвоздецька, О.П. Сакальська, О.М. Медведєва, О.І. Ушакова, А.В. Кравчук
 State Policy in Combating Tuberculosis: Consolidating Efforts Amid the Full-Scale War Against Ukraine
Ya.S. Terleieva, O.M. Gvozdetska, O.P. Sakalska, O.M. Medvediev, O.I. Ushakova, A.V. Kravchuk

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES

- 11 Criteria for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis from Community-Acquired Pneumonia of Moderate to Severe Course and Associated with COVID-19. Part 1
E.V. Lesnic, L.D. Todoriko
 Критерії для диференціації легеневого туберкульозу від позалікарняної пневмонії середнього та тяжкого перебігу, пов'язаної з COVID-19. Частина 1 [in English]
Е.В. Леснік, Л.Д. Тодоріко
- 18 Ефективність різних режимів лікування хворих на вперше діагностований чутливий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз легень
А.К. Вородюхіна, М.В. Куліш, А.Г. Ярешко, К.М. Куліш
 Effectiveness of Different Treatment Regimens for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Susceptible to Antituberculosis Drugs
A.K. Vorodyukhina, M.V. Kulish, A.G. Yareshko, K.M. Kulish
- 26 Our Experience in Diagnosing Tuberculous Spondylitis
G.G. Golka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliynyk, O.G. Fadeev, O.V. Goptsiy, E.Yu. Frolova-Romanyuk
 Наш досвід діагностики туберкульозного спондиліту [in English]
Г.Г. Голка, В.В. Веснін, В.В. Бурлака, А.О. Олійник, О.Г. Фадєєв, О.В. Гопцій, Е.Ю. Фролова-Романюк
- 33 Прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера в дітей із COVID-19
В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова, С.О. Крамарьов
 Prognostic Value of the Lipocalin Marker in Children with COVID-19
V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

- 39 Management Tactics for Patients with Combined Cavernous Tuberculosis with Multidrug Resistance/Extensive Drug Resistance and Macleod Syndrome (Clinical Case)
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.О. Михайлова, О.А. Світлицька
 Тактика ведення пацієнтів із поєднаним перебігом кавернозного туберкульозу з множинною/широкою лікарською стійкістю на тлі синдрому Маклеода (клінічний випадок) [in English]
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.О. Михайлова, О.А. Світлицька
- 47 Екзантема в диференційній діагностиці дитячих інфекційних хвороб. DRESS-синдром у підлітка (клінічний випадок)
О.Р. Буц, О.А. Дмитрієва, О.В. Корбут, Г.Г. Юхименко, М.О. Кись, С.В. Фрич
 Exanthema in the Differential Diagnosis of Childhood Infectious Diseases. DRESS Syndrome in a Teenager (Clinical Case)
O.R. Buts, O.A. Dmitrieva, O.V. Korbut, G.G. Yukhymenko, M.O. Kys, S.V. Frych

- 56 Clinical Case of Temporal Bone Tuberculosis at Drug-Resistant Tuberculosis/HIV Co-Infection: Risk Factors, Features of Clinical Course, Treatment and Outcomes
O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin, R.M. Yasinskyi, A.V. Fedorec, A.O. Mykhailova, O.A. Svitlytska
 Клінічний випадок туберкульозу скроневої кістки при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція: чинники ризику, особливості клінічного перебігу та лікування, наслідки [in English]
О.М. Разнаговська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.О. Михайлова, О.А. Світлицька

ПРАКТИКА І ДОСВІД / PRACTICE AND EXPERIENCE

- 62 Алгоритм виявлення та ведення осіб, що контактують із хворими на туберкульоз легень
Ю.В. Просветов, А.О. Михайлова, А.Ю. Гусарова
 Algorithm for Detecting and Managing Contact Persons for Lung Tuberculosis
Yu.V. Prosvyvetov, A.O. Mykhaylova, A.Yu. Husarova
- 68 Optimisation of Antibiotic Selection: ABC and VED Analysis of Medicines Against Intracellular Microorganisms
O.A. Nevzhoda, V.V. Shapovalov, V.O. Shapovalova, A.O. Osyntseva, V.V. Shapovalov, R.H. Protsiuk
 Оптимізація вибору антибіотиків: ABC та VED-аналіз препаратів проти внутрішньоклітинних мікроорганізмів [in English]
О.А. Невзгода, В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, А.О. Осинцева, В.В. Шаповалов, Р.Г. Процюк
- 80 Quality of Hospital Services and Satisfaction of Patients with HIV/AIDS Infection: A Cross-Sectional Study
Rio Dimas Sugiarta, Wulan Rahmadhani, Arnika Dwi Asti, Pall Chamroen
 Якість лікарняних послуг та задоволеність пацієнтів, інфікованих ВІЛ/СНІДом: поперечне дослідження [in English]
Rio Dimas Sugiarta, Wulan Rahmadhani, Arnika Dwi Asti, Pall Chamroen

ОГЛЯДИ / REVIEWS

- 87 Легенева гіпертензія, асоційована із системною склеродермією (огляд літератури)
Г.В. Мостбауер
 Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Sclerosis (Review)
H.V. Mostbauer
- 100 Tuberculosis Diagnosis with Rapid Molecular Tests of Stool Samples in Adults with Severe Mental Illness (Review)
O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, T.O. Synenko, V.P. Kiba, O.O. Pohorielova, O.V. Pidverbetska
 Діагностика туберкульозу за допомогою швидких молекулярних тестів зразків калу в дорослих із тяжкими психічними захворюваннями (огляд літератури) [in English]
О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, Т.О. Синенко, В.П. Киба, О.О. Погорелова, О.В. Підвербецька
- 107 Лікарська резистентність вірусу імунодефіциту людини в епоху сучасної антиретровірусної терапії (огляд літератури)
В.В. Потій, Д.О. Потій, В.П. Мельник, В.Т. Кірієнко, І.В. Антонюк, К.О. Коломієць
 HIV Drug Resistance in the Era of Modern Antiretroviral Therapy (Review)
V.V. Potii, D.O. Potii, V.P. Melnyk, V.T. Kiriienko, I.V. Antoniuk, K.O. Kolomiets

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО / IN MEMORY OF SCIENTIST

- 116 Радуга Георгійович Процюк (1939–2025)
 Радуга Георгійович Процюк (1939–2025)

ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS

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



Я.С. Терлеєва, О.М. Гвоздецька, О.П. Сакальська,
О.М. Медведєва, О.І. Ушакова, А.В. Кравчук

ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», Київ

Державна політика у сфері подолання туберкульозу: консолідація зусиль в умовах повномасштабної війни проти України

Тривалий час для вітчизняної системи охорони здоров'я туберкульоз залишається одним із суттєвих викликів. Прогрес, досягнутий останніми роками, частково призупинився через пандемію коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). Повномасштабне військове вторгнення РФ на територію України в лютому 2022 р. стало значною перешкодою для утримання темпу подолання туберкульозу.

В останнє десятиліття парадигма щодо туберкульозу у світі зазнала кардинальних змін завдяки стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я «The End TB» та Політичним деклараціям нарад високого рівня Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй із питань боротьби з туберкульозом, які відбулись у 2018 та 2023 р. Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є стратегічним орієнтиром для країн для вжиття заходів, які мають сприяти зниженню захворюваності на туберкульоз на 80 %, смертності від туберкульозу на 90 % та ліквідації катастрофічних витрат для домогосподарств, пов'язаних з туберкульозом, до 2030 р. [9]. У 2023 р. представники держав і урядів поновили та підтвердили колективну прихильність до Стратегії сталого розвитку на період до 2030 р., зокрема рішучість покласти край епідемії туберкульозу до 2030 р., як зазначено в Цілі сталого розвитку 3.3 [8].

Через міжнародні зобов'язання України та значну політичну прихильність вектор державної політики щодо туберкульозу за часи незалежності змінився від стримування епідемії цієї хвороби

з подальшою протидією їй до утримування під контролем туберкульозу та сформованої візії щодо рішучого його подолання. Навіть в умовах повномасштабної війни проти України, що триває, незважаючи на спричинені нею втрати, виклики та загрози, цей вектор залишається незмінним.

Мета роботи — провести аналіз державної політики, що дало змогу змінити вектор державної політики на подолання туберкульозу, сучасних нововведень у сфері профілактики, діагностики, лікування туберкульозу та догляду й підтримки людей, які хворіють на туберкульоз.

Матеріали та методи

Проаналізовано нормативно-правові акти (від Закону України до наказів центральних органів виконавчої влади). Виділено основні заходи щодо подолання туберкульозу, проведені останніми роками за координації ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» як головної експертної установи у сфері громадського здоров'я за підтримки провідних національних і міжнародних організацій та неурядового сектору.

Нормативно-правове підґрунтя. У 2024 р. набрав чинності Закон України «Про подолання туберкульозу в Україні», який концептуально змінює підхід від протидії до подолання туберкульозу та закладає основу для подальшого оновлення нормативно-правової бази у цій сфері. Подолання туберкульозу — невід'ємна складова державної політики, основними засадами якої є забезпечення багатогалузевого і багатосектораль-

ного підходу до подолання туберкульозу, затвердження державних програм, стратегій із подолання туберкульозу та планів заходів з їхнього виконання, безоплатності та рівного доступу до якісних медичних послуг і необхідних лікарських засобів у разі захворювання на туберкульоз, послуг із ранньої діагностики та профілактики туберкульозу й соціальних послуг, реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення, організації профілактичних медичних оглядів [1].

Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 02 серпня 2024 р. № 726-р схвалено Стратегію розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2024–2026 рр. і затверджено операційний план заходів з її реалізації. Подолання туберкульозу в Україні потребує консолідації зусиль держави та суспільства на національному, регіональному й місцевому рівні, адже збереження здоров'я населення України є цінністю, що має стратегічне значення для розвитку держави. Стратегічними цілями, передбаченими цим документом, є: забезпечення надання інтегрованої та орієнтованої на потреби людей протитуберкульозної медичної допомоги; реалізація ефективної політики й забезпечення багатогалузевого і багатосекторального підходу до подолання туберкульозу; активізація досліджень та інновацій; впровадження інфекційного контролю за туберкульозом на усіх рівнях надання медичної допомоги [4].

Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз» затверджені наказом МОЗ України від 19 січня 2023 р. № 102. Незважаючи на тривалу повномасштабну війну проти України наша країна першою в Європейському регіоні ВООЗ оновила національні стандарти медичної допомоги при туберкульозі відповідно до новітніх рекомендацій ВООЗ. До складу Стандарту медичної допомоги «Туберкульоз» входять шість стандартів: профілактика туберкульозу, систематичний скринінг на туберкульоз, діагностика туберкульозу, лікування туберкульозу, ведення інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та інших супутніх захворювань, ведення туберкульозу в дітей і підлітків, зокрема інноваційні підходи, що ґрунтуються на доказах. Оновлення Стандартів медичної допомоги «Туберкульоз» є важливим кроком у боротьбі із туберкульозом, особливо в умовах війни, що дасть змогу підвищити ефективність лікування туберкульозу, знизити рівень захворюваності, інвалідизації та смертності від туберкульозу, оптимізувати використання ресурсів і зменшити ризики для пацієнтів, запобігти поширенню туберкульозу, зокрема випадків із лікарською стійкістю [3].

Серед основних напрямів державної політики, які сприяли стійкості системи протитуберкульозної медичної допомоги, поліпшення доступу до послуг охорони здоров'я, організація систематичного скринінгу серед груп ризику, впровадження інноваційних підходів до діагностики, лікування туберкульозної інфекції, розширення амбулаторної моделі лікування туберкульозу, надання послуг медикопсихосоціального супроводу.

Забезпечення доступу до послуг охорони здоров'я. Повномасштабна війна проти України негативно вплинула на можливість отримати своєчасно якісні послуги охорони здоров'я особливо в регіонах, наближених до зони бойових дій. Відповідно до Закону України «Про подолання туберкульозу в Україні» регіональний фтизіопульмонологічний центр – єдиний на території адміністративно-територіальної одиниці заклад охорони здоров'я спроможної мережі госпітального округу, який координує надання протитуберкульозної медичної допомоги населенню відповідного регіону та забезпечує надання медичних послуг із діагностики та лікування дорослих і дітей із туберкульозом в амбулаторних та стаціонарних умовах за договором про медичне обслуговування населення [1]. Нині в Україні таких центрів 25 і лише один заклад евакуйовано з Луганської області, тобто в усіх регіонах, навіть наближених до зони бойових дій, усі заклади забезпечують належний доступ до медичних послуг із профілактики, діагностики та лікування туберкульозу. Усі послуги з профілактики, діагностики та лікування туберкульозу в Україні безоплатні. Вони надаються незалежно від місця реєстрації чи фактичного проживання людини. Це означає, що кожен, хто змушений був покинути свій дім через війну або інші обставини, має право звернутися по медичну допомогу в будь-якому регіоні країни. Однак в умовах війни відзначено обмеження доступу до послуг, особливо на прифронтових територіях.

Для своєчасної діагностики соціально значущих хвороб із лютого 2025 р. розпочали роботу 19 мобільних амбулаторій, в яких можна конфіденційно та безоплатно зробити обстеження на ВІЛ, туберкульоз, вірусні гепатити та інфекції, що передаються статевим шляхом, а також проконсультуватися щодо профілактики захворювань [2]. У разі виявлення інфекцій за результатами скринінгу люди одразу отримують направлення до медичних закладів. Принцип роботи цих амбулаторій ґрунтується на мультидисциплінарному підході, оскільки до складу мобільних бригад входить представник обласного центру контролю та профілактики хвороб, медичний праців-

ник закладу охорони здоров'я та соціальний працівник. Робота мобільних амбулаторій є одним із комплексних рішень щодо наближення послуг із профілактики та діагностики певних хвороб до людини. Використання мобільних амбулаторій дасть змогу системніше реагувати на виклики, що існували ще до війни, та сприятиме розширенню доступу до медичної допомоги в тих регіонах, які цього потребують найбільше.

Систематичний скринінг на туберкульоз.

Ключовий чинник у боротьбі з туберкульозом — своєчасна діагностика та подальше комплексне людино-орієнтоване лікування. З метою раннього виявлення туберкульозу в Україні впроваджено систематичний скринінг на туберкульоз серед груп підвищеного ризику захворюваності на туберкульоз, які визначені Стандартами медичної допомоги «Туберкульоз». Це важлива частина стратегії подолання захворювання, яка дає змогу виявляти туберкульоз на ранніх етапах навіть в осіб без виразних симптомів. Забезпечення доступу до цих послуг для всіх, зокрема для внутрішньо переміщених осіб, має вирішальне значення. За даними Центру громадського здоров'я, в 2024 р. систематичним скринінгом були охоплені 82 % внутрішньо переміщених осіб, які перебувають у місцях тимчасового призначення.

За координації Центру в межах реалізації гранту Глобального фонду для боротьби із СНІДом, туберкульозом та малярією впроваджено послуги з мобільного скринінгу на туберкульоз серед груп ризику. У 2024 р. у межах цієї активності систематичним скринінгом було охоплено понад 55 тис. людей із груп ризику та у віддалених районах, що дало змогу після виявлення змін на рентгенограмах направити пацієнтів на дообстеження та діагностувати туберкульоз у 50 осіб.

Із 2024 р. в Україні впроваджено інноваційне рішення — інтерпретацію рентгенограм органів грудної клітки за допомогою систем штучного інтелекту. За минулий рік за допомогою цих систем в Україні проаналізовано 9958 зображень. Відповідно до рекомендацій ВООЗ із систематичного скринінгу системи штучного інтелекту можна застосовувати для інтерпретації рентгенограм органів грудної клітки замість лікарів-рентгенологів. Ці рекомендації були розроблені за результатами аналізу діагностичної точності систем штучного інтелекту трьох виробників щодо виявлення легеневого туберкульозу в осіб віком понад 15 років із бактеріологічним підтвердженням. У короткому огляді політики ВООЗ від 2025 р. уже 6 виробників програмного забезпечення систем штучного інтелекту реко-

мендовані ВООЗ для інтерпретації рентгенограм [10]. Тому в планах національної туберкульозної програми впровадження систем штучного інтелекту в практику регіональних фтизіопульмонологічних центрів для оптимізації роботи лікарів-рентгенологів, яких нині недостатньо, та поліпшення виявлення туберкульозу.

Профілактика туберкульозу. Активне виявлення випадків туберкульозної інфекції є важливим і актуальним через прогнозування погіршення ситуації з туберкульозом унаслідок тривалої війни проти України. Для діагностики туберкульозної інфекції ВООЗ рекомендує використовувати три види тестів: шкірний туберкуліновий тест, шкірні тести *in vivo*, тести *in vitro*, які ґрунтуються на виявленні гамма-інтерферону (ТВГІ). Шкірні туберкулінові тести тривало застосовуються в Україні, тоді як ТВГІ за координації Центру вперше були закуплені для лабораторій обласних Центрів контролю та профілактики хвороб у 2023 р. Наступного року за допомогою цих тестів було обстежено 1520 людей, з них у 360 (24 %) діагностовано туберкульозну інфекцію та призначено профілактичне лікування. У 2025 р. запланована закупівля нових шкірних тестів *in vivo*, за допомогою яких можна буде обстежити понад 40 тис. людей. Впровадження таких інновацій значно підсилює діагностичні спроможності системи охорони здоров'я і сприятиме зміцненню акцентів на профілактичну складову національної відповіді на туберкульоз.

Завдяки оновленням Порядку організації виявлення та діагностики туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції, затвердженим наказом МОЗ України від 16 лютого 2022 р. № 302, профілактичне лікування туберкульозу призначає не лише лікар-фтизіатр, а й лікарі загальної практики/сімейної медицини, педіатри, лікарі-інфекціоністи. Це сприяє утвердженню людиноорієнтованої моделі, коли профілактичне лікування здійснюється в амбулаторних умовах за місцем проживання під наглядом сімейного лікаря.

Завдяки затвердженням Стандартів медичної допомоги «Туберкульоз» в Україні широко впроваджені короткі режими профілактичного лікування (тривалістю від 1 міс) із використанням схем із новітнім препаратом рифапентином, що передбачають прийом препаратів один раз на тиждень протягом 3 міс (ЗНР) або 1 міс (1НР), які є зручнішими та значно підвищують прихильність пацієнтів до такого лікування. Також для профілактики стійких форм туберкульозу Стандартом передбачено застосування впродовж 6 міс левофлоксацину.

За даними Центру громадського здоров'я, у 2024 р. розпочали профілактичне лікування

85,9 % контактних людей із тих, хто потребував такого лікування, що в умовах повномасштабної війни проти України свідчить про проведену значну роботу в цьому напрямі, але не досягнуто рекомендованого ВООЗ цільового значення не менше ніж 90 %.

Суттєві оновлення підходів до профілактики туберкульозу мають низку переваг не лише через зниження ймовірності розвитку активного туберкульозу в осіб, які мають тривалий або інтенсивний контакт із людиною, яка хворіє на туберкульоз із бактеріовиділенням, а й через вагомий внесок у стратегію подолання туберкульозу на глобальному рівні. Окрім того, в умовах повномасштабної війни проти України зменшуються ризики неконтрольованого поширення туберкульозу через масове переміщення осіб у межах країни та за кордон.

Незважаючи на прогрес у впровадженні профілактичних послуг охоплення профілактичним лікуванням пріоритетних груп залишається недостатнім, що потребує підсилення зусиль як на регіональному рівні, так і на рівні працівників системи охорони здоров'я.

Децентралізовані людиноорієнтовані моделі лікування осіб із туберкульозом. Розширення амбулаторної допомоги людям, які хворіють на туберкульоз, є стратегічним кроком у подоланні туберкульозу. Частка забезпечення амбулаторним лікуванням людей, які хворіють на туберкульоз, з першого дня призначення лікування загалом по Україні в 2024 р. становила 70 %, зокрема використання інтерактивних методів (відео-ДОТ) — 51 %. Проте частка людей, які лікуються амбулаторно з першого дня в сімейного лікаря, є дуже незначною (близько 20 %), що потребує скоординованих зусиль для активного залучення мережі первинної медичної допомоги до лікування осіб із туберкульозом.

Україна посідає лідерські позиції у світі щодо впровадження інновацій у лікуванні туберкульозу. Це перша країна, яка в умовах війни розпочала широке впровадження коротких схем лікування пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом новітнім препаратом претоманід, що дало змогу скоротити термін лікування пацієнтів утричі (з 18 до 6 міс) [5]. За результатами попереднього аналізу, таке лікування краще переноситься пацієнтами, спричинює менше побічних реакцій, а результати лікування перевищують показники, встановлені ВООЗ (85 %) [6]. Особи, які отримували лікування схемами з претоманідом у 2023 р., успішно завершили лікування в 91,3 % випадків, хоча в 2021 р. ефективність лікування таких пацієнтів становила лише 62,8 % [7].

Догляд та підтримка під час лікування туберкульозу. Надання послуг медикопсихосоціального супроводу (МПСС) пацієнтів із чутливим та лікарсько-стійким туберкульозом є вкрай необхідним для підтримки прихильності до лікування пацієнтів із туберкульозом, запобігання припиненню терапії і, відповідно, підвищення ефективності лікування осіб із туберкульозом. Доступність цих послуг та можливість охоплення ними всіх осіб, які лікують туберкульоз, відповідно до їхніх потреб, рівня прихильності та/або приналежності до груп підвищеного ризику втрати для подальшого спостереження, актуальні в умовах воєнного стану та гуманітарної кризи, коли пацієнти з туберкульозом стикнулися з проблемою внутрішнього переміщення, втрати роботи, зниження якості життя, збільшення психологічного навантаження тощо. Розроблено та затверджено нормативні акти, що врегульовують надання послуг супроводу для людей із туберкульозом за кошти державного бюджету.

У 2024 р. Центр громадського здоров'я продовжував закупляти державним коштом послуги медикопсихосоціального супроводу пацієнтів із чутливим туберкульозом. Попри складну економічну ситуацію, коли більшість видатків державного бюджету спрямовується на оборону країни, МОЗ України продовжив виділення коштів у межах програми «Громадське здоров'я та заходи боротьби з епідеміями». Завдяки цьому в 2024 р. у шести регіонах (Закарпатська, Запорізька, Київська, Львівська, Полтавська та Рівненська області) послуги МПСС у межах державної закупівлі отримали 1132 пацієнти з туберкульозом (разом 34 485 послуг). Серед основних доступних послуг у межах цієї активності: консультування щодо прихильності до лікування; опитування щодо наявності побічних реакцій; контроль вчасного проходження моніторингу; мотиваційні пакети у вигляді сертифікатів до мереж закладів із торгівлі продовольчими товарами чи продуктових наборів; скретч-картки поповнення мобільного та/або інтернет-зв'язку; послуги психолога, юриста. В інших регіонах України послуги супроводу для осіб, які хворіють на лікарсько-стійкий туберкульоз, реалізуються в межах гранту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією неурядовими організаціями.

Послуги супроводу мають бути важливою складовою позитивного впливу на формування та збереження прихильності до лікування. Проте високий рівень втрат пацієнтів від подальшого супроводу, що знижує результати лікування пацієнтів із туберкульозом, свідчить про потребу в детальному аналізі організації передачі на

супровід, ефективності та якості надання послуг супроводу.

Формування толерантного ставлення як передумова подолання туберкульозу. Україна досягла значного прогресу в комплексному підході до подолання стигми, пов'язаної з туберкульозом. Важливим кроком став перегляд законодавчих ініціатив, які закріпили нові стандарти ставлення до осіб із цим захворюванням. У боротьбі з туберкульозом немає другорядних аспектів, і ми дуже уважно ставимося не лише до стратегічних документів, а й до зворотного зв'язку з людьми, які стикаються з ним. Важливо розуміти їхні потреби та враховувати їхні очікування від системи охорони здоров'я.

Підхід, орієнтований на індивідуальні потреби кожної людини з туберкульозом, є ключовим елементом боротьби зі стигмою. Важливо не лише говорити про забезпечення доступу до лікування, а й формувати суспільне сприйняття туберкульозу як виліковного захворювання, а людей, які з ним борються, — як таких, що потребують підтримки, а не осуду. Це означає, що лише медикаментозного лікування недостатньо, необхідний комплексний підхід, що передбачає соціальну підтримку, психологічну допомогу та захист прав людей із туберкульозом. Кожен крок у цьому напрямі має значення. Для цього були впроваджені гендерно орієнтовані алгоритми тестування та надання медичної допомоги, які враховують індивідуальні потреби людини. Окрім того, важлива увага приділяється запровадженню дестигматизувальної термінології, адже саме через спілкування демонструють упереджене, стереотипне або дискримінаційне ставлення до людей.

Для досягнення сталих змін ми використовуємо доказові підходи, що ґрунтуються на регулярних дослідженнях рівня стигматизації. Результати досліджень 2021 та 2024 р. свідчать про позитивну динаміку: суспільне ставлення до

туберкульозу поступово змінюється на краще. Вагомим досягненням є зменшення рівня стигматизації серед медичних працівників. Це важливий показник, оскільки ставлення медичної спільноти суттєво впливає на прихильність пацієнтів до лікування, їхню довіру до системи охорони здоров'я та бажання звертатися по допомогу на ранніх стадіях хвороб.

Висновки

Незважаючи на тривалу військову агресію РФ в Україні зроблено низку суттєвих кроків для того, щоб державна політика була спрямована на створення умов для подолання туберкульозу. Цьому сприяє сформована державна політика щодо подолання туберкульозу, зміцнення нормативно-правової бази, комплексний підхід до подолання туберкульозу, впровадження інноваційних методів, підтримка міжнародних партнерів, віддана справа надання медичної допомоги фтизіатрична служба. Повномасштабна війна проти України спричинила і продовжує спричиняти безпрецедентні виклики, які становлять загрозу для всіх досягнень і не дають впевненості в майбутньому. Серед важливих проблемних питань: обмеження доступу до медичної допомоги, особливо в регіонах, наближених до зони бойових дій, недостатній рівень лікування осіб із туберкульозом на первинному рівні, зменшення обсягів міжнародної технічної допомоги, виснаження, професійне вигорання, негативний вплив на психічне здоров'я працівників фтизіатричної служби.

Однак якщо в країні є політична воля, є люди, віддані справі подолання туберкульозу, є партнери, які поділяють ці цінності, то завдяки координації зусиль від національного рівня до рівня територіальних громад формується сильна дієва державна політика для зміцнення здоров'я української нації, вільної від туберкульозу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн — Я.С. Терлеєва, О.М. Гвоздецька; збір матеріалу — О.П. Сакальська, О.М. Медведєва, А.В. Кравчук; опрацювання матеріалу та написання тексту — Я.С. Терлеєва, О.І. Ушакова.

Список літератури

1. Закон України «Про подолання туберкульозу в Україні». Прийняття від 14.07.2023. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3269-20#Text>.
2. Звіт національної протитуберкульозної програми про досягнутий прогрес у подоланні туберкульозу за 2024 рік. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/%D0%97%D0%B2%D1%96%D1%82%20%D0%BD%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D1%97%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D0%BE%D1%97%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B8%20%D0%A3%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%20%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%8F%D0%B3%D0%BD%D1%83%D1%82%D0%B8%D0%B9%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%81%20%D1%83%20%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%96%20%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D0%BE%D0%B7%D1%83%202024%20%D1%80%D1%96%D0%BA%20(1).pdf).
3. Наказ МОЗ України «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз» від 19 січня 2023 року № 102. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf.
4. Про схвалення Стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2024–2026 роки та затвердження операційного плану заходів з її реалізації. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 2 серпня 2024 р. № 726-р <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/726-2024-%D1%80#Text>.
5. Korotych O, et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Inf Dis.* 2024;24:1151-61. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00228-7. PMID: 38880112 PMCID: PMC11424498.
6. Lytvynenko N, et al. Features of the BPAL triage routine practice algorithm in Bit-TB regions of Ukraine. *Eur Respir J.* 2024;6 (Suppl.68):PA2366. doi: 10.1183/13993003.congress-2024.PA2366.
7. Medvedieva O, Gurbanova E, Blondal K, et al. Implementing BPALM/BPAL regimen: From operational research to programmatic use – Experience of Ukraine. In: Abstract Book World Conference on Lung Health 2024 of The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Bali, Indonesia, 12-16 November 2024. P. 576. https://documents.theunion.org/web-uploads/UNION2024_Abstracts.pdf?_gl=1*963prt*_ga_8PZRTR8JPW*cE3NTEzMzkwMjMkbzEkZzAkdDE3NTEzMzkwMjkkajU0JGwwJGgw.
8. Political Declaration of the High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis: draft resolution/submitted by the President of the General Assembly. United Nations Digital Library. <https://digitallibrary.un.org/record/4022582?v=pdf>.
9. WHO. The end TB strategy. WHO, 2015; <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/the-end-tb-strategy>.
10. WHO. Use of computer-aided detection software for tuberculosis screening: WHO policy statement 2025. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381613/9789240110373-eng.pdf?sequence=1>.

Контактна інформація / Corresponding author

Терлеєва Яна Сергіївна, зав. відділу управління та протидії туберкульозу
<https://orcid.org/0009-0000-4641-9454>
 E-mail: i.terleieva@phc.org.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 05.05.2025.
 Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 12.06.2025.
 Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Терлеєва ЯС, Гвоздецька ОМ, Сакальська ОП, Медведєва ОМ, Ушакова ОІ, Кравчук АВ. Державна політика у сфері подолання туберкульозу: консолідація зусиль в умовах повномасштабної війни проти України. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:5-10. doi: 10.30978/TB2025-3-5.
- Terleieva YaS, Gvozdetska OM, Sakalska OP, Medvediev OM, Ushakova OI, Kravchuk AV. State Policy in Combating Tuberculosis: Consolidating Efforts Amid the FullScale War Against Ukraine. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:5-10. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-5>. Ukrainian.

E.V. Lesnic¹, L.D. Todoriko²¹ State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemițanu», Chișinău, Republic of Moldova² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Criteria for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis from Community-Acquired Pneumonia of Moderate to Severe Course and Associated with COVID-19.

Part 1

The COVID-19 pandemic has significantly changed the spectrum of lung pathology. As the lungs are the main organs affected by the SARS-CoV-2, as well as by community-acquired and *Mycobacterium tuberculosis* infections, their differentiation based on specific clinical, radiological and laboratory tests should be done properly for early initiation of treatment and follow-up.

Objective – to establish the distinguishing clinical, radiological and laboratory differential diagnostic criteria between COVID-19-associated pneumonia, moderate to severe community-acquired pneumonia (CAP) and pulmonary infiltrative tuberculosis in the frame of a prospective longitudinal study.

Materials and methods. A prospective case-control study was conducted from 1 January 2020 to 31 December 2022. It included 255 patients, distributed into the 1st group – 70 patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia, the 2nd group – 65 patients with CAP and the 3rd group – 120 patients with pulmonary infiltrative TB. All patients were aetiologically confirmed through the conventional microbiological or molecular genetic tests and clinically managed in specialised clinical services. Statistical analysis was carried out using quantitative and qualitative tests in SPSS Statistics 23.0 software, in which paired sample T-test, Anova and Chi-square tests were performed. The differences were considered statistically significant with a confidence level of more than 95 % and $p < 0.05$.

Results and discussion. The demographic characteristics of the patients showed no significant differences; however, male sex was identified as a high-risk factor for developing TB (Odds Ratio (OR) = 7.6; 95 % Confidence Interval (CI): 3.7–14.9; risk difference: 46 %; $\chi^2 = 37$; $p < 0.001$) compared to SARS-CoV-2 pneumonia. Additionally, male sex was found to be a moderate risk factor for severe CAPs (OR = 2.4; 95 % CI: 1.3–4.8; risk difference: 21 %). Young age (<45 years) was identified as a high-risk factor for developing TB (OR = 8.1; 95 % CI: 3.6–17.2; risk difference: 20 %). In contrast, age over 45 years was a significant risk factor for severe CAPs (OR = 6.6; 95 % CI: 3.1–14.2; $\chi^2 = 32$; $p < 0.001$; risk difference: 41 %) and SARS-CoV-2 pneumonia (OR = 7.4; 95 % CI: 3.2–8.1; $\chi^2 = 27$; $p < 0.001$; risk difference: 37 %).

Conclusions. Demographic characteristics of patients in all study groups showed that male gender was likely a high-risk factor for developing tuberculosis compared with SARS-CoV-2-associated pneumonia. Male gender was found to be a moderate-risk factor for severe community-acquired pneumonia. Young age (<45 years) was identified as a high-risk factor for developing tuberculosis; age over 45 years was a significant risk factor for severe community-acquired pneumonia and SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Keywords

Tuberculosis, COVID-19, community-acquired pneumonia, risk factors, age, gender.

The lower respiratory tract infections, including bronchitis, bronchiolitis and community-acquired pneumonia (CAP) are often erroneously diagnosed in patients with pulmonary tuberculosis (TB), which worsens the epidemiological situation at the community level and increases the risk for complications, prolongs treatment and results in an unfavorable outcome [5, 10]. The World Health Organization (WHO) listed TB and CAP among the 10 global causes of death [12]. The case fatality rate (CFR) in TB, meaning the proportion of patients who developed and died from TB is in the range of 12–15 % globally [11]. In comparison, the CFR in patients with severe CAP varies depending on the causative agent, with the highest rates for Influenza A H1N1 CAP – 17 %, *Pseudomonas aeruginosa* CAP – 14 %, *Haemophilus influenzae* CAP – 12 %, *Klebsiella pneumoniae* CAP – 7 %, atypical bacteria (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella species*) CAP and *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcal* CAP) – 3–35 % [2]. The SARS-CoV-2 pneumonia achieved the 4–40 % CFR rate during the outbreak (2020–2022), with the peak in patients older than 65 years, with concurrent cardiovascular or cerebrovascular diseases and immunosuppressive conditions [9].

Clinical data are the first differential criteria, and the main evidence suggesting pulmonary TB were gradual onset with symptoms developing over several weeks to months, while in *pneumococcal* and SARS-CoV-2 pneumonia usually had an acute onset over several days [5, 9, 10]. Night sweats, haemoptysis, weight loss and loss of appetite were suggestive of pulmonary TB, while high fever, chills, intense cough, chest pain and dyspnoea were typical for bacterial and COVID-19 pneumonia [1–3, 9, 11].

Because the lungs are the main organs affected by SARS-CoV-2, community-acquired respiratory infections and TB, the distinctive criteria should be properly identified for early onset of adequate treatment [1, 3, 5, 10]. Based on the results of the specialised literature, the main differential criteria of the listed diseases are clinical presentation, laboratory data and radiological findings. As clinical data are the first differential criteria to be evaluated by healthcare workers, the main evidence suggesting pulmonary TB is gradual onset with symptoms developing over several weeks to months, while in *pneumococcal* and SARS-CoV-2 pneumonia usually have an acute onset over several days [4]. Night sweats, haemoptysis, weight loss and loss of appetite are more suggestive of pulmonary TB, while high fever, chills, intense cough, chest pain, and dyspnoea are more typical for *pneumococcal* and COVID-19-associated pneumonia [3]. Radiographic patterns characteristic of TB – infiltrates, nodules and paren-

chymal lesions/cavities – are localised in the upper lobes and posterior segments, while *pneumococcal* CAP is most often localised in a lobar distribution, affecting the lower lobe [2, 3, 5, 10].

Some studies denoted that the rate of misdiagnosed TB cases increased during the COVID-19 pandemic, when mobility restrictions caused limited access to specialised healthcare services [2, 5, 9, 10]. As a consequence, the TB notification rates decreased globally by 30 %, with a slight recovery in the late stage of the COVID-19 outbreak [11]. The diagnosis of *pneumococcal* CAP, which is the most common, is based on Gram staining, identifying Gram-positive diplococci (*S. pneumoniae*) in the red and grey stages, while for COVID-19 pneumonia, reverse transcription polymerase chain reaction and rapid antigen tests are the gold standard diagnostic tools [4, 6, 11]. Differential diagnosis of the listed diseases plays a crucial role in the diagnostic process, and the criteria on which it is based are essential tools for clinicians to identify and distinguish between various conditions with similar presentations [6–8]. The role of these criteria is to provide a systematic approach to evaluating patients' symptoms, signs and investigation results; distinguishing between diseases with similar presentations; guiding further investigations; improving diagnostic accuracy; and recognising when multiple conditions may be present simultaneously [4, 8]. This is important because many patients may have several diagnoses. The major challenge and seriousness of this issue are determined by the epidemiological danger that TB patients pose to the healthy population. Summarising above data, it was pointed out that the diagnosis of TB and CAP, including COVID-19 pneumonia, poses major challenges under current epidemiological conditions, and that the main peculiarities and risk factors need to be revised for a more individualised clinical approach.

Objective – to establish the distinguishing clinical, radiological and laboratory differential diagnostic criteria between COVID-19-associated pneumonia, moderate to severe community-acquired pneumonia and pulmonary infiltrative tuberculosis within the frame of a prospective longitudinal study.

Materials and methods

A prospective case-control study was conducted from 01.01.2020 to 31.12.2022 and included 25 patients who were registered and managed during the initial phase of the COVID-19 pandemic in clinical services in the Chernivtsi region and the Republic of Moldova.

The selected patients were divided into 3 groups: the 1st group included 70 patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia; and 2nd group –

Table 1. Distribution of the patients by demographic data (n = 266)

Indices	Indices	1 st Group (n = 70)	2 nd Group (n = 65)	3 rd Group (n = 120)
Gender	Men	25 (35 %)*°	41 (63 %)	97 (80 %)
	Women	45 (65 %)*°	24 (37 %)	23 (20 %)
Age groups	18–24 years	0	1 (2 %)	8 (7 %)
	25–34 years	2 (3 %) [°]	5 (8 %)	24 (20 %)
	35–44 years	8 (11 %) [°]	2 (2 %) ^{**}	37 (31 %)
	45–54 years	14 (20 %)	13 (20 %)	31 (26 %)
	55–64 years	25 (36 %) [°]	18 (28 %) [#]	15 (12 %)
	≥65 years	31 (44 %) [°]	26 (40 %) ^{**}	5 (4 %)
Age categories	18–44 years	10 (14 %)*°	11 (17 %) ^{**}	69 (57 %)
	≥45 years	60 (86 %)*°	54 (83 %) ^{**}	51 (42 %)

Note. * p < 0.001 comparing 1st and 2nd groups; ° p < 0.001 comparing 1st and 3rd groups; # p < 0.05, ** p < 0.001 comparing 2nd and 3rd groups; Statistical test: Chi-square.

65 patients diagnosed with severe CAPs and the 3rd group – 120 patients with pulmonary infiltrative TB, registered as new cases.

All patients were aetiologically confirmed through the conventional microbiological or molecular genetic tests and clinically managed in clinical services during the initial phase of the COVID-19 pandemic (01.01.2020–31.12.2022). The study was approved by the ethics committee (approval No. 16 dated 21.04.2020) and the consent forms were signed.

Including criteria for patients in the study were: age over 18 years; the 1st group – SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed through nucleic acid amplification test (RT-PCR), antigen test and radiological investigations (chest X-ray and high-resolution computed tomography, HRCT); the 2nd group – severe CAP diagnosed aetiologically through Gram smear staining and culture with antibiogram (susceptibility testing against conventional antibiotics), radiological investigations (chest X-ray, HRCT); the 3rd group – pulmonary infiltrative TB, diagnosed through sputum smear Ziehl–Neelsen staining, culture with drug-sensitivity testing (DST), nucleic acid amplification tests (GeneXpert MTB/Rif) and chest X-ray.

Severity of CAPs was assessed using major criteria: respiratory failure, tachypnea (rate ≥ 30 breaths), hypotension (< 90/60 mmHg), hypothermia (< 36 °C), confusion, plasma urea nitrogen ≥ 20 m/dL, platelet count < 100 · 10³/μL and leucocyte count < 4000/mm³. The results of bacterial culture on conventional growth media and DST established *S. pneumonia* in 22 (34 %), *H. influenzae* in 11 (17 %), methicillin-susceptible *S. aureus* – 4 (6 %), *S. pyogenes*, *M. pneumonia* and *P. mirabilis* – in 3 (5 %) cases respectively, *P. aeruginosa* and *Enterobacter sp.* – in 2 (3 %) patients respectively and *Klebsiella sp.* – in 4 (6 %) cases. In 12 (18 %) patients the viral aetiology of CAP was confirmed

through polymerase chain reaction and rapid antigen detection tests.

Statistical analysis was carried out using quantitative and qualitative methods with SPSS Statistics 23.0 software, in which paired sample T-test, Anova and Chi-square tests were performed. Differences were considered statistically significant with a confidence level of more than 95 % and p < 0.05.

Results

According to the distribution by gender, the male-to-female ratio was 0.5 : 1.0 in the first group, 2 : 1 in the second group and 4 : 1 in the third group.. The rate of men affected by TB and severe bacterial CAP was statistically higher than in SARS-CoV-2 pneumonia ($\chi^2 = 21$; p < 0.001).

Repatriation of patients into age groups, according to the WHO recommendations, identified that the largest subgroups in the 1st group were patients aged between 45 and 64 years and those older than 65 years (86 %); in the 2nd group – between 55 and 64 years and older than 65 years (68 %); and in the 3rd group – between 25 and 54 years, constituting two thirds (77 %).

The statistical threshold was reached when comparing the subgroups aged 35–44 years, which predominated in the 3rd group, with the 1st and 2nd groups, and subgroups of patients between 55–64 years and the over 65 years, which predominated in the 1st group vs. 2nd and 3rd groups ($\chi^2 = 15$; p < 0.001). Regrouping the patients in two age groups – younger and older than 45 years – showed that younger patients statistically predominated in the 3rd group compared to the 1st and those older than 45 years predominated in the first and second groups compared to the third group ($\chi^2 = 34$; p < 0.0001) (Table 1).

Analysing statistical data, it was found that the male sex was a high-risk factor for developing active

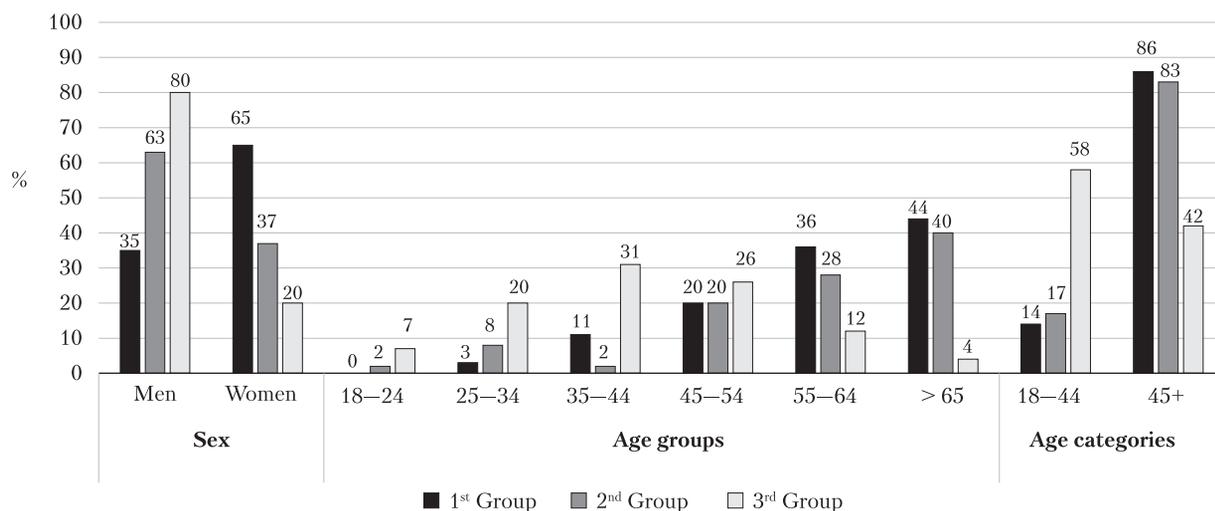


Fig. 1. Distribution of the patients by demographic data

TB (OR = 7.6; 95 % CI 3.7–14.9; risk difference 46 %; $\chi^2 = 37$; $p < 0.001$) compared to SARS-CoV-2 pneumonia and a moderate-risk factor for severe CAP (OR = 2.4; 95 % CI 1.3–4.8; risk difference 21 %). Young age (< 45 years) was a high-risk factor for developing TB (OR = 8.1; 95 % CI 3.6–17.2; risk difference 20 %) and age over 45 years was a high-risk factor for severe CAP and SARS-CoV-2 pneumonia (OR = 6.6; 95 % CI 3.1–14.2; $\chi^2 = 32$; $p < 0.001$; risk difference 41 %) and OR = 7.4; 95 % CI 3.2–8.1; $\chi^2 = 27$; $p < 0.001$; risk difference 37 %) (Fig. 1).

The primary epidemiological risk factor for TB is contact with an active source of infection, which was identified in one third of patients in the 3rd group (43 patients, 33 %), including 33 patients (26 %) from family outbreaks.

One third of patients with SARS-CoV-2 pneumonia had returned from abroad while ill, and one fifth of TB patients had recently returned from labour migration within the past three months.

All patients with SARS-CoV-2 pneumonia, 61 (93 %) patients with severe CAP, and 68 (56 %) cases of pulmonary TB had underlying comorbid conditions.

The combination of the associated diseases was assessed using the Euler circles. The combination of 5 diseases was detected in 19 (27 %) cases, of 4 diseases in 24 (34 %) and of 3 diseases in 27 (36 %) patients with SARS-CoV-2 pneumonia.

The most common combination in patients with SARS-CoV-2 pneumonia involved cardiovascular diseases such as arterial hypertension, atherosclerotic heart disease and congestive heart failure, along with chronic respiratory diseases, observed in 51 (73 %) patients.

Additionally, glucose metabolism disorders were present in 24 (34 %) patients diagnosed with

SARS-CoV-2-associated pneumonia. In every second patient with severe CAP (31 (48 %) were more often diagnosed with 2 associated diseases, 27 (41 %) with 3 comorbidities and in 7 (11 %) with only one associated disease.

The most frequent combination, observed in approximately one third of patients (23 cases, 35 %), was an infectious complication on a chronic respiratory condition (such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis or lung fibrosis) combined with cardiovascular diseases.

Immunocompromised state due to HIV infection (AIDS), immunosuppressive therapy and chronic respiratory diseases was identified in 6 (10 %) cases. Regarding the 3rd group, post-tuberculosis lung disease was diagnosed only in TB patients, including bronchiectasis in 5 (4 %) cases, calcifications in 19 (16 %), pleural adhesions in 22 (18 %) and pulmonary hypertension in 2 (1 %) patients.

One of the most frequent comorbidities was the type 2 diabetes mellitus (DM), which was diagnosed in 17 (24 %) patients with SARS-CoV-2 pneumonia, 8 (12 %) with severe CAP and 11 (9 %) patients with TB. Overweight/obesity (body mass index (BMI) greater than 25–30 kg/m²) was established in 65 (93 %) COVID-19 patients and 36 (55 %) severe cases with CAP.

Malnutrition (BMI < 20 kg/m²) was detected in 86 (72 %) and cachexia (BMI < 18 kg/m²) in 34 (29 %) TB patients (Table 2).

Active tobacco smoking was detected in the majority of TB patients, 98 (82 %), and in patients with CAP – 39 (60 %). The rate were statistically higher compared to the group with SARS-CoV-2 pneumonia ($\chi^2 = 63$; $p < 0.001$).

Alcohol abuse or chronic alcoholism statistically predominated among the patients with TB and CAPs ($\chi^2 = 13$; $p < 0.001$).

Table 2. Risk factors distribution among patients (n = 255)

Indices	Indices	1 st Group (n = 70)	2 nd Group (n = 65)	3 rd Group (n = 120)
Epidemiological	TB contact	0	0 [#]	43 (33)
	Recently returned from abroad	25 (35 %)**	0 [#]	16 (20 %)
Biological	Co-morbidities	70 (100 %)°°	61 (93 %)##	68 (56 %)
	HIV-infection	1 (1 %)°	5 (8 %)°	22 (18 %)
	Alcohol abuse	0 (0 %)***°°	11 (17 %)	28 (23 %)
	Tobacco smoking	16 (23 %)***°°	39 (60 %)°	98 (82 %)
	Drug use	0 (0 %)***°	5 (8 %)	10 (8 %)
	Obesity/overweight	49 (70 %)***°°	62 (95 %)##	0 (0 %)
	Undernutrition/cachexia	0 (0 %)°°	0 (0 %)##	110 (92 %)
Social economical	Vulnerable	12 (17 %)***°°	6 (9 %)##	107 (89 %)
	Stable	58 (83 %)***°°	59 (91 %)##	13 (11 %)

Note. * p < 0.01, ** p < 0.001 comparing 1st and 2nd groups; ° p < 0.01, °° p < 0.001 comparing 1st and 3rd groups; # p < 0.01, ## p < 0.001 comparing 2nd and 3rd groups; Statistical test: Chi-square.

Socially and economically vulnerable state was established in a statistically higher proportion in the TB group compared with other groups ($\chi^2 = 17$; $p < 0.001$).

Analysing statistical data, it was concluded that the major risk factors for active TB were: socially vulnerable state (OR = 39.1; 95 % CI 24–46), alcohol abuse (OR = 18.4; 95 % CI 4.7–26.1), undernourishment (OR = 15.6; 95 % CI 14–19), tobacco smoking (OR = 8.1; 95 % CI 6.2–9.7) and recent contact with an active source of infection (OR = 5.9; 95 % CI 4.3–7.2).

The risk factors with medium impact were labour migration in the last 3 months (OR=3.6; 95 % CI 2.1–4.7) and immunosuppression due to HIV/AIDS (OR = 2.2; 95 % CI 1.2–4.7). For SARS-CoV-2 pneumonia and severe CAPs the major risk factors were the comorbid background (OR = 21; 95 % CI 19–38) and (OR = 186; 95 % CI 144–196)

respectively), overweight (OR = 4.9; 95 % CI 2.4–6.2) and OR = 18; 95 % CI 14–26) (Fig. 2).

The demographic characteristics of the patients showed no significant differences; however, male sex was identified as a high-risk factor for developing TB (OR = 7.6; 95 % CI: 3.7–14.9; risk difference: 46 %; $\chi^2 = 37$; $p < 0.001$) compared to SARS-CoV-2 pneumonia. Additionally, male sex was found to be a moderate-risk factor for severe CAP (OR = 2.4; 95 % CI: 1.3–4.8; risk difference: 21 %). Young age (<45 years) was identified as a high-risk factor for developing TB (OR = 8.1; 95 % CI: 3.6–17.2; risk difference: 20 %). In contrast, age over 45 years was a significant risk factor for severe CAPs (OR = 6.6; 95 % CI: 3.1–14.2; $\chi^2 = 32$; $p < 0.001$; risk difference: 41 %) and SARS-CoV-2 pneumonia (OR = 7.4; 95 % CI: 3.2–8.1; $\chi^2 = 27$; $p < 0.001$; risk difference: 37 %).

While the demographic characteristics of the patients did not differ between the groups, their risk

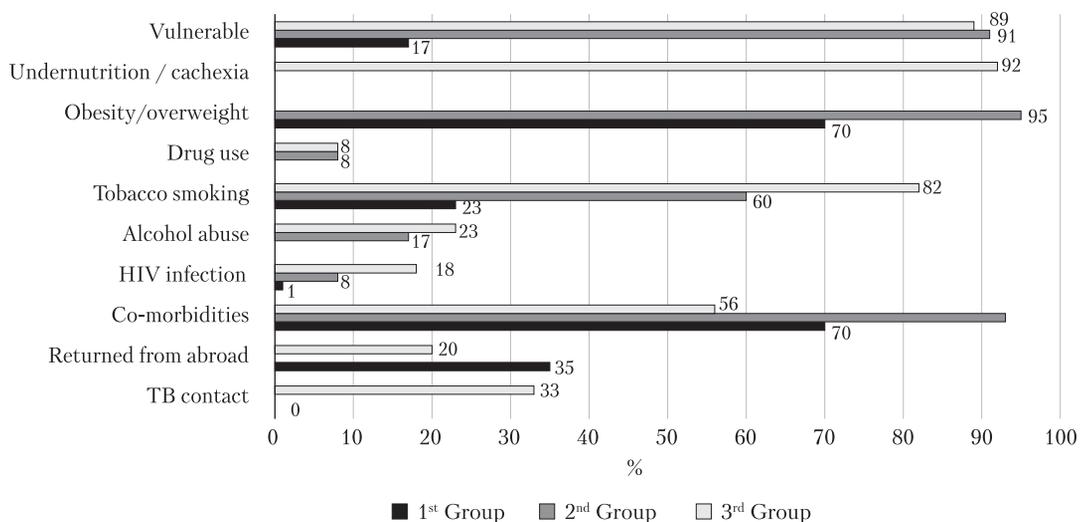


Fig. 2. Distribution of risk factors among patients

factors, clinical presentation, case management and aetiological examination results were contrasting. Similar aspects were identified in other international research [1–6, 9–11].

Conclusions

1. The demographic characteristics of patients across all study groups indicated that male sex was

a high risk factor for developing TB compared with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

2. Male sex was a moderate-risk factor for severe community-acquired pneumonia.

3. Young age (< 45 years) was identified as a high-risk factor for developing TB, whereas age over 45 years was a significant risk factor for both or severe community-acquired pneumonia and SARS-CoV-2-associated pneumonia.

There is no conflict of interest.

Authors' participation: concept and design of the study – L.D. Todoriko, E.V. Lesnik; collection of material, processing of material – E.V. Lesnik; writing the text – E.V. Lesnik, L.D. Todoriko; statistical processing of data – E.V. Lesnik, L.D. Todoriko; editing the text – L.D. Todoriko.

References

- Christensen BB, Azar MM, Turbett SE. Laboratory diagnosis for SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2022 Jun;36(2):327-47. doi: 10.1016/j.idc.2022.02.002. PMID: 35636903; PMCID: PMC9141924.
- Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia: how to assess illness severity. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999 Jun;54(3):250-4. PMID: 10441981.
- Lesnic E, Todoriko L, Yeremenchuk I, Shevchenko O, Slyvka V. The role of microbiological and radiological tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the conditions of the pandemic COVID-19. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2024;37-43. doi: 10.30978/TB2024-2-37.
- Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia – a retrospective study. *Adv Respir Med.* 2021;89(2):135-44. doi: 10.5603/ARM.a2021.0036. PMID: 33966261.
- Naderi H, Sheybani F, Erfani SS, Amiri B, Nooghabi MJ. The mask of acute bacterial pneumonia may disguise the face of tuberculosis. *Electron Physician.* 2017 Mar 25;9(3):3943-9. doi: 10.19082/3943. PMID: 28461868; PMCID: PMC5407226.
- Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022 Feb 19;399(10326):757-68. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1. PMID: 34942102; PMCID: PMC8687671.
- Todoriko L, Andriets O, Vyklyuk Y, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of tuberculosis infection in the WHO European Region. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2023;(2):86-92. doi: 10.30978/TB2023-2-86.
- Todoriko L, Petrenko V, Shevchenko O, Noreiko S, Semianiv I, Lesnic E. Mycobacterium tuberculosis resistance – stages of drug resistance formation. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2024;68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
- Venkataramana L, Prasad DVV, Saraswathi S, Mithumary CM, Karthikeyan R, Monika N. Classification of COVID-19 from tuberculosis and pneumonia using deep learning techniques. *Med Biol Eng Comput.* 2022 Sep;60(9):2681-91. doi: 10.1007/s11517-022-02632-x. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834050; PMCID: PMC9281341.
- Wei M, Yongjie Zhao, Zhuoyu Qian, et al. Pneumonia caused by Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect.* 2020 Jul-Aug;22(6-7):278-84. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.020. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561408; PMCID: PMC7297158.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2023. Available on: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

Е.В. Леснік¹, Л.Д. Тодоріко²

¹Державний університет медицини та фармації «Ніколя Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Критерії для диференціації легеневого туберкульозу від позалікарняної пневмонії середнього та важкого перебігу, пов'язаної з COVID-19. Частина 1

Пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) суттєво змінила спектр легеневої патології. Оскільки легені є основними органами, що вражаються вірусом SARS-CoV-2, позалікарняною інфекцією та інфекцією, спричиненою мікобактеріями туберкульозу, їхня диференціація на основі специфічних клінічних, радіологічних і лабораторних досліджень має бути проведена належним чином для раннього початку лікування та подальшого спостереження.

Мета роботи – визначити клінічні, радіологічні та лабораторні критерії для диференційної діагностики пневмонії, асоційованої з COVID-19, позалікарняної пневмонії середнього й важкого ступеня та інфільтративного туберкульозу легень.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження типу випадок–контроль з 01.01.2020 р. до 31.12.2022 р. Було залучено 255 пацієнтів, яких розподілили на три групи – 70 хво-

рих на пневмонію, асоційовану з SARS-CoV-2, 65 хворих на позалікарняну пневмонію та 120 хворих на інфільтративний туберкульоз легень. У всіх пацієнтів діагноз етіологічно підтверджено за допомогою звичайних мікробіологічних або молекулярно-генетичних тестів. Хворі отримували лікування в спеціалізованих клінічних установах. Статистичний аналіз проводили за допомогою кількісних і якісних тестів програмного забезпечення SPSS Statistics 23.0 із використанням Т-критерію парної вибірки, ANOVA і тесту χ^2 . Відмінності вважали статистично значущими з вірогідністю $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результати та обговорення. Демографічні характеристики істотно не відрізнялися між групами, але чоловіча стать була визначена як чинник високого ризику розвитку туберкульозу (відношення шансів (ВШ) – 7,6, 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 3,7–14,9, різниця ризиків – 46 %; $\chi^2 = 37$; $p < 0,001$), але не пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2. Установлено, що чоловіча стать є також чинником помірного ризику розвитку тяжких позалікарняних пневмоній (ВШ – 2,4; 95 % ДІ – 1,3–4,8, різниця ризиків – 21 %). Молодий вік (< 45 років) визначено як чинник високого ризику розвитку туберкульозу (ВШ – 8,1; 95 % ДІ – 3,6–17,2; різниця ризиків – 20 %), тоді як вік понад 45 років був чинником високого ризику розвитку тяжких позалікарняних пневмоній (ВШ – 6,6; 95 % ДІ – 3,1–14,2; $\chi^2 = 32$; $p < 0,001$, різниця ризиків – 41 %) і пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2 (ВШ – 7,4; 95 % ДІ – 3,2–8,1; $\chi^2 = 27$; $p < 0,001$; різниця ризиків – 37 %).

Висновки. Вивчення демографічних характеристик пацієнтів у всіх групах показало, що чоловіча стать, імовірно, є чинником високого ризику розвитку туберкульозу, але не пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2. Установлено, що чоловіча стать є чинником помірного ризику розвитку тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії. Молодий вік (< 45 років) визначений як чинник високого ризику розвитку туберкульозу, а вік понад 45 років – як чинник високого ризику розвитку тяжких позалікарняних пневмоній і пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2.

Ключові слова: туберкульоз, COVID-19, позалікарняна пневмонія, чинники ризику, вік, стать.

Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лія Дмитрівна, д. мед. н., професор
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 20.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 11.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Lesnic EV, Todoriko LD. Criteria for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis from Community-Acquired Pneumonia of Moderate to Severe Course and Associated with COVID-19. Part 1. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:11-17. doi: 10.30978/TB2025-3-11.
- Lesnic EV, Todoriko LD. Criteria for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis from Community-Acquired Pneumonia of Moderate to Severe Course and Associated with COVID-19. Part 1. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:11-17. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-11>.



А.К. Вородюхіна, М.В. Куліш, А.Г. Ярешко, К.М. Куліш
Полтавський державний медичний університет

Ефективність різних режимів лікування хворих на вперше діагностований чутливий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз легень

Розробка нових ефективніших методів лікування туберкульозу є одним із пріоритетних напрямів сучасної фтизіатрії. Останніми роками антибактеріальні препарати фторхінолонового ряду почали широко використовувати в лікуванні не лише резистентного, а й чутливого туберкульозу.

Мета роботи — оцінити ефективність 4-місячного режиму хіміотерапії вперше діагностованого чутливого туберкульозу легень із використанням моксифлоксацину та рифапентину.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 65 хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, яких розподілили на дві групи: 33 пацієнти (основна група) отримували лікування за 4-місячною схемою з використанням моксифлоксацину та рифапентину в інтенсивній фазі та фазі продовження лікування (2HRZMfx 2HRMfx), 32 хворих (контрольна група) лікували за стандартною 6-місячною схемою (2HREZ 4HR). Середній вік пацієнтів основної групи становив $45,3 \pm 1,3$, контрольної — $(44,8 \pm 1,2; p > 0,05)$ року, в обох групах переважали особи від 35 до 55 років. Чоловіків в основній групі було 24 (72,73 %), жінок — 9 (27,27%), відповідно в контрольній групі — 23 (71,88 %) і 9 (28,12 %). Пацієнти обох груп були ідентичні за клінічними формами туберкульозу легень, наявністю бактеріовиділення та коморбідними станами.

Результати та обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що припинення бактеріовиділення відбулося в усіх хворих основної групи та 30 (93,75 %) пацієнтів контрольної групи. Рентгенологічні зміни в легеневій тканині по завершенні курсу лікування повністю зникли у 29 (87,88 %) хворих основної групи й 27 (84,38 %) осіб контрольної групи, у 2 (6,06 %) і 3 (9,37 %) пацієнтів відповідно патологічні зміни в легенях зменшилися. У 17 (51,5 %) осіб основної групи та 14 (43,75 %) пацієнтів контрольної маса тіла збільшилася в середньому на 2–3 кг. Усі пацієнти основної групи по завершенні повного курсу лікування відновилися клінічно, ознаки хвороби в них зникли. У контрольній групі таких пацієнтів було 30 (93,75 %). У 2 пацієнтів була невдача лікування, тому їхній клінічний стан не поліпшився. У 5 (15,5 %) пацієнтів основної групи без супутньої патології (вірус імунодефіциту людини/синдром набутого імунодефіциту, гепатит) виявлено небажані ефекти на протитуберкульозні препарати різного ступеня тяжкості. У контрольній групі небажані явища не спостерігалися.

Висновки. Отримані результати свідчать про високу ефективність 4-місячного режиму лікування вперше діагностованого чутливого туберкульозу легень із використанням моксифлоксацину та рифапентину в інтенсивній фазі та фазі продовження лікування. Коротший термін лікування позитивно впливає на психологічний стан пацієнта, полегшує контроль прийому препаратів, але частіше призводить до виникнення небажаних явищ і є дорожчим на 45,44 % (3473,6 грн).

Ключові слова

Чутливий туберкульоз, ефективність лікування, моксифлоксацин, рифапентин.

Туберкульоз залишається складною і важливою проблемою не лише в Україні, а й у світі [1, 8]. Останніми роками спостерігалася тенденція до зменшення захворюваності на туберкульоз, але підвищити ефективність лікування хворих на чутливий і резистентний туберкульоз не вдалося. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в Україні не перевищує 70 % (рекомендований показник ВООЗ — 86 %) [13], хворих на резистентний — 40–45 %. Загальна ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у світі становить 52 % [14]. Наведені дані турбують лікарів усіх країн, адже туберкульоз не має кордонів, а в умовах війни, руйнувань, психогенних потрясінь, бідності та голоду збільшується кількість хворих на цю недугу [6, 9, 11].

Ефективне лікування хворих на туберкульоз — один із основних чинників зниження захворюваності на туберкульоз, оскільки, крім відновлення здоров'я пацієнта, усувається джерело зараження туберкульозом людей та довкілля [15]. Неefективне лікування призводить до зростання вдвічі кількості джерел туберкульозної інфекції, тоді як рання діагностика та вчасно розпочата ефективна терапія зменшує чисельність хворих на 8 % [3].

Триває розробка нових ефективніших режимів лікування хворих на туберкульоз [5, 7]. Протягом останніх років антибактеріальні препарати фторхінолонового ряду (левофлоксацин, моксифлоксацин) широко використовують у режимах протитуберкульозної хіміотерапії не лише резистентного, а й чутливого туберкульозу. Ефективність використання моксифлоксацину в різних режимах лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз вивчалася як вітчизняними, так і зарубіжними вченими.

М.М. Кужко та співавт. [2] з'ясували, що додавання моксифлоксацину в інтенсивній фазі лікування дає змогу припинити бактеріовиділення через 4–6 тиж у 69 % хворих, а поліпшення клінічного стану в 75,9 % пацієнтів зареєстровано вже через 2 тиж, що значно перевершувало показники контрольної групи (42,5 та 65,1 % відповідно), яка отримувала лікування за стандартним режимом.

Група індійських учених [10] виявила майже однакову ефективність режимів 2HRZEMfx 2HRMfx та 2HREZ 4HRE, але перевагами режиму з моксифлоксацином були коротший на 2 міс термін лікування, удвічі менша кількість побічних реакцій, що зменшувало витрати на лікування.

Науковцями із Шаньдунського університету під час 15-річного дослідження ефективності різних режимів призначення моксифлоксацину (2HRZMf 2HRMf; 2RZEMf 4HR; 2R(high-dose) ZEMf 4Mf; 2HRZMf 2ERZMf) у лікуванні понад

7 тис. хворих на туберкульоз із різних країн (Китай, південна Індія, південна Африка, Бразилія, Танзанія, Уганда, Північна Америка) установлено, що додавання моксифлоксацину до схеми лікування значно збільшувало швидкість конверсії мокротиння порівняно зі стандартною схемою 2HRZE 4HR, але при цьому зростала частота виникнення нетяжких побічних реакцій [12].

В Україні згідно з протоколами моксифлоксацин у лікуванні хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз призначають у поєднанні з рифапентином, ізоніазидом і піразинамідом в інтенсивній та підтримувальній фазах [4]. Ефективність цього режиму лікування вивчено недостатньо.

Мета роботи — оцінити ефективність 4-місячного режиму хіміотерапії вперше діагностованого чутливого туберкульозу легень з використанням моксифлоксацину та рифапентину.

Матеріали та методи

Ефективність різних режимів лікування вивчена в контрольованому рандомізованому дослідженні, в якому взяли участь 65 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю, яких розподілили на дві групи. В основну групу залучено 33 пацієнти, що отримували лікування за 4-місячною схемою з використанням моксифлоксацину та рифапентину в інтенсивній фазі та у фазі продовження лікування (2HPZMfx 2HPMfx). Решту хворих (контрольна група) лікували за стандартною 6-місячною схемою (2HREZ 4HR). Середній вік пацієнтів основної групи становив $45,3 \pm 1,3$, контрольної — $(44,8 \pm 1,2; p > 0,05)$ року, в обох групах переважали особи від 35 до 55 років. Чоловіків в основній групі було 24 (72,73 %), жінок — 9 (27,27 %), відповідно в контрольній групі — 23 (71,88 %) і 9 (28,12 %). Пацієнти обох груп були порівнянні за співвідношенням статей, клінічними формами туберкульозу легень, наявністю бактеріовиділення та коморбідними станами.

Ефективність лікування оцінювали за такими критеріями: припинення бактеріовиділення, розсмоктування інфільтративних змін у легенях, закриття порожнин розпаду, поліпшення загального стану, нормалізація лабораторних показників крові, зміна маси тіла. Також оцінювали переносність призначеного режиму хіміотерапії. Пацієнтів обох груп обстежували до початку хіміотерапії, по завершенні інтенсивної фази та фази продовження лікування.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконували загальноприйнятими методами з використанням програмного пакета Statistica 2006. Статистичну значущість відмінностей

Таблиця 1. Динаміка показників загального аналізу крові на тлі лікування у хворих основної групи

Показник	Термін обстеження		
	До початку лікування	Після завершення інтенсивної фази	Після завершення фази продовження лікування
Гемоглобін, г/л	133,040 ± 0,052	135,820 ± 0,051	135,680 ± 0,052
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,470 ± 0,037	4,770 ± 0,047	4,890 ± 0,045
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,580 ± 0,038	6,250 ± 0,031	5,390 ± 0,036
Паличкоядерні, %	4,000 ± 0,044	3,380 ± 0,045	3,090 ± 0,048
Еозинофіли, %	1,750 ± 0,056	2,350 ± 0,053	2,000 ± 0,057
Базофіли, %	0,250 ± 0,043	0,200 ± 0,044	0,090 ± 0,046
Сегментоядерні, %	62,250 ± 0,051	60,170 ± 0,053	59,870 ± 0,052
Лімфоцити, %	25,250 ± 0,032	28,290 ± 0,031	29,430 ± 0,034
Моноцити, %	5,460 ± 0,046	5,630 ± 0,045	6,350 ± 0,044
ШОЕ, мм/год	20,920 ± 0,087	15,520 ± 0,088	14,080 ± 0,085

Таблиця 2. Динаміка показників загального аналізу крові на тлі лікування у хворих контрольної групи

Показник	Термін обстеження		
	До початку лікування	Після завершення інтенсивної фази	Після завершення фази продовження лікування
Гемоглобін, г/л	136,100 ± 0,032	133,550 ± 0,035	136,250 ± 0,031
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,510 ± 0,037	4,340 ± 0,036	4,490 ± 0,035
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,100 ± 0,048	6,410 ± 0,045	6,560 ± 0,046
Паличкоядерні, %	3,650 ± 0,044	3,530 ± 0,044	2,500 ± 0,046
Еозинофіли, %	2,110 ± 0,036	1,590 ± 0,033	1,690 ± 0,034
Базофіли, %	0,390 ± 0,043	0,590 ± 0,045	0,500 ± 0,044
Сегментоядерні, %	55,590 ± 0,051	53,440 ± 0,052	54,850 ± 0,053
Лімфоцити, %	28,650 ± 0,033	30,650 ± 0,032	32,400 ± 0,031
Моноцити, %	6,600 ± 0,036	5,560 ± 0,035	6,310 ± 0,034
ШОЕ, мм/год	21,950 ± 0,086	17,450 ± 0,087	12,600 ± 0,085

отриманих результатів оцінювали за критерієм Стьюдента.

Дослідження проводили з дотриманням Гельсінської декларації охорони прав людини та принципів біомедицини, відповідних законів України, конвенції Ради Європи про права людини. Усі пацієнти підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні, збір та опрацювання отриманих даних.

Результати та обговорення

Пацієнти обох груп отримували лікування та були обстежені відповідно до протоколів лікування й моніторингу хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз (табл. 1–4).

У пацієнтів обох груп до початку лікування суттєвих патологічних змін показників загального аналізу крові не зареєстрували, окрім збільшення ШОЕ, як в основній, так і в контрольній групах. По завершенні лікування ШОЕ нормалізувалася, кількість лімфоцитів мала тенденцію до збільшення, кількість лейкоцитів

помірно знизилась у пацієнтів обох груп, окрім 2 пацієнтів контрольної групи, в яких зберегалися підвищена ШОЕ та помірний лейкоцитоз, але це не вплинуло на середні статистичні показники групи.

У контрольній групі в 5 пацієнтів до початку і під час лікування зареєстрували підвищення біохімічних показників крові: білірубину – від 26,3 до 79,1 ммоль/л, аланінамінотрансферази (АЛТ) – від 58,7 до 230,1 Од/л, аспаратаміно-трансферази (АСТ) – від 77,2 до 305,5 Од/л, γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) – від 140,2 до 609,8 Од/л, що було спричинено наявністю в них гепатиту С і вплинуло на середні статистичні показники в групі. По завершенні лікування біохімічні показники крові та клінічний стан цих пацієнтів не погіршилися. Два пацієнти були виліковані, три – завершили лікування. В основній групі гепатит С і В мали по 1 хворому. Показники білірубину, АЛТ, АСТ і ГГТП не були суттєво збільшені, що не вплинуло на середні статистичні показники в групі.

Таблиця 3. Динаміка показників біохімічного аналізу крові на тлі лікування у хворих основної групи

Показник	Термін обстеження		
	До початку лікування	Після завершення інтенсивної фази	Після завершення фази продовження лікування
Загальний білок, г/л	74,95 ± 1,50	72,94 ± 1,10	75,62 ± 1,40
Альбумін, г/л	49,83 ± 1,60	46,16 ± 1,50	48,41 ± 1,80
Холестерин, ммоль/л	5,33 ± 0,44	4,99 ± 0,34	5,35 ± 0,67
Тригліцериди, ммоль/л	1,36 ± 0,33	1,10 ± 0,23	0,82 ± 0,12
Білірубін загальний, ммоль/л	9,72 ± 0,87	17,84 ± 1,89	20,54 ± 1,99
Білірубін прямий, %	3,31 ± 0,67	11,03 ± 1,04	11,50 ± 1,21
Креатинін, ммоль/л	68,84 ± 2,67	59,59 ± 2,06	61,10 ± 2,13
Сечовина, ммоль/л	4,51 ± 0,98	4,90 ± 0,87	4,41 ± 0,78
Сечова кислота, ммоль/л	358,8 ± 3,3	474,85 ± 4,50	313,18 ± 4,20
АЛТ, Од/л	34,28 ± 1,30	37,07 ± 1,60	29,93 ± 1,03
АСТ, Од/л	27,70 ± 1,10	40,08 ± 1,80	29,27 ± 1,04
ГГТП, Од/л	57,85 ± 2,20	43,74 ± 1,90	56,18 ± 2,10
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 0,65	5,05 ± 0,53	5,80 ± 0,70
α-амілаза, Од/л	60,74 ± 2,03	67,17 ± 1,92	55,61 ± 2,3
Ca ²⁺ , г/л	2,38 ± 0,65	2,32 ± 0,64	2,44 ± 0,63

Примітка: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ГГТП — γ-глутамілтранспептидаза. Так само в табл. 4.

Таблиця 4. Динаміка показників біохімічного аналізу крові на тлі лікування у хворих контрольної групи

Показник	Термін обстеження		
	До початку лікування	Після завершення інтенсивної фази	Після завершення фази продовження лікування
Загальний білок, г/л	77,50 ± 1,4	78,59 ± 1,3	77,91 ± 1,2
Альбумін, г/л	42,09 ± 0,98	44,84 ± 1,08	47,86 ± 1,2
Холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,43	5,42 ± 0,34	5,52 ± 0,36
Тригліцериди, ммоль/л	0,61 ± 0,03	0,73 ± 0,04	0,98 ± 0,02
Білірубін загальний, ммоль/л	15,29 ± 1,1	11,60 ± 1,2	13,75 ± 1,4
Білірубін прямий, %	5,28 ± 0,46	5,70 ± 0,43	6,40 ± 0,45
Креатинін, ммоль/л	79,05 ± 2,3	72,00 ± 2,4	70,93 ± 2,6
Сечовина, ммоль/л	4,9 ± 0,67	4,17 ± 0,71	4,86 ± 0,72
Сечова кислота, ммоль/л	478,69 ± 5,6	534,86 ± 6,7	368,70 ± 5,8
АЛТ, Од/л	48,29 ± 1,4	78,00 ± 1,3	56,69 ± 1,7
АСТ, Од/л	49,56 ± 2,1	96,34 ± 3,4	56,44 ± 2,9
ГГТП, Од/л	186,16 ± 5,8	304,57 ± 6,9	155,17 ± 4,9
Глюкоза, ммоль/л	5,24 ± 0,67	5,51 ± 0,58	5,20 ± 0,53
α-амілаза, Од/л	86,27 ± 2,5	89,18 ± 3,1	79,09 ± 2,7
Ca ²⁺ , г/л	2,25 ± 0,06	2,33 ± 0,07	2,38 ± 0,05

У решти пацієнтів основної та контрольної груп до початку, під час та по завершенні лікування суттєвих змін показників білкового обміну, білірубину, креатиніну, сечовини, глюкози, α-амілази, Ca²⁺, тригліцеридів не виявлено.

Результати лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз із використанням стандартного 6-місячного режиму (2HREZ 4HR) та 4-місячного режиму з використанням моксифлоксацину та рифапентину

(2HPZMfx 2HRMfx) як в інтенсивній фазі, так і у фазі продовження лікування наведено в табл. 5.

Аналіз отриманих даних показав, що припинення бактеріовиділення відбулося в усіх хворих основної групи — 33 (100 %). У 2 (6,25 %) пацієнтів контрольної групи не досягнуто припинення бактеріовиділення і позитивної рентгенологічної динаміки, що вважали невдачею лікування. Крім того, у цих хворих зберігалися зміни інтоксикаційного характеру в загальноклінічно-

Таблиця 5. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз при використанні різних режимів (після завершення лікування)

Показник	Основна група (n = 33)		Контрольна група (n = 32)		
	%	Абс.	%	Абс.	
Припинення бактеріовиділення	33	100,0	30	93,75	
Інфільтративні зміни в легенях	Зникнення	29	87,88	27	84,35
	Зменшення	2	6,06	3	9,37
	Без змін	2	6,06	2	6,25
Клінічні вияви хвороби	Зникнення	33	100	30	93,75
	Зменшення	0	0	0	0
	Без змін	0	0	2	6,25
Лабораторні ознаки хвороби	Нормалізація	33	100,0	30	93,75
	Зменшення	0	0	0	0
	Без змін	0	0	2	6,25
Маса тіла	Збільшення	17	51,50	14	43,75
	Зменшення	5	15,16	3	9,38
	Без змін	11	33,34	15	46,87
Небажані ефекти на протитуберкульозні препарати	5	15,50	0	0	

му аналізі крові (підвищення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво). Пацієнтам було призначене повторне лікування за стандартним режимом (2HRZE 4HR), яке сприяло їхньомувилікуванню, але загальний термін лікування становив 12 міс, що не лише збільшує витрати на терапію, а й шкодить фізичному та ментальному здоров'ю пацієнта.

Рентгенологічні зміни в легеневій тканині, які на початку лікування виявлялися явищами інфільтрації, обсіменіння, деструкції, по завершенні повного курсу лікування в 29 (87,88 %) хворих основної групи повністю зникли, у 2 (6,06 %) — зменшилися, ще в 2 (6,06 %) — залишилися. У контрольній групі у 27 (84,38 %) пацієнтів рентгенологічні зміни зникли, у 3 (9,37 %) — зменшилися, у 2 (6,25 %) — залишилися. Отже, отримані результати в пацієнтів обох груп суттєво не відрізнялися.

До початку лікування клінічні вияви в більшості пацієнтів обох груп були мало виразними і виявлялися незначною слабкістю, субфебрильною температурою, втратою маси тіла на 1–3 кг, періодичним вологим кашлем, частіше — зранку. Незначна кількість пацієнтів в обох групах мали безсимптомний перебіг хвороби. Усі пацієнти основної групи по завершенні повного курсу лікування відновилися клінічно, ознаки хвороби в них зникли. У контрольній групі таких пацієнтів було 30 (93,75 %). У 2 пацієнтів була невдача лікування, відповідно, їхній клінічний стан не поліпшився.

У 17 (51,5 %) осіб основної групи та 14 (43,75 %) контрольної по завершенні лікування

маса тіла збільшилася в середньому на 2–3 кг, у 11 (33,34 %) і 15 (46,87 %) хворих відповідно маса тіла не змінилася. У 5 (15,16 %) пацієнтів основної групи і у 3 (9,38 %) хворих контрольної групи зареєстрували зменшення маси тіла.

У 5 (15,5 %) пацієнтів основної групи без супутньої патології (вірус імунодефіциту людини/синдром набутого імунодефіциту, гепатит) виявлено небажані ефекти на протитуберкульозні препарати різного ступеня тяжкості. Одному з них призупинили лікування на 28-й день у зв'язку з високою білірубінемією — 82 ммоль/л (до лікування — 8,5 ммоль/л) та гіперурикемією (збільшення вмісту сечової кислоти з 177 до 542 ммоль/л). Стан пацієнта відповідав тяжкому ступеню, тому протитуберкульозна хіміотерапія була відмінена (stop-therapy), призначене дезінтоксикаційне та симптоматичне лікування. Після поліпшення стану призначено протитуберкульозну терапію за стандартною схемою (2HREZ 4HR). Пацієнт був вилучений із дослідження.

Три пацієнти мали небажані явища у фазі продовження лікування: білірубінемію (показник білірубіну збільшився з 4,9 до 35,52 ммоль/л), гіперурикемію (рівень сечової кислоти збільшився з 276,9 до 521,7 ммоль/л) та збільшення вмісту АСТ (з 14,0 до 58,4 Од/л). Початкові показники були в межах норми. У пацієнтів спостерігалися нудота й блювання протягом тижня. Лікування було призупинено на 2 тиж. Після поліпшення стану лікування продовжили за схемою з моксифлоксацином. Пацієнти були вилікувані. Ще один пацієнт основної групи мав небажані явища, які виявлялися артралгією

кульшових і колінних суглобів. Змін показників біохімічного аналізу крові не виявлено. Протитуберкульозну терапію хворому продовжили, доповнивши симптоматичною. Пацієнт завершив лікування.

Небажані явища переважно виникали по завершенні інтенсивної фази або на початку фази продовження лікування. Причиною гепатотоксичних виявів, імовірно, є поєднання трьох гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів (Z, P, Mfx) на тлі туберкульозної інтоксикації. Після відміни піразинаміду по завершенні фази продовження лікування середні статистичні показники сечової кислоти, АЛТ, АСТ відповідали нормальним величинам.

У контрольній групі небажані явища не зареєстрували, але в двох пацієнтів по завершенні лікування спостерігалася негативна рентгенологічна динаміка зі збереженням бактеріовиділення (невдача лікування), резистентності мікобактерії туберкульозу не виявлено, хворі отримали повторний курс лікування за стандартною схемою (2HRZE 4HR). Обидва пацієнти були вилікувані, але термін їхнього лікування був тривалішим (12 міс), тому лікування було дорожчим.

Стандартний режим лікування (2HREZ 4HR) має вартість 4170,6 грн, а схема 2HPZMfx 2HPMfx – 7644 грн, що на 3473,4 грн (45,44 %) дорожче.

У контрольній групі підвищення в крові показників АЛТ, АСТ, ГГТП та сечової кислоти зареєстрували по завершенні інтенсивної фази, що можна пояснити впливом туберкульозної інтоксикації на початку лікування в поєднанні з виразною токсичною дією піразинаміду та рифампі-

цину, а також наявністю в цій групі 5 пацієнтів із гепатитом С, в яких були суттєво підвищені зазначені показники.

В основній групі зміни показників білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТП у період лікування були в межах норми, за винятком пацієнтів із небажаними явищами.

Висновки

Пацієнти основної групи, які отримували препарати за короткостроковою схемою з використанням моксифлоксацину та рифапентину в інтенсивну фазу та фазу продовження лікування (2HPMfxZ 2HPMfx), мали 100 % ефективність лікування, але в 15,5 % пацієнтів цієї групи виникли небажані явища, які не вплинули на кінцевий результат, але створили певні складнощі в лікуванні.

Небажані явища в основній групі у 80 % пацієнтів виявлялися гепатотоксичними симптомами, характерними для Z, P, Mfx, і негативно впливали на функціональний стан пацієнтів.

Лікування в 4-місячному режимі (2HPMfxZ 2HPMfx) позитивно впливало на психологічний стан пацієнта та полегшувало контроль прийому препаратів.

Лікування з використанням режиму 2HREZ 4HR не менш ефективне, триваліше, але безпечніше щодо виникнення небажаних явищ і дешевше на 45,44 % (3473,6 грн).

Для запобігання розвитку небажаних явищ та підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз слід призначати патогенетичну терапію в період інтенсивної фази незалежно від схеми лікування.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити ефективність патогенетичних засобів у лікуванні чутливого і резистентного туберкульозу легень» (№ державної реєстрації 0122U202028, термін виконання: 2023–2027 рр.).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – А.Г. Ярешко, А.К. Вородюхіна; збір, статистичне опрацювання та аналіз даних – А.К. Вородюхіна, М.В. Куліш, К.М. Куліш; написання і редагування статті – А.К. Вородюхіна, М.В. Куліш; критичний перегляд статті, остаточне затвердження – А.Г. Ярешко.

Список літератури

1. Вородюхіна А.К., Ярешко А.Г., Куліш М.В. Захворюваність на туберкульоз та чинники впливу в Полтавській області та Україні в період з 1991 до 2023 р. Актуальні проблеми туберкульозу: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 17–18 жовтня 2024 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(дод.):12-14. doi: 10.30978/TB2024-4-suppl-12.
2. Кужко М.М., Гречаник Л.І., Сапожніков А.Р. Ефективність застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах: матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 29–18 жовтня 2024 р.). Український пульмонологічний журнал. 2018;1(дод.):24.
3. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблема туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;2:16-29. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2015_2_6.
4. Пікас О.В., Семенюк О.М. Ефективність лікування хворих на туберкульоз: реалії, проблеми та перспективи (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3(58):74-81. doi: 10.30978/TB2024-3-74.
5. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Валецький Ю.М., Шевченко О.С., Сем'янів Ю., Макоїда І.Я. та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:10-7. doi: 10.30978/TB2020-1-10.
6. Ярешко А.Г., Кайдашев П.І., Лобань Г.А., Кравченко В.Г., Вородюхіна А.К. Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області за 2018–2023 роки. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:99-104. doi: 10.30978/TB2024-2-99.

7. Ярешко АГ, Куліш МВ, Пось ОА. Роль кортикостероїдів у лікуванні вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю мікобактерій туберкульозу. *Світ медицини та біології*. 2012;(1):106-9.
8. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, Akdis CA, Canonica GW et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ctt2.12014.
9. Koval TI, Syzova LM, Pryimenko NO, et al. The role of TLR-4 gene in the functioning of the natural human immune system and the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (literature review). *Medicni Perspektivi*. 2022;27(4):43-50. doi: 10.26641/2307-0404.2022.4.271169.
10. Muniyandi M, Karikalan N, Velayutham B, Rajsekar K, Padmapriyadarsini C. Cost effectiveness of a shorter Moxifloxacin based regimen for treating drug sensitive tuberculosis in India. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10):288. doi: 10.3390/tropicalmed7100288.
11. Sousa-Pinto B, Sá-Sousa A, Vieira RJ, et al. Behavioural patterns in allergic rhinitis medication in Europe: A study using MASK-air® real-world data. *Allergy*. 2022 Sep;77(9):2699-711. doi: 10.1111/all.15275.
12. Sun M, Fan J. Moxifloxacin is a safe and effective candidate agent for tuberculosis treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):2027-35. doi: 10.21037/apm-20-2612.
13. WHO. Global tuberculosis report 2021. [Internet] 2021 October 14 [cited 2025 February 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
14. Yareshko A, Kulish M. Glucocorticoids as immunostimulators in pathogenetic therapy of tuberculosis. *World of medicine and biology*. 2020;73(3):144-8. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-144-148.
15. Yareshko A, Kulish M. Homeostatic role of glucocorticoids in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;LXXV(9):2108-11. doi: 10.36740/WLek202209111.

A.K. Vorodyukhina, M.V. Kulish, A.G. Yareshko, K.M. Kulish
Poltava State Medical University

Effectiveness of Different Treatment Regimens for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Susceptible to Antituberculosis Drugs

Development of new, more effective methods of tuberculosis treatment is one of the priority areas of modern phthisiology. In recent years, antibacterial drugs of the fluoroquinolone series have begun to be widely used in the treatment of not only resistant, but also drug-susceptible tuberculosis.

Objective – to evaluate the effectiveness of a 4-month chemotherapy regimen for newly diagnosed sensitive pulmonary tuberculosis, which includes moxifloxacin and rifapentine.

Materials and methods. To achieve the goal, 65 patients with newly diagnosed drug-susceptible pulmonary tuberculosis were selected. 33 patients (main group) were treated with a 4-month regimen that included moxifloxacin and rifapentine in the intensive and continuation phases of treatment: 2HPZMfx 2HPMfx. 32 patients in the control group were treated with a standard 6-month regimen: 2HREZ 4HR. The average age of patients in the main group was 45.3 ± 1.3 , in the control group – $(44.8 \pm 1.2; p > 0.05)$ years, in both groups people from 35 to 55 years prevailed. There were 24 men in the main group (72.73 %), 9 women (27.27 %), respectively in the control group – 23 (71.88 %) and 9 (28.12 %). Patients in both groups were identical in age, sex, clinical forms of pulmonary tuberculosis, the presence of bacterial excretion and comorbid conditions.

Results and discussion. Analysis of the data obtained showed that the cessation of bacterial excretion occurred in all (33; 100 %) patients in the main group and in 30 (93.75 %) patients in the control group. Radiological changes in the lung tissue after the completion of the treatment course completely disappeared in 29 (87.88 %) patients of the main group and 27 (84.38 %) of the control group, and in another 2 (6.06 %) and 3 (9.37 %) patients, respectively, pathological changes in the lungs decreased. In 17 (51.5 %) of the main group and 14 (43.75 %) of the control group, after the completion of the treatment, body weight increased by an average of 2–3 kg. All patients (33, 100 %) of the main group after the completion of the full course of treatment recovered clinically and their signs of the disease disappeared. In the control group, this figure was 93.75 % (30 patients). In 2 patients, the treatment failed and, accordingly, their clinical condition did not improve. Five patients (15.5 %) of the main group, who did not have concomitant pathology (HIV/AIDS, hepatitis), had adverse reactions to antituberculosis drugs, which manifested themselves in varying degrees of severity. In the control group, no adverse reactions were observed.

Conclusions. The results obtained showed high effectiveness of a 4-month treatment regimen for newly diagnosed drug-susceptible pulmonary tuberculosis using moxifloxacin and rifapentine in the intensive and continuation phases of treatment. A shorter treatment period has a positive effect on the patient's psychological state, facilitates drug intake control, but more often leads to adverse reactions and is 45.44 % (3473.6 UAH) more expensive.

Keywords: susceptible tuberculosis, treatment effectiveness, moxifloxacin, rifapentine.

Контактна інформація / Corresponding author

Вородюхіна Алла Кирилівна, к. мед. н., доц. закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією
<https://orcid.org/0000-0003-3947-5153>
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: poltavakirus@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 06.03.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 11.04.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Вородюхіна АК, Куліш МВ, Ярешко АГ, Куліш КМ. Ефективність різних режимів лікування хворих на вперше діагностований чутливий до протитуберкульозних препаратів туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:18-25. doi: 10.30978/TB2025-3-18.
- Vorodyukhina AK, Kulish MV, Yareshko AG, Kulish KM. [Effectiveness of Different Treatment Regimens for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Sensitive to Antituberculosis Drugs]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:18-25. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-18>. Ukrainian.



G.G. Golka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliynyk,
O.G. Fadeev, O.V. Goptsiy, E.Yu. Frolova-Romanyuk
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Our Experience in Diagnosing Tuberculous Spondylitis

Objective – to increase the efficiency of diagnosis in patients with tuberculous spondylitis (TS).

Materials and methods. The clinical material of this research consisted of protocols of clinical and radiological examination, and analysis of the results of the study of 30 patients with active TS (the main group). Criteria for inclusion of patients in the study: TS in the active phase (verified pathomorphologically and/or bacteriologically). The diagnostic group included 20 patients who were also referred to our hospitals with suspected TS, but the diagnosis was not confirmed during an in-depth examination. The average age of patients in the main and diagnostic groups was (38.2 ± 9.6) and (40 ± 10.8) years, respectively ($p > 0.05$).

Results and discussion. In total, we examined 45 patients from both groups who were admitted to hospital with suspected spondylitis using surgical biopsy (30 patients in the main group and 15 in the diagnostic group). Surgical biopsy diagnostic methods included abscess puncture, puncture and trepanation biopsy of the vertebral bodies. Punctures of paravertebral abscesses were performed in 21 patients. Puncture and trepanation biopsy of the vertebral bodies was used in 24 patients. Through biopsy study using surgical techniques, the diagnosis of TS in the main group was confirmed in 30 patients. Bacteriological confirmation of the diagnosis was obtained by us in 12 (39.96 %) patients: in 6 (19.98 %) patients *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) was isolated only by the culture method, in the others only by the bacterioscopy method and in 2 (6.72 %) cases positive results were obtained by both methods. The diagnosis of a spinal tumour was established in 4 patients in the diagnostic group; another 4 patients from this group were diagnosed with non-specific spondylitis, and 7 with osteochondrosis of the spine was identified. In no case of puncture and trepanation biopsy did we observe any complications. DNA of the MTB complex was detected by polymerase chain reaction (PCR) in 40 (88.8 %) of 45 samples of surgical material from patients with a histologically confirmed diagnosis of TS. Overall, confirmation of the diagnosis of TS by PCR and culture methods was obtained in 93.7 % of cases.

Conclusions. Assessment of the results of bacteriological examination of patients showed a relatively low efficiency of bacteriological diagnostic methods for TS and a high efficiency of PCR. Biopsy findings indicate the high efficiency of this method and its in conducting aetiological diagnosis with mandatory testing of the sensitivity of MTB to antibacterial drugs. Improving the diagnosis of TS is an important factor in achieving better treatment outcomes for this disease.

Keywords

Differential diagnosis of TS, biopsy, PCR, bacteriological diagnosis.

Tuberculous spondylitis (TS) is fundamentally characterised by the destruction of the bone tissue of the vertebral bodies or their processes, secondary involvement of the intervertebral discs, formation of a soft tissue component of inflammation in the paravertebral soft tissues and epidural space, with development of inflow abscesses [1, 3, 4].

Diagnostic difficulties in specific spinal lesions are a generally recognized fact. Diagnostic errors in this disorder range from 40 to 75 %. The reason for this is the polymorphism of specific osteomyelitis with various forms of course, similar in clinical and radiological presentation to a number of musculoskeletal diseases and prolonged uncon-

trolled intake of various antibacterial agents before diagnosis [2, 11, 12].

One of the main conditions for successful treatment of TS is its timely diagnosis before the development of such formidable complications as neurological deficit, suppurative abscesses, fistulas, spinal deformity etc. [2, 9, 10].

All diagnostic methods in TS can be divided into two main types: detection of characteristic changes in the tissues of the musculoskeletal system and detection of the tuberculosis pathogen. There are direct and indirect diagnostic methods respectively. Detection of characteristic changes in the tissues of the musculoskeletal system involves direct morphological and radiological methods, indirect ones are classical methods of patient examination, laboratory studies and functional diagnosis. Detection and identification of the pathogen imply direct diagnostic methods such as microscopy, culture isolation and molecular diagnosis, and indirect methods such as tuberculin diagnosis, antigen determination and determination of anti-tuberculosis antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [4, 6, 7, 11].

The development of a number of new technologies for radiological diagnosis of the spine has significantly expanded diagnostic capabilities. Contrast myelography, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound diagnosis have been added to the traditional radiological method. New high-tech methods have raised hopes for accomplishment of all diagnostic tasks. Accumulated world experience and our data show that none of the above methods, when used in isolation, solves all diagnostic problems [2, 9, 12].

Diagnosis of TS is based on a comparison of clinical, laboratory, bacteriological and radiological data, and new methods of radiological diagnosis. It is also necessary to take into account the nature of the disease, usually gradual and prolonged, previous or concomitant tuberculosis lesions of other organs or systems, and the presence of conditions that contribute to contact with tuberculosis patients.

Currently, in the usual clinical and radiological presentation of TS, there are deviations: isolated lesions of one or more vertebrae, the posterior supporting complex, multiple lesions of the spine at different levels. In some cases, the bone process develops against the background of anti-tuberculosis therapy, which is carried out for a different localisation of the infection, which changes its radiological manifestations and time course. Spondylitis often develops secondary to dystrophic changes, especially in elderly patients. These features, as well as the growth of purulent, oncological, dystrophic and other related abnormalities of the

skeleton, cause difficulties in the diagnosis and differentiation of TS at the present time [5, 8, 11].

Difficulties in early detection lead to a relatively late diagnosis of the disease, already during the development of the destructive process of the adjacent surfaces of the vertebrae and the occurrence of neurological complications and abscesses.

Diagnostic errors that occur at the early stages of examination of patients with spinal tuberculosis play a leading role in the occurrence of advanced forms of tuberculous spondylitis leading to disability [10, 12].

It should be noted that most often differential diagnostic difficulties are noted when distinguishing TS from congenital and acquired degenerative-dystrophic changes in the spine, primary and metastatic tumours and non-specific osteomyelitis of the spine.

Objective – to increase the efficiency of diagnosis in patients with tuberculous spondylitis.

Materials and methods

The clinical material for this research included protocols of clinical and radiological examination, analysis of the results of the examination and treatment of 30 patients (the main group) with active tuberculous spondylitis, who were treated and examined on beds for patients with bone and joint tuberculosis in the pulmonary and surgical department of the Regional Anti-Tuberculosis Dispensary No. 1 (RATD) of Kharkiv and the clinical base of the Department of Traumatology and Orthopaedics of Kharkiv National Medical University (KhNMU) in the departments of traumatology and orthopaedics of the Municipal Non-profit Enterprise Professor O.I. Meshchaninov City Clinical Hospital of Emergency and Urgent Medical Care of Kharkiv City Council in the period from 2015 to 2021, where patients with TS were treated who did not pose any threat to others in epidemiological terms, the so-called «closed» forms of the disease (without the presence of fistulas, connecting tuberculosis lesions of the lungs).

Criteria for inclusion of patients in the study: TS in the active phase (verified pathomorphologically and/or bacteriologically).

Criteria for exclusion of patients from the study: age older than 75 years; decompensated concomitant (non-tuberculosis) lesions.

In the majority of cases, lesions of two vertebral bodies were noted: 25 (83.25 %). The thoracolumbar spine was most often affected. It should be noted that when the destructive specific process was localised in these parts of the spine, the involvement of three vertebral bodies in the inflammatory process was more often observed.

The diagnostic group included 20 patients who were also referred to the above-mentioned hospitals

with suspicion of TS, but the diagnosis was not confirmed during an in-depth examination.

The average age of patients in the main and diagnostic groups was (38.2 ± 9.6) and (40 ± 10.8) years respectively ($p > 0.05$).

Aetiological diagnosis of destructive spinal lesions

The generally accepted gold standard for establishing the nature of destructive spinal lesions is pathomorphological and bacteriological methods. These research methods require the collection of pathological material for assessment directly from the focus of destruction or from inflowing abscesses or fistulas that are directly connected with the area of pathological lesions.

The most highly informative and often the only reliable methods for diagnosing the inflammatory process in the spine are those based on the study of tissue diagnostic material. Various methods of surgically obtaining biopsy material in our hospitals were used after a complex of clinical, radiological and laboratory studies.

Methods of bacteriological study

Microscopic study is known to be the most accessible and rapid method for determining *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The most frequently used bacteriological methods for the detection of MTB are direct microscopy of smears and microscopy of smears prepared after enrichment (centrifugation, flotation, microflotation) with subsequent staining by the Ziehl–Neelsen method or with luminescent dyes.

Bacteriological studies and polymerase chain reaction (PCR) were performed in the bacteriological laboratory of RATD No. 1 in Kharkiv together with a bacteriologist.

Collection and preparation of pathological material for the study were performed under sterile conditions. The punctate of the inflow abscess obtained with a syringe and the pathological material taken during biopsy of the destruction focus were placed in sterile dishes and immediately delivered to the laboratory.

In fistulous forms of tuberculosis, discharge from the fistula was taken for bacteriological analysis. In case of abundant discharge, pus was collected directly into a test tube. In case of scanty pus discharge, the fistula was washed with sterile isotonic sodium chloride solution, and the washings collected in a test tube were sent for examination. Due to the frequent oligobacillary nature, as well as the reduced viability and enzymatic activity of MTB isolated from the foci, a wide range of nutrient media used for the isolation of MTB was employed for cultural diagnosis. The growth of the first colonies on classical media was noted after 4–8 weeks.

Study by polymerase chain reaction method

For the research, we used the certified PCR test system Ampli-Sens-100 MTB-com. The research itself and the interpretation of the results were performed according to the instructions (protocol) in the certified laboratory of RATD No. 1 of the city of Kharkiv.

The choice of clinical material for the study is determined by the most likely location of the pathogen. It is fundamentally important that the pathological material being studied is in contact with the focus of destruction; in our case, it is pus from suppurative abscesses or fistula material.

The amount of material for the study should not be excessive, since together with the pathogen, substances that can cause inhibition of PCR or can contribute to DNA degradation during storage and transportation get into the sample.

To perform PCR, it is necessary to take 1–2 ml of the punctate of the suppurative abscess into a dry sterile tube; the material for the study must be fresh, not cooled and not frozen.

Further examination was performed according to the study protocol.

Surgical and puncture methods for obtaining biopsy material

In total, we examined 45 patients from both groups who were admitted to the hospital with suspected spondylitis using surgical biopsy (of which 30 patients were the main group and 15 were in the diagnostic group).

Biological material obtained from the destruction foci studied during the study included pus, granulations, sequestrations, fragments of intervertebral discs and bones.

Surgical biopsy diagnostic methods included abscess puncture, puncture and trepanation biopsy of the vertebral bodies. Punctures of paravertebral abscesses were performed in 21 patients. Puncture and trepanation biopsy of the vertebral bodies was used in 24 patients. It was carried out under the control of an electron-optical converter (EOC). Puncture of retroperitoneal abscesses was also carried out under ultrasound control.

Pathomorphological studies

Pathomorphological examinations of the surgical material obtained from patients in both groups were carried out on the basis of the pathological and anatomical department of RATD No. 1 in Kharkiv. In complex cases, advisory assistance was provided by the laboratory of connective tissue morphology and experimental modelling of the State Institution Professor M.I. Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

For histological examination of the surgical material of patients (bone sequestrs, necrotic areas of bone, granulations, pyogenic membranes of suppurative abscesses etc.), the pathological material was fixed in 10 % formalin solution. Then the soft tissues were embedded in paraffin, and the bone tissue was decalcified in 5 % nitric acid solution and embedded in celloidin. The sections were stained with haematoxylin-eosin and picrofuchsin according to Van Gieson and light-optical examination was performed.

Results and discussion

Bacteriological confirmation of the diagnosis was obtained in 12 (39.96 %) patients, of whom 6 (19.98 %) patients had MTB isolated only by the culture method, in the others only by the bacterioscopy method, and in 2 (6.72 %) cases, positive results were obtained by both methods.

Analysis of the informativeness of various pathological material showed that the largest number of positive results, both by the culture method and by bacterioscopic method, was obtained from the contents of abscesses in 10 (33.33 %) patients, pus on tampons and discharge from fistulas had significantly fewer findings in 2 (6.66 %) patients.

Thus, bacteriological studies confirm the data of other authors that a feature of all pathological material in TS is its oligobacillary nature [3, 4]. This requires a special attitude to microbiological examination, great care in its conduct and the need to improve bacteriological methods for diagnosing TS.

Results of biopsy studies

As noted above, we examined a total of 45 patients who were admitted to the hospital with suspicion of TS using surgical biopsy. Biopsy studies using surgical techniques confirmed the diagnosis of TS in 30 patients in the main group.

Punctures of paravertebral abscesses were performed in 21 patients. A positive result was considered the detection of bacterial flora or MTB in the punctate; however, their absence could not indicate against the diagnosis of TS.

In the absence of an effect during puncture biopsy, the next stage of the surgical diagnostic method was performed, namely percutaneous trephine biopsy of the vertebral bodies. This method was used to diagnose tuberculous spondylitis in 10 patients in the main group. The diagnosis of spinal tumour was established in 4 patients of the diagnostic group, another 4 patients of this group were diagnosed with non-specific spondylitis, and 7 patients of the diagnostic group had spinal osteochondropathy. In 5 patients of this group, the diagnosis of TS was made using modern methods of radiographic imaging (MRI, CT) i.e. these patients

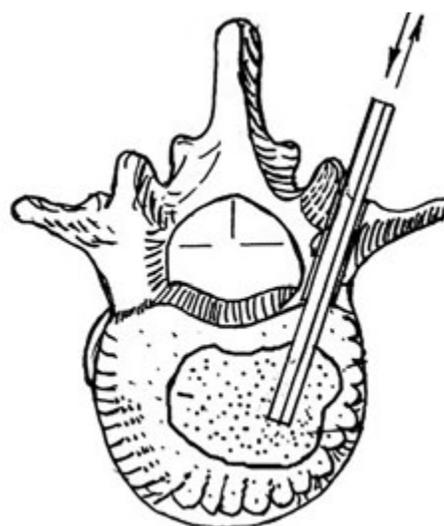


Figure. Scheme of trepanobiopsy

did not require biopsy studies. In no case did we have any complications when using puncture and trepanation biopsy. Trepanation biopsy was performed using EOC with posterior access through the root of the arch of the affected segment. The scheme of performing this manipulation is presented in Figure.

Laboratory examinations using surgical methods of obtaining biopsy material before establishing the diagnosis lasted from two days to two weeks.

Thus, the use of surgical methods of obtaining biopsy material in spondylitis and other diseases of the spine in all cases that cause any difficulties in determining the aetiology of the pathological process in the spine allows avoidance of diagnostic errors and significantly reduce the time of diagnostic examination to 2 weeks instead of 2–3 months which are usually spent on diagnostic dynamic observation of patients and obtaining final results of bacteriological studies.

Results of molecular genetic methods of etiological diagnosis

Studies to detect MTB-complex DNA were carried out in 45 samples. Isolation of total DNA from clinical samples was performed using the kit for the isolation of nucleic acids Amplitub-RV M-sorb-tub-2 according to the manufacturer's instructions.

MTB-complex DNA was detected by PCR in 40 (88.8 %) of 45 surgical specimens from patients with histologically confirmed diagnosis of TS. Several pathological specimens were taken from individual patients with TS.

It should be emphasised that the PCR method has a significant advantage in both sensitivity and speed of obtaining the analysis result.

Thus, given the uniqueness of the diagnostic material and the need to obtain a culture of MTB

not only to verify the diagnosis of TS but also to determine the drug sensitivity of strains, a comprehensive approach to choosing methods for isolating the pathogen is necessary.

In total, a positive result, namely the detection of the pathogen by cultural and/or molecular genetic methods, was obtained in the study of 28 patients (93.7 %) of surgical specimens from patients with histologically verified diagnosis of TS.

When comparing diagnostic efficiency, the molecular genetic method showed an undeniable advantage in sensitivity (88.8 %) over bacteriological methods (39.96 %, in total when cultured on dense and liquid nutrient media).

At the same time, a positive result obtained by the culture method, with a negative PCR result, was observed in only one case.

Analysis of different types of surgical material revealed the same diagnostic informativeness of both material containing pus and granulations and material including bone fragments.

Analysis of difficulties and errors in the diagnosis of TS

Most patients in the main group were admitted to the above-mentioned departments after several stages of inpatient treatment in other medical institutions with erroneous diagnoses.

When analysing the medical documentation of these patients, we found that a targeted examination of the spine at previous stages of treatment was often not carried out, despite the increase in pain after symptomatic treatment and the occurrence of spinal deformation. The main reason for the development of significant destructive changes in the spine was the late diagnosis of the disease.

Thus, in 5 patients (16.5 %) an X-ray examination was first performed only after the appearance of signs of spinal cord compression. A serious cause of diagnostic errors was poor-quality X-ray examination of the spine and failure to use such modern methods of radiographic imaging in the diagnosis of TS as CT, MRI, serological and cultural research methods. In 3 patients (9.9 %) the tuberculous process at a relatively early stage was not detected since the spine radiographs were performed at several levels above or below the lesion site. In 2 cases (6.6 %) errors were made due to incorrect interpretation of low-quality radiographs.

In 4 cases, the erroneous diagnosis was due to atypical clinical and radiological manifestations of TS. Reassessment of the diagnostic significance of individual signs of the disease contributed to the fact that, due to the incorrect diagnosis, 2 patients underwent radiotherapy, 4 patients received narcotic analgesics. In 2 cases, surgical interventions

(laparotomy, opening of suppurative abscesses, laminectomy) were mistakenly performed without appropriate indications, which contributed to a deterioration of the patients' condition and activation of the tuberculous process.

It should be noted that the difficulties in distinguishing spinal abnormalities have increased significantly in recent decades due to the observed pathomorphosis of TS. Marked ageing of the patient population, changes in the cultural properties of mycobacteria, and widespread use of antibiotics often change the classic course of spinal tuberculosis, giving rise to atypical, clinical and radiological features that may contradict conventional ideas about TS. Similar phenomena of pathomorphosis are also currently observed in cases of non-specific osteomyelitis and oncological conditions. Therefore, an attempt to establish a diagnosis on one radiological or clinical sign, — even one that may appear pathognomonic — was the main cause of erroneous diagnosis in most of our cases.

The most characteristic symptoms that provoked diagnostic errors in the differentiation of tuberculosis and spinal tumours were: pronounced destruction of the body of only one vertebra while the neighboring vertebrae appear intact, which occurs in the modern course of TS, the absence of pronounced convergence of the remains of the bodies of destructively altered vertebrae in the elderly, selective damage to the posterior parts of the spine (posterior spondylitis).

In 9 cases, the cause of the formation of advanced forms of TS was a long asymptomatic clinical course of the tuberculous process in the spine and the associated late referral of patients to a doctor.

When examining patients, we used traditional clinical, radiological and laboratory methods of examination, which are generally available.

Assessment of findings in the patients of the diagnostic group (n = 20) showed that among 12 patients with confirmed degenerative-dystrophic lesions of the spine, in 3 patients a congenital anomaly of the spine development (vertebral synostosis, wedge-shaped vertebra) was mistaken for TS, in 6 osteochondropathy of the vertebral bodies, in 3 hormonal and involutinal spondylopathy (at the previous stages of treatment). The diagnosis of a spinal tumour was established in 4 patients and in 4 more patients a diagnosis of non-specific spondylitis was detected (the diagnostic group).

The basis of differential diagnostic errors was the similarity of individual clinical and radiological manifestations of these diseases of the spine, which are different in their origin.

Differentiation of TS from degenerative-dystrophic changes in the spine was complicated not only

by the similarity of the presentation, but also by the absence of clearly defined destructive changes in the vertebral bodies at the initial stage of spondylitis development using conventional X-ray examination methods and the presence of degenerative changes in the adjacent parts of the spine in elderly people. These changes simulated TS by narrowing of the intervertebral spaces and deformation of the bodies of adjacent vertebrae, and the formation of large Schmorl's hernias in the vertebral bodies, which were very similar to destructive foci.

In all 4 patients of the diagnostic group with cancer metastases to the spine, changes in the vertebrae were the only manifestation of the tumour process noted upon admission. Upon further examination, it was determined that in 2 cases the source of metastasis was lung cancer, and in 2 cases prostate cancer.

Tumours simulated tuberculosis by the common manifestations of pain syndrome in the early stages of the disease, subfebrile temperature, the presence in several patients of traces of past pulmonary tuberculosis, deformation of the bodies of two adjacent vertebrae, destructive foci in the vertebral bodies and abscess-like paravertebral shadows formed by tumour-like masses extending beyond the vertebra.

Errors in the differential diagnosis of tuberculous and non-specific osteomyelitis of the spine occurred with endogenous infection of tuberculous foci with secondary microflora and the associated manifestation of such symptoms uncharacteristic of tuberculosis as high fever, sclerosis of the affected vertebrae and the formation of osteophytes. Non-specific osteomyelitis in 4 patients of the diagnostic group, in turn, under the influence of antibacterial therapy, took on the course of the process inherent to tuberculosis and had less pronounced characteristic reactions of the endosteum and periosteum.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: research concept and design – H.H. Holka, V.V. Vesnin; collection of material – V.V. Burlaka, A.O. Oliynyk; processing of the material – O.H. Fadeev, E.Yu. Frolova-Romanyuk; statistical data processing – V.V. Vesnin, O.V. Hoptsi; text writing – H.H. Holka.

References

1. Голка ГГ, Веснін ВВ, Бурлака ВВ, Олійник АО, Фадєєв ОГ. Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. Ортопедія, травматологія та протезування. 2019;1:19-24. doi: 10.15674/0030-59872019119-24.
2. Голка ГГ, Веснін ВВ. Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту. Ортопедія, травматологія та протезування. 2016;3:85-89. doi: 10.15674/0030-59872016385-89.
3. Корнев ПГ. Хирургия костно-суставного туберкулеза: в 3 т. Л.: Медицина; 1971. 810 с.
4. Перельман МИ, Левашев ЮН. Диагностика и лечение вне-легочного туберкулеза: практическое руководство. М.: Медицина и жизнь; 2002. 600 с.
5. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2022 рік. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я» Міністерства охорони здоров'я України». [Інтернет]. 2023. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf.
6. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. Eur Spine J. 2013;22(4):579-86. doi: 10.1007/s00586-012-2348-2.
7. Denkinger CM, Schumacher SG, Gilpin C, et al. Guidance for the Evaluation of Tuberculosis Diagnostics That Meet the World Health Organization (WHO) Target Product Profiles: An Introduction to WHO Process and Study Design Principles. J Infect Dis. 2019 Oct 8;220(3):S91-S98. doi: 10.1093/infdis/jiz097.
8. Jain AK, Rajasekaran S, Jaggi KR, Myneedu VP. Tuberculosis of the Spine. J Bone Joint Surg Am. 2020;102(7):617-28. doi: 10.2106/JBJS.19.00001.

9. Jiang T, Zhao J, He M, Wang K, Fowdur M, Wu Y. Outcomes and treatment of lumbosacral spinal tuberculosis: a retrospective study of 53 patients. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6):e0130185. doi: 10.1371/journal.pone.0130185.
10. Khanna K, Sabharwal S. Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon. *Spine Journal*. 2019 Nov;19(11):1858-70. doi: 10.1016/j.spinee.2019.05.002.
11. Moon MS. Tuberculosis of spine: current views in diagnosis and management. *Asian Spine J*. 2014 Feb;8(1):97-111. doi: 10.4184/asj.2014.8.1.97.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. TB disease burden. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden>.

Г.Г. Голка, В.В. Веснін, В.В. Бурлака, А.О. Олійник, О.Г. Фадєєв, О.В. Гопцій, Е.Ю. Фролова-Романюк
Харківський національний медичний університет

Наш досвід діагностики туберкульозного спондиліту

Мета роботи — підвищити ефективність діагностики хворих на туберкульозний спондиліт (ТС).

Матеріали та методи. Клінічним матеріалом були протоколи клініко-рентгенологічного обстеження й аналіз даних 30 пацієнтів з активним ТС (основна група). Критерії залучення пацієнтів у дослідження: ТС в активній фазі (верифікований патоморфологічно та/або бактеріологічно). Діагностична група утворена з 20 пацієнтів, направлених у стаціонарний етап обстеження та лікування з підозрою на ТС, але результати детального обстеження дали змогу заперечити цей діагноз.

Результати та обговорення. Із застосуванням хірургічної біопсії було обстежено 45 хворих обох груп, госпіталізованих у стаціонар із підозрою на спондиліт (з них 30 пацієнтів основної групи та 15 діагностичної групи). Методика хірургічної біопсійної діагностики полягала в пункції абсцесів, пункційній і трепанаційній біопсії тіл хребців. Пункцію паравертебральних абсцесів виконано в 21 хворого. Пункційну і трепанаційну біопсію тіл хребців застосовано в 24 хворих. Біопсійним дослідженням із використанням хірургічних методик діагноз ТС в основній групі був підтверджений у 30 хворих. Бактеріологічне підтвердження діагнозу отримано в 12 (39,96 %) хворих, з них у 6 (19,98 %) *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ) виявлено лише методом посіву, у решти — лише методом бактеріоскопії, у 2 (6,72 %) — двома методами. У 4 хворих діагностичної групи діагностовано пухлину хребта, ще в 4 — неспецифічний спондиліт, у 7 — остеохондропатію хребта. У жодному випадку використання пункційної і трепанаційної біопсії не зареєстровано будь-яких ускладнень. ДНК МВТ-complex виявлена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 40 (88,8 %) із 45 зразків операційного матеріалу пацієнтів із гістологічно підтвердженим діагнозом ТС. Загалом діагноз ТС встановлено за результатами ПЛР і культуральними методами в 93,7 % випадків.

Висновки. Аналіз результатів бактеріологічного дослідження пацієнтів засвідчив порівняно низьку ефективність бактеріологічних методів діагностики при ТС і високу ефективність ПЛР. Результати біопсійних досліджень підтвердили їхню високу ефективність і доцільність використання в етіологічній діагностиці з обов'язковим дослідженням чутливості МВТ до антибактеріальних препаратів. Удосконалення діагностики ТС є важливим чинником поліпшення результатів лікування цього захворювання.

Ключові слова: диференційна діагностика, біопсія, полімеразна ланцюгова реакція, бактеріологічна діагностика.

Контактна інформація / Corresponding author

Голка Григорій Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри травматології та ортопедії
<https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>
E-mail: gr_golka@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 22.01.2025.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 14.03.2025.
Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Golka GG, Vesnin VV, Burlaka VV, Oliynyk AO, Fadeev OG, Goptsiy OV, Frolova-Romanyuk EYu. Our Experience in Diagnosing Tuberculous Spondylitis. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;3:26-32. doi: 10.30978/TB2025-3-26.
- Golka GG, Vesnin VV, Burlaka VV, Oliynyk AO, Fadeev OG, Goptsiy OV, Frolova-Romanyuk EYu. Our Experience in Diagnosing Tuberculous Spondylitis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;3:26-32. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-26>.



В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова, С.О. Крамар'ов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера в дітей із COVID-19

Мета роботи — вивчити прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера ускладненого перебігу коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) у дітей.

Матеріали та методи. Проведено когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції COVID-19. Діти були госпіталізовані в Київську міську дитячу клінічну інфекційну лікарню. За перебігом захворювання пацієнтів розподілили на основну та контрольну групи. В основну групу залучено 42 пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19, в контрольну — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі був відібраний зразок сироватки крові для дослідження на рівень ліпокаліну методом імуоферментного аналізу з використанням набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT-LabKit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл. Були використані статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів застосовували статистичну програму Statistical software EZR v. 1.54.

Результати та обговорення. Виявлено кореляцію рівня ліпокаліну з ускладненим перебігом. Значення рангового коефіцієнта кореляції 0,409 ($p = 0,0000999$). Оптимальне порогове значення маркера IFABP для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл. Чутливість тесту — 57,4 %, специфічність — 80,6 % (площа під ROC-кривою — 0,746 (95 % довірчий інтервал — 0,64–0,851)).

Висновки. Установлено прогностичне значення ліпокаліну щодо ризику виникнення ускладненого перебігу COVID-19 у дітей. Оптимальне порогове значення маркера для прогнозування ризику становить 78,536 нг/мл.

Ключові слова

COVID-19, ліпокалін, діти, біомаркер, ускладнення.

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), — це білок, який секретується активованими нейтрофілами та тканинами ниркових каналців, легень, печінки, шлунка, кишечника, кардіоміоцитами, адипоцитами й макрофагами. NGAL є раннім і високочутливим біомаркером гострого ураження нирок, який виявляється в сироватці та сечі [5, 7, 9, 10].

NGAL циркулює у сироватці крові, вільно фільтрується в клубочках та реабсорбується епітелієм проксимальних каналців за допомогою рецептора мегаліну. У фізіологічних умовах

NGAL виявляє бактеріостатичну дію, захищаючи організм від грамнегативних мікроорганізмів, завдяки зв'язуванню із сидерофорами бактерій. Відбувається блокування проліферації бактеріальних клітин за рахунок зменшення надходження заліза. Окрім цього, NGAL може бути хемотрактантом для нейтрофілів, інгібітором оксидативного стресу й активатором відновлення ураженого ендотелію [2, 3].

Установлена також користь цього біомаркера при інфекційних захворюваннях. NGAL діє як реагент гострої фази та сприяє протизапальній

відповіді. Крім інфекцій, концентрації NGAL змінюються при гострих і хронічних метаболічних, злоякісних та серцево-судинних захворюваннях [2, 7, 9]. Також ліпокалін активно вивчають як біомаркер тяжкості різних захворювань. Зокрема Н. Huang та співавт. (2014) вказують на кореляцію рівня ліпокаліну з тяжкістю пневмонії в дітей, що підтверджує діагностичне значення NGAL при бактеріальній етіології захворювання [4].

Останніми роками NGAL застосовують при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19) як біомаркер для оцінки тяжкості захворювання, імовірних ускладнень та наслідків. L. Švitek та співавт. провели проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 86 госпіталізованих дорослих пацієнтів із COVID-19 та визначили порогове значення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою сечі ($> 23,8$ нг/мл), що було показником смертності пацієнтів. Дослідники дійшли висновку про наявність зв'язку між наслідком захворювання та концентрацією NGAL у пацієнтів із COVID-19 [9].

N. Pode Shakked та співавт. (2022) також дослідили прогностичне значення ліпокаліну в пацієнтів із COVID-19 щодо ускладненого перебігу, зокрема гострого ураження нирок, а також щодо необхідності госпіталізації у відділення невідкладної допомоги та реанімацію. Виявлено прогностичне значення NGAL для прогнозування ускладненого перебігу (площа під ROC-кривою (AUC) – 0,81) та потреби в замісній нирковій терапії для пацієнтів із гострим ураженням нирок (AUC = 0,87) [6].

Досліджень ліпокаліну при COVID-19 у дітей мало. S. Saygili та співавт. (2023) провели крос-секційне дослідження з участю 71 дитини, госпіталізованої із діагнозом COVID-19, та 75 здорових дітей. Визначили рівень NGAL і з'ясували, що діти з легким або середньотяжким перебігом COVID-19 належать до групи ризику виникнення гострого ураження нирок. NGAL дає змогу виявити пацієнтів із субклінічним ураженням нирок без підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, тому автори рекомендують використовувати біомаркер у діагностичному алгоритмі для запобігання ускладненням [8].

Мета роботи – вивчити прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера ускладненого перебігу (COVID-19) у дітей.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне обсерваційне дослідження із залученням дітей віком до 18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які проходили стаціонарне лікування в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні.

Діагноз верифіковано в умовах стаціонару за допомогою дослідження назофарингеального мазку з використанням полімеразної ланцюгової реакції відповідно до чинного протоколу. Підтвердженням вважали випадок за наявності позитивного результату полімеразної ланцюгової реакції на вірус SARS-CoV-2.

Розподіл на групи, в яких оцінювали рівень біомаркера IFABP, проводили за перебігом COVID-19. В основну групу залучено 42 пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19, в контрольну – 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. За віком та співвідношенням статей групи були порівнянними. Середній вік пацієнтів основної групи становив ($5,50 \pm 1,17$) року, контрольної – ($5,30 \pm 0,97$) року.

Дослідження біомаркерів проводили в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з використанням набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT-LabKit, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл і чутливістю 2,01 нг/мл. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в усіх пацієнтів проведено забір сироватки крові для визначення рівня ліпокаліну методом імуноферментного аналізу.

Критерії залучення в дослідження: вік до 18 років, лабораторно підтверджений COVID-19, наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії вилучення пацієнтів із дослідження: віком понад 18 років, непідтверджений або заперечений діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні або відмова дитини чи її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні. Також не залучали пацієнтів із супутніми хронічними гематологічними захворюваннями, хронічною патологією нирок, які могли вплинути на результати дослідження ліпокаліну.

Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації, сучасних принципів доказової медицини та біоетики. Виконання роботи було схвалене комітетом з етики Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні. Діагностичні заходи у нашому дослідженні не супроводжувалися ризиками.

Статистична обробка даних виконана із застосуванням ліцензованого статистичного пакета Statistical software EZR v.1.54. Отримані числові дані перевіряли на нормальність розподілу за критерієм W Шапіро–Вілка і залежності від результату представляли у вигляді середнього арифметичного значення та його стандартного

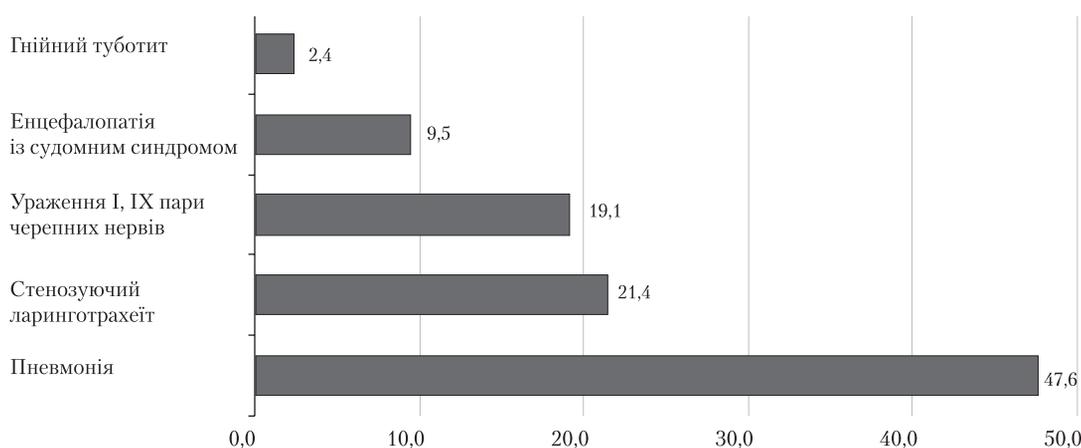


Рис. 1. Структура ускладнень у пацієнтів основної групи

відхилення (SD) або медіани (Me) із міжквартирним інтервалом (IQR, 25–75 квартиль). Для визначення різниці показників порівнюваних груп застосовували параметричний t-тест Стюдента, непараметричні тести Манна–Вітні та χ^2 . Для оцінки взаємозв'язку використовували тест рангової кореляції Спірмена. Для вибору оптимального граничного значення біомаркера застосовували метод розрахунку Youden Index і метод побудови кривих операційних характеристик (ROC-крива). Значущість похибки I типу обрали на рівні 5 % ($p < 0,05$), довірчий інтервал (ДІ) – на рівні 95 %.

Результати та обговорення

У дітей основної групи (рис. 1) переважали респіраторні ускладнення (у 20 (47,6 %) випадках – бактеріальних пневмоній, у 9 (21,4 %) – стенозуючого ларинготрахеїту. В 1 (2,4 %) пацієнта виявлено гнійний туботит. Також діагностовано енцефалопатію із судомним синдромом у 4 (9,5 %) дітей і ураження I та IX пар черепних нервів у 8 (19,1 %) пацієнтів.

Для визначення рівня ліпокаліну провели розрахунок інтервальної оцінки біомаркера в пацієнтів із COVID-19 (таблиця, рис. 2).

Діапазон референтних значень для ліпокаліну становить 5–600 нг/мл. У дітей основної групи рівень ліпокаліну перевищував показник контрольної групи ($p = 0,03$).

Ми припустили існування залежності між рівнем ліпокаліну та ризиком появи ускладненого перебігу. Для перевірки цієї гіпотези дослідили наявність кореляції за допомогою визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, а також побудували криві операційних характеристик (ROC-крива). Для вибору оптимального граничного значення біомаркера використано метод розрахунку Youden Index.

Таблиця. Інтервальна оцінка ліпокаліну в пацієнтів із COVID-19, нг/мл

Група	Me \pm SD	Min	Max	95 % ДІ
Контрольна	70,3 \pm 27,7	45,3	580,4	57,9–88,9
Основна	124,6 \pm 27,08	42,7	517,7	89,4–256,9

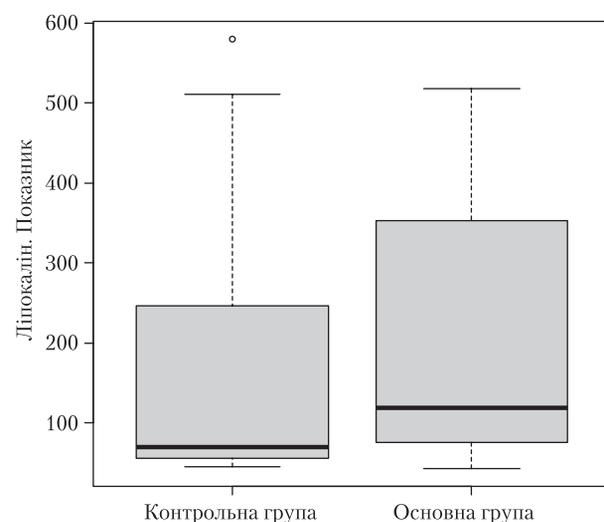


Рис. 2. Інтервальна оцінка середнього значення рівня ліпокаліну в сироватці крові дітей із COVID-19 (Me, SD, 95% ДІ)

При дослідженні кореляції рівня ліпокаліну з ускладненим перебігом (рис. 3) виявлено кореляцію ($r_s = 0,409$; $p = 0,0000999$).

Оптимальне порогове значення рівня ліпокаліну для прогнозування ризику розвитку ускладнень при COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл, чутливість тесту – 57,4 %, специфічність – 80,6 %, $AUC = 0,746$ (95 % ДІ 0,64–0,851). Якість моделі оцінено як добру, оскільки $AUC \geq 0,7$ (рис. 4).

Ліпокалін є маркером гострого ураження нирок. За даними літератури, корелює з тяжкіс-

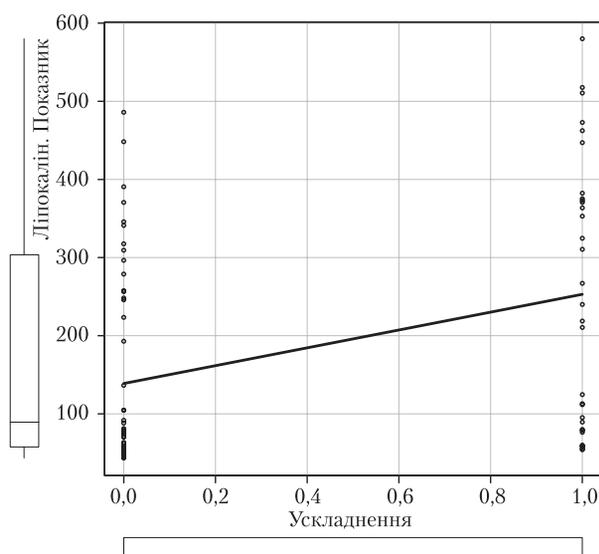


Рис. 3. Поле кореляції показників ліпокаліну та ускладненого перебігу ($r_s = 0,409$; $p = 0,0000999$)

тю перебігу захворювань, зокрема COVID-19, а також пов'язаний зі смертністю пацієнтів, тривалістю задишки, регуляцією почуття голоду та насичення реконвалесцентів [4, 6, 9, 11].

Досліджено наявність зв'язку між рівнем NGAL і ризиком виникнення ускладненого перебігу в дітей із COVID-19. Порівняли рівень ліпокаліну в пацієнтів із/без ускладненим перебігом. З ускладнень найчастіше траплялися респіраторні-бактеріальні пневмонії, стенозувальний ларинготрахеїт і неврологічні ускладнення. Також був один випадок гнійного туботиту. У нашій когорті дослідження критичних або тяжкохворих пацієнтів не було. У дітей основної групи рівень ліпокаліну був вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи (($124,60 \pm 27,08$) і ($70,3 \pm 27,7$) нг/мл; $p = 0,03$).

Ми припустили, що рівень ліпокаліну може корелювати з ризиком появи ускладненого перебігу в дітей. Шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена виявили зв'язок між збільшенням вмісту цього біомаркера та ризиком ускладненого перебігу ($r_s = 0,409$; $p = 0,0000999$).

Наступним етапом визначили оптимальне порогове значення, за яким можна спрогнозувати ризик виникнення ускладненого перебігу в дітей. Використовуючи метод побудови ROC-кривої та розрахунок Youden Index, визначили порогове значення ліпокаліну для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу – 78,536 нг/мл (чутливість – 57,4 %; специфічність – 80,6 %; $AUC = 0,746$ (95 % ДІ 0,64–0,851); $p < 0,05$). Отримані результати дають підставу для висновку про користь біомаркера та його прогностичне значення в діагностиці COVID-19 у дітей.

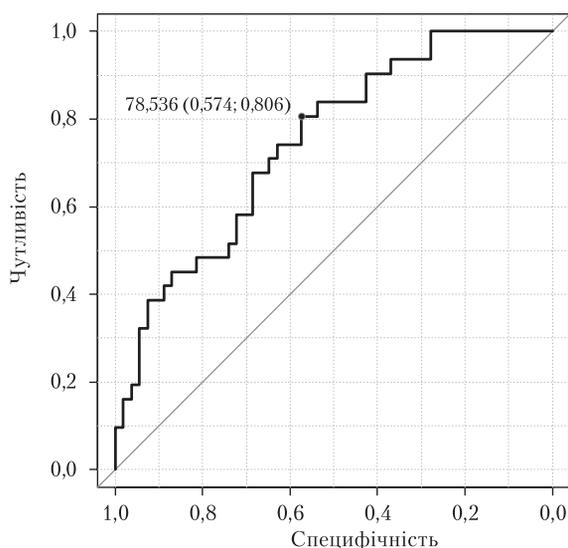


Рис. 4. ROC-крива рівня ліпокаліну щодо прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей

У більшості робіт, наявних у літературі, щодо визначення рівня ліпокаліну при COVID-19 автори вивчали прогностичне значення для виникнення гострого ураження нирок та зв'язок із тяжкістю захворювання [6, 8, 9, 11]. У нашій роботі були відсутні тяжкі або летальні наслідки, а також ускладнення з боку нирок, тому проведено визначення кореляції з іншими ускладненнями, які впливали на тяжкість перебігу COVID-19 в дітей.

У роботі S. Abbas і співавт. (2023) ліпокалін досліджували як маркер тяжкості COVID-19. У дослідженні типу «випадок—контроль» визначили рівень NGAL у 120 дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з діагнозом COVID-19. Пацієнтів розподілили на три групи за тяжкістю перебігу (критичне захворювання, тяжке і легке/помірне) та порівнювали з групою здорових добровольців (контрольна група). Визначено порогове значення (1,215 нг/мл) для ліпокаліну, що прогнозувало тяжкий перебіг COVID-19 із чутливістю 81,7 % і специфічністю 80,2 % ($AUC = 0,9$; 95 % ДІ 0,852–0,949; $p < 0,0001$) [1]. Особливістю нашої роботи було те, що вивчали рівень ліпокаліну в пацієнтів дитячого віку та визначали прогностичне значення щодо ризику виникнення ускладненого перебігу, а не тяжкості COVID-19.

На підставі даних авторів, які вивчали ліпокалін при COVID-19 не лише для оцінки тяжкості перебігу, а й для діагностики субклінічних форм ураження нирок, а також результатів, отриманих у нашій роботі, можна стверджувати, що ліпокалін є чутливим і перспективним біомаркером. Однак його досліджень у педіатричній практиці бракує, тому подальше вивчення цього

біомаркера є важливим і актуальним для оптимізації діагностичних алгоритмів COVID-19 у дітей.

Обмеженнями нашої роботи є дослідження на базі одного клінічного центру, ретроспективний характер та одноразове визначення рівня ліпокаліну в перший день госпіталізації.

Джерело фінансування: робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проєкту.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова С.О. Крамарьов; статистичне опрацювання матеріалу — І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова; редагування тексту — С.О. Крамарьов.

Висновки

Установлене прогностичне значення ліпокаліну щодо ризику виникнення ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей. Оптимальне порогове значення маркера для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл.

Список літератури

1. Abbas S, Ali H, Ali R, et al. Assessment of serum lipocalin-2 level as early predictor marker to severe COVID-19 disease. Egyptian Academic Journal of Biological Sciences C Physiology and Molecular Biology. 2023;15(1):409-27. doi: 10.21608/eajbsc.2023.299538.
2. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. Clin Sci (Lond). 2018;132(9):909-23. Published 2018 May 8. doi: 10.1042/CS20171592.
3. Dunaeva I. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: function, specificity, role in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity. Int J Endocrinol. 2023;19(5):325-30. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1294.
4. Huang H, Ideh, RC, Gitau E, et al. Discovery and validation of biomarkers to guide clinical management of pneumonia in African children. Clin Infect Dis. 2014;58(12):1707. doi: 10.1093/CID/CIU202.
5. Lentini P, De Cal M, Clementi A, et al. Sepsis and AKI in ICU patients: the role of plasma biomarkers. Crit Care Res Pract. 2012;2012:856401. doi: 10.1155/2012/856401.
6. Pode Shakked N, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum cystatin C levels better than serum creatinine? Clin Biochem. 2022;102:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006.
7. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023;24:10470. doi: 10.3390/ijms241310470.
8. Saygili S, Canpolat N, Cicek RY, et al. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. Pediatr Res. 2023;93(3):654-60. doi: 10.1038/s41390-022-02124-6.
9. Švitek L, Zlosa M, Grubišić B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of COVID-19 mortality in hospitalized patients. Acta Microbiologica Hellenica. 2024;69(4):224-35. doi: 10.3390/amh69040021.
10. Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, Kim SK. Acute kidney injury: biomarker-guided diagnosis and management. Medicina. 2022;58:340. doi: 10.3390/medicina58030340.
11. Žmudka K, Gałeczka-Turkiewicz A, Wroniecka A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker in post-acute COVID-19 syndrome. J Clin Med. 2024 Mar 23;13(7):1851. doi: 10.3390/jcm13071851.

V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prognostic Value of the Lipocalin Marker in Children with COVID-19

Objective — to study the prognostic value of the lipocalin marker for complicated COVID-19 in children.

Materials and methods. We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by PCR. The children were hospitalised in the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital, Kyiv, Ukraine. According to the course of the disease, patients were divided into the main and control groups. The main group included 42 patients with a complicated course of COVID-19, and the control group included 46 patients with an uncomplicated course of the disease. During a comprehensive examination of patients during the first day of hospitalisation, blood serum was collected for further examination of lipocalin levels by enzyme-linked immunosorbent assay. We used the «Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin», NGAL kit (BT-LabKit, China) with a working measurement range of 5–600 ng/ml and a sensitivity of 2.01 ng/ml. The study used statistical, analytical methods and an empirical research method. To calculate the results obtained, we used the statistical program «Statistical software EZR v. 1.54».

Results and discussion. A correlation of the biomarker lipocalin with a complicated course was found. The value of the rank correlation coefficient $r = 0.409$, $p = 0.0000999$. The optimal threshold value of the

IFABP marker for predicting the risk of developing a complicated course of COVID-19 in children is 78.536 ng/ml. The sensitivity of the test is 57.4 %, specificity is 80.6 %. AUC = 0.746 (95 % CI 0.64–0.851).

Conclusions. The predictive value of lipocalin for the risk of developing a complicated course of COVID-19 in children has been established. The optimal threshold value of the marker for predicting the risk of developing severe COVID-19 in children is 78.536 ng/ml.

Keywords: COVID-19, lipocalin, children, biomarker, complications.

Контактна інформація / Corresponding author

Євтушенко Віталій Вячеславович, к. мед. н., доц. кафедри дитячих інфекційних хвороб
<https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>
E-mail: evv1972@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 10.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 21.02.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Євтушенко ВВ, Серякова Ю, Крамарьов СО. Прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера в дітей із COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:33-38. doi: 10.30978/TB2025-3-33.
- Yevtushenko VV, Seriakova Yu, Kramarov SO. [Prognostic Value of the Lipocalin Marker in Children with COVID-19]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:33-38. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-33>. Ukrainian.



O.M. Raznatovska¹, V.I. Petrenko², O.S. Shalmin¹, R.M. Yasynskyi¹,
A.V. Fedorec³, A.O. Mykhailova¹, O.A. Svitlytska¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Centre, Zaporizhzhia, Ukraine

Management Tactics for Patients with Combined Cavernous Tuberculosis with Multidrug Resistance/Extensive Drug Resistance and Macleod Syndrome (Clinical Case)

Our own observation of a case of combined cavernous tuberculosis with multidrug resistance (MDR-TB) and extensively drug resistance (XDR-TB) and MacLeod syndrome is presented. Our aim was to determine the managing tactics of such patients. MDR-TB with a cavity in the upper lobe of the left lung was first diagnosed in the patient 5 years ago and MacLeod syndrome was diagnosed in the right lung (a thin-walled emphysematous bulla measuring 88.5 × 54.2 × 45.2 mm in diameter in the upper third of the subpleural mediastinal pleura). At the end of the intensive phase, after 6 months of treatment, the patient developed massive bacterial excretion and additionally developed resistance to ethambutol. X-rays revealed the formation of fibro-cavernous tuberculosis in the upper lobe of the left lung (several destructions with thickened walls, some of them deformed, with significant fibrous changes around them); bullous dystrophy with several dense foci was detected in the right lung. Considering the negative dynamics, the patient was operated on: left upper lobectomy, atypical resection of S6 of the left lung. The patient completed treatment with residual changes in the form of metatuberculous fibro-focal changes in the lungs and the condition after surgery. No actions were taken regarding MacLeod syndrome. The patient had stable clinical and radiological dynamics for 5 years, which indicated the high effectiveness of surgical intervention in addition to antimycobacterial therapy (AMBT). COVID-19 provoked reactivation of a specific process after 5 years, which turned into XDR-TB due to additional resistance (bacterial excretion was one-time, and foci were identified on the X-ray). At the same time, the patient still had grade II pulmonary insufficiency, as 5 years ago, and the number of emphysematous bullae increased, measuring 7–46.6 mm in diameter on the anterior surface in the right lung. Considering the negative dynamics of MacLeod syndrome, the patient needs to undergo an operation to reduce the volume of the upper third of the right lung. Thus, the management tactics for patients with a combined course of cavernous MDR-TB/XDR-TB and MacLeod syndrome, when AMBT fails, are as follows: in the presence of bacterial excretion after 4–6 months of treatment and a cavernous process, consider the possibility of additional surgical intervention (lobectomy, resection, etc.); in the presence of MacLeod syndrome, consider the possibility of additional surgery to reduce the volume of the affected part of the lung.

Keywords

Tuberculosis, multidrug resistance, extensive drug resistance, cavern, MacLeod syndrome, surgical intervention.

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) are serious public health problems worldwide today [3, 11, 12]. Without a doubt, the main method of treatment for these forms of tuber-

culosis is antimycobacterial therapy (AMBT) according to drug susceptibility testing (DST) data.

Cavernous tuberculosis is one of the risk factors for an adverse outcome of tuberculosis [7] due to the fact that AMBT alone does not provide sterilisa-

tion of fibrous caverns, which is the cause of reactivation and chronicity of the specific process. Therefore, additional surgical removal of such cavities in MDR-TB and XDR-TB can provide sterilising cure in the long term, which increases the effectiveness of treatment in this category of patients [9, 10].

G.Y. Marfina et al. [7] indicate that thoracic surgery should be considered as an important element of the complex treatment of patients with cavernous MDR-TB and XDR-TB, as it contributes to the cessation of bacterial excretion after a month of surgery (including lung resection) in 68.8 % of MDR-TB and 45.5 % of XDR-TB and after 20–36 months – in 95.5 and 65.7 %, respectively. According to other researchers [4–7, 12], in cases of destructive MDR-TB and XDR-TB, surgical intervention (partial lung resection, lobectomy, etc.) in addition to AMBT helps reduce the bacterial load, which, as a result, significantly increases the chances of cure in a significant part of patients and reduces the mortality rate.

According to the results of the research by M.S. Opanasenko et al. [1], it was determined that the optimal timing of surgical treatment of patients with MDR-TB and XDR-TB of the lungs is 4–6 months after the start of AMBT. Researchers have found that performing lung resections with corrective AMBT allows for a 7.3 % increase in effectiveness of surgical interventions by 16.1 % and a decrease in postoperative mortality by 10.1 %. Lobectomy and segmental resection are the most effective among resection interventions, the use of which allows for a 7.3 % increase in effectiveness a 1.9-fold reduction in the mortality rate, and an 8 % reduction in the level of postoperative complications.

MacLeod syndrome [2] (unilateral pulmonary emphysema, vanishing lung, bullous emphysema of the lungs) is a special form in which one lung is affected. Men who suffer from frequent respiratory diseases are affected more often. Valvular obstruction of small bronchioles is important in the pathogenesis of MacLeod syndrome. Histologically, emphysema with individual subpleurally located bullae, reduction of pulmonary capillaries and dilation of small bronchi with hypoplastic changes in the walls are determined. There are no clinical manifestations (long asymptomatic course) in most patients; in others, the leading symptom is shortness of breath. It is caused by the fact that the emphysematous lung causes the mediastinum to shift to the opposite side and occupies most of the volume of the chest cavity, which leads to pronounced ventilation disorders of the normally developed lung, which provides gas exchange. Radiological manifestations of MacLeod syndrome include a sharp increase in the transparency of the affected lung, weakening of

the pulmonary pattern and large bullae. Spirography results indicate signs of emphysema. According to research [2], it has been found that the triggering mechanism of bullous emphysema of the lungs (MacLeod syndrome) may be residual changes after a tuberculosis process in the past. It is well known that the predominant localisation of tuberculosis is the upper parts of the lungs, which is characterised by the duration of the process, the toxic effect of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) on the lungs, lymphostasis and the development of fibrosis. Fibrosis leads to uneven resistance of the alveolar walls to airflow, which leads to the formation of a cavity associated with the bronchioles, the collapse of which causes the formation of a valve mechanism that ensures the gradual entry of air into this cavity. Relapses of tuberculosis can lead to bronchiolar obliteration and further stretching of the alveolar cavity, leading to impaired perfusion of the alveolar walls with their further destruction.

According to M.S. Opanasenko et al. [8], the treatment method for bullous lung disease is lung volume reduction surgery (removal of the least functional part of the lung to improve airflow, diaphragmatic mechanics, chest wall function and alveolar gas exchange in the remaining lung), which allows for achieving treatment effectiveness in 100 % of cases after 3 months, and in 89.9 % after 2 years.

Thus, additional surgical intervention for cavernous MDR-TB and XDR-TB is a relevant issue today. At the same time, the treatment of MacLeod syndrome, regardless of the nature of its origin, also requires surgical intervention. In the available literature, we did not find descriptions of the combined course of cavernous MDR-TB/XDR-TB and MacLeod syndrome.

Objective – to indicate the tactics of managing patients with a combined course of cavernous MDR-TB/XDR-TB and MacLeod syndrome in the case of ineffectiveness of AMBT, using the example of our own observation.

Clinical case

Patient: *Stanislav*, 59 years old.

From anamnesis. He suffered a chest injury in 2002 (fractured ribs, left lung damage). From 2002 to 2004, he was in prison. There was tuberculosis contact with his son: firstly diagnosed tuberculosis (FDTB) in 2004, relapse of tuberculosis (RTB) in 2009, Pre-XDR-TB (2010) fibro-cavernous form of tuberculosis of the lungs, Destruction+ MBT+, smear (M)+, culture (C)+, phenotypic drug susceptibility test (phDST) (isoniazid (H), rifampicin (R), ethambutol (E), streptomycin (S), kanamycin (Km), amikacin (Am), capreomycin (Cm), ofloxacin (Ofx), ethionamide (Et), para-aminosalicylic acid

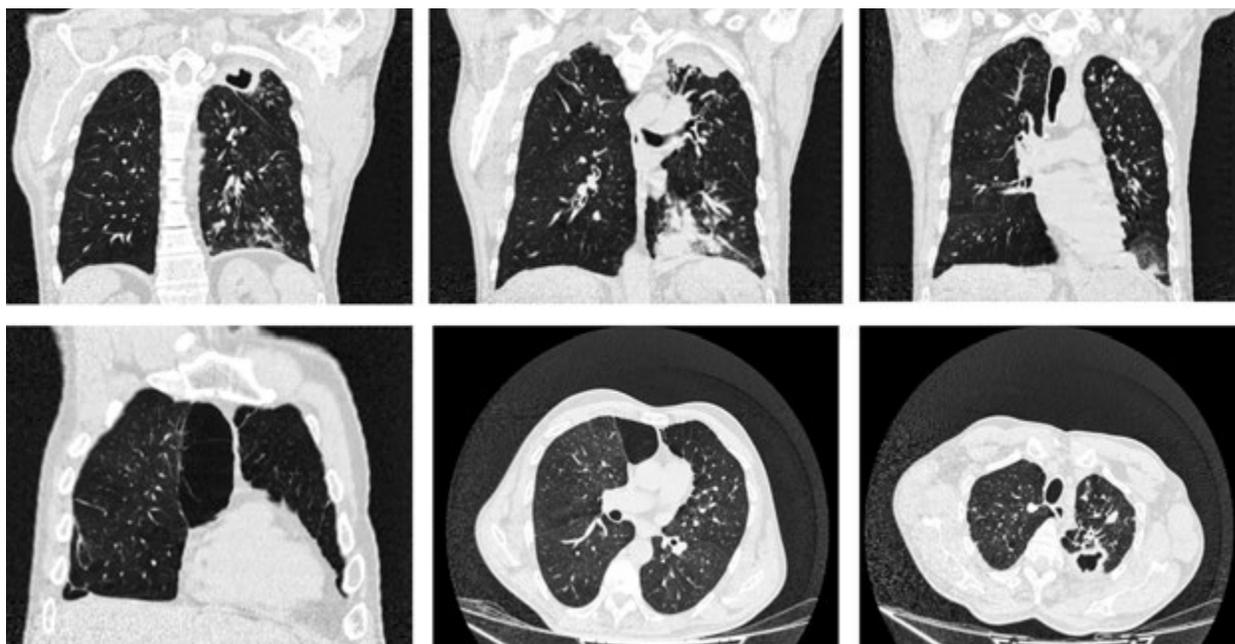


Fig. 1. CT scan of the thoracic cavity dated 3 September 2019

(Pas)) — died due to pulmonary haemorrhage in November 2011.

The patient worked at a company, where he underwent a fluorography examination every year (the last was in March 2019). At the beginning of September 2019, his condition deteriorated (cough with purulent sputum, body temperature up to 39 °C), he was consulted by his family doctor. During computed tomography of the thoracic cavity (CT scan), the following changes were detected (Fig. 1): A series of tomograms in axial, sagittal and frontal projections showed a thin-walled emphysematous bulla measuring 88.5 × 54.2 × 45.2 mm in diameter in the upper third of the subpleural-mediastinal pleura of the right lung. The apical pleura is thickened to 22.3 mm. Subpleurally, a cavity formation with unevenly thickened walls up to 4.5 mm, with undermined tuberous inner and indistinct radiant outer contours, with signs of connection to the draining subsegmental bronchus, measuring 41.5 × 32.5 mm in diameter, is determined in the upper lobe of the left lung. Also, some dense foci with a diameter of 3 to 11.5 mm, mainly subpleurally, are detected in the upper lobe of the right lung. Throughout the left lung, foci are identified as dissemination and they merge into a large conglomerate measuring 70.5 × 31.8 mm in diameter in the lower lobe.

Considering the CT scan data and the presence of tuberculosis contact in the anamnesis, the patient was referred for consultation to a phthisiologist, where he was further examined. Thus, in the sputum analysis of 6 September 2019, both microscopically and by molecular genetic method

(MG), MBT resistant to rifampicin was detected: M(1+) MG+ Rif+. BACTEC culture showed growth of foreign non-specific flora, and nontuberculous mycobacteria grew on Lowenstein–Jensen medium (ID test negative, sodium salicylate test positive). A week later (13 September 2019), increased bacterial excretion (M (3+)) in the sputum analysis was detected and culture revealed resistance to HR and pyrazinamide (Z) with preserved sensitivity to: Km, Cm, levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), linezolid (Lzd), clofazimine (Cfz) and prothionamide (Pt).

During fibrobronchoscopy (FBS), infiltrative tuberculosis of segment B1+2 on the left side and limited purulent endobronchitis of the upper lobe bronchus (grade I–II) were revealed.

The rapid HIV test was negative. Blood and urine biochemical parameters were within normal limits. The white blood cell count showed mild leukocytosis.

Spirography results indicated grade II ventilatory failure.

Based on the results of additional examinations, the following diagnosis was established: Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (09/2019) infiltrative form of the upper lobe of the left lung with dissemination. Destruction+. MBT+ MG+ Rif+ M+ C+ phenotypical DST (phDST) (HRZ) Resistance- (KmCmLfxMfxLzdCfzPt). Extrapulmonary tuberculosis (EPTB) infiltrative of B1+2 on the left. Histology 0 (FDTB). Grade II pulmonary insufficiency (PI).

A short-term treatment regimen STR, «Bangladesh regimen» was prescribed: 6 months — H(0.6) EZKmMfx(0.8)PtCfz/5 months — EZMfx(0.8)Cfz.



Fig. 2. Chest X-ray dated 19 February 2024, taken in the infectious diseases hospital

Cessation of bacterial excretion was achieved after 3 months of treatment. After 4 months, the patient's X-ray showed positive changes (January 2020): there is an area of pleuro-pneumocirrhosis of heterogeneous structure due to a deformed cavity measuring 3×1.5 cm in diameter at the apex of the left lung; there are few mostly intense foci in the upper lobes and S6 of both lungs.

After 5 months, a decrease in the volume of the upper lobe of the left lung was determined radiographically, which was compacted and infiltrated, and showed several areas of destruction with thickened walls, some of them deformed, with significant fibrous changes around them; bullous dystrophy with several dense foci was detected in the right lung.

After 6 months of treatment, the patient developed massive bacterial excretion (M(3+)) and additionally developed resistance to ethambutol. At the same time, the patient had heart problems, so he was examined and checked by a physician. Consultant physician's conclusion: Idiopathic arrhythmia – paroxysmal atrial fibrillation, normosystolic form. Heart failure (HF) grade 1.

Considering the presence of bacterial excretion after completing the intensive phase of treatment, the patient underwent left-sided thoracotomy, upper lobectomy, atypical resection of S6 of the left lung and drainage of the left pleural cavity according to Bülow. The intensive phase of STR was extended by another 2 months.

Radiologically, 2 weeks after the surgical intervention, the following was observed: condition after resection of the upper lobe of the lung; the lung is expanded, there are two small horizontal levels in the subclavian zone, there is a chain of postoperative sutures in the projection of the left root, the left root is pulled up, there is a homogeneous shadow with an oblique, unclear contour originating from the

6th rib; there is fibrosis in the right lung, focal shadows at the apex and in the lower parts and the sinus is obliterated by adhesions.

Stable cessation of bacterial excretion after the surgical intervention was determined until the end of chemotherapy.

In August 2020, the patient completed treatment with residual changes (RCTB) in the form of meta-tuberculous fibro-focal changes in the lungs; condition after surgery (04/2020) – upper lobectomy and atypical resection of S6 of the left lung.

The patient was under the supervision of a phthisiologist and responsibly underwent all preventive examinations. From August 2020 to February 2024, he had no complaints about his health, there was no bacterial excretion, and a stable radiological picture was observed.

The patient's condition deteriorated sharply after hypothermia on 16 February 2024 (catarrh, cough and fever with an increase in body temperature to 40°C). The next day, after progressive shortness of breath at rest had appeared, the patient was hospitalised in a serious condition by the ambulance team to the regional infectious diseases hospital with a diagnosis of COVID-19 and bilateral pneumonia. After further examination, the patient's COVID-19 Ag Cito-test was negative, COVID-19 was not detected by PCR, but rifampicin-resistant MBT (MG+ Rif+) were identified. On the chest X-ray (Fig. 2): the post-surgical condition of the left lung is noted; the left lung is reduced in volume, there is homogeneous intensive shadow; there are polymorphic focal shadows throughout the entire lung field on the right; the mediastinal organs are shifted to the left; the sinuses are clear.

The patient was treated for pneumonia caused by COVID-19 in the infectious diseases hospital. After receiving the results, the patient was consulted by a phthisiologist, and on the third day of inpatient treatment, he was transferred to the regional tuberculosis dispensary with a diagnosis of RTB/rifampicin-resistant TB (RifTB).

The patient underwent further examination at the regional tuberculosis dispensary.

Biochemical and general blood and urine tests were within normal limits. Sputum analysis from 21 February 2024: gDST (HLfxMfx) M(-). Culture examination: Löwenstein-Jensen medium – growth observed; BACTEC – MBT positive, pHST (HRZ).

The patient was consulted by a physician, who diagnosed ischaemic heart disease (IHD). Cardio-sclerosis with rhythm disturbance – atrial fibrillation, tachysystolic form, permanent variant. HF, grade II A.

Based on additional examination data, the next diagnosis was established: Pre-XDR-TB (02/2024)

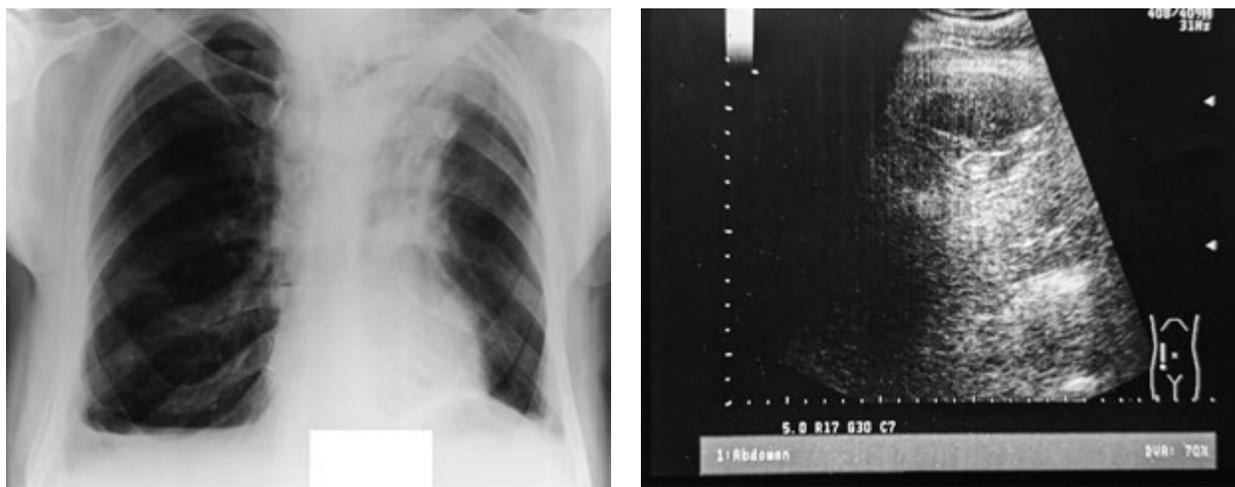


Fig. 3. Chest X-ray and ultrasound of the left side along the posterior axillary line (20 ml of encapsulated liquid) dated 5 March 2024.

focal of the upper lobe of the right lung. Destruction–. MBT+ M– MG+ Rif+ gDST (HLfxMfx) phDST (HRZ) Resistance– (AmLfxMfxBdqLzd CfzDlm). Histology 0 (RTB). Status post surgery (14 April 2020): upper lobectomy and atypical resection of S6 of the left lung. Pneumofibrosis of the left lung. PI, grade II. IHD. Cardiosclerosis with rhythm disturbance: atrial fibrillation, tachysystolic form, permanent variant. HF, class II A.

Given that the patient was initially treated for bilateral pneumonia (COVID-19) in an infectious diseases hospital, a follow-up chest X-ray was performed 2 weeks later. The X-ray dated 05/03/2024 showed positive changes compared to that from 19/02/2024 (Fig. 3). The condition after surgery on the left (resection of the upper lobe and S6); the left lung is reduced in volume due to gross pneumofibrosis, fibrothorax has formed; pleural layerings in the postoperative suture area; the hilum is fibrotically deformed and retracted; the dome of the diaphragm is deformed by pleuro-diaphragmatic adhesions; the costophrenic sinus is narrowed, with pleural thickenings and a small amount of fluid; there is fibrosis in the upper lobe, with dense and intense foci; the sinus is partially obliterated, pleural layerings; the right edge of the spine is visible; the mediastinal structures are displaced to the left. Ultrasound revealed 20 ml of encapsulated fluid along the left posterior axillary line.

Considering that a thin-walled emphysematous bulla measuring $88.5 \times 54.2 \times 45.2$ mm in diameter was detected in the upper third of the right lung in the subpleural mediastinal pleura on the CT scan of the upper lung dated 3 September 2019, it was decided to perform a control CT scan of the upper lung to assess its dynamics. Thus, on the CT scan of the thoracic cavity dated 6 March 2024, CT signs of upper lobectomy, atypical resection of S6 of the

lower lobe of the left lung; emphysematous bullae, calcified focal formation of the upper lobe of the right lung, several calcifications and dense foci of the lung parenchyma were determined (Fig. 4). There are a calcified focal formation measuring $10.9 \times 9.3 \times 8.4$ mm in diameter in S1 of the upper lobe of the right lung, small calcifications measuring 3.2–4.0 mm in diameter in S2, an area of gross fibrosis measuring up to 9.6 mm in S3, a single calcification measuring up to 2.1 mm in diameter in S6 of the lower lobe, multiple dense foci measuring 1.9–3.0 mm in diameter in S8–S9 and emphysematous foci measuring 7.0–46.6 mm in diameter on the anterior surface. There is a chain of metal sutures and significant apical stratifications at the apex of the right lung, there are few dense foci with a diameter of 1.5–3.2 mm in the lower part. The vascular pattern is diffusely enhanced, thickened and deformed.

From 23 February 2024, the patient received treatment according to the BPaL scheme.

Detection of MBT was a one-time event by MG method (MG+ Rif+ gDST (HLfxMfx)), a culture examination was carried out from the sample for BACTEC – MBT positive, phDST (HRZ).

Discussion

As we see, firstly diagnosed MDR-TB with a cavity up to 41.5×32.5 mm in diameter in the upper lobe of the left lung against the background of multiple foci throughout the left lung, that merged into a large conglomerate measuring 70.5×1.8 mm in diameter in the lower lobe, were detected in the patient 5 years ago. MacLeod syndrome in the right lung was first described: a thin-walled emphysematous bulla measuring $88.5 \times 54.2 \times 45.2$ mm in diameter in the upper third of subpleural mediastinal pleura. Also, some dense foci measuring 3.0 to

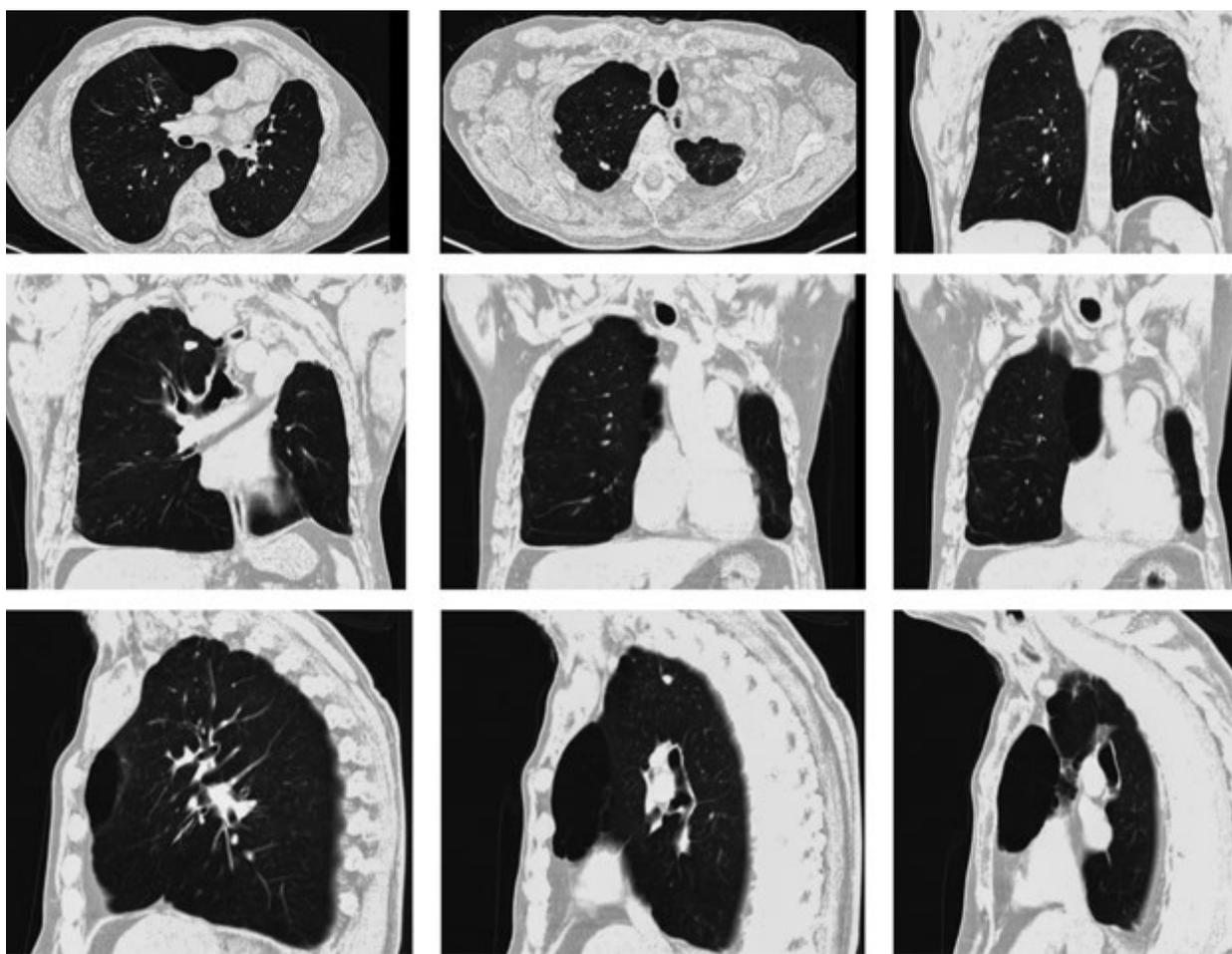


Fig. 4. CT scan of the thoracic cavity dated 6 March 2024

11.5 mm in the upper lobe of the right lung, mainly subpleurally, were detected, indicating a previous tuberculosis process, which the patient denied. Perhaps it was spontaneously cured tuberculosis, as the patient had contact with his son who died from XDR-TB. Therefore, it can be assumed that the triggering mechanism for the development of MacLeod syndrome was the tuberculous process.

Clinically, the patient had pulmonary insufficiency of the second degree. At the end of the intensive phase, after 6 months of treatment, the patient developed a massive bacterial excretion and additionally developed resistance to ethambutol. X-rays revealed the formation of fibro-cavernous tuberculosis in the upper lobe of the left lung (several destructions with thickened walls, some of them deformed, with significant fibrous changes around them); bullous dystrophy with several dense foci was detected in the right lung.

Considering the negative dynamics, the patient was operated on: left upper lobectomy, atypical resection of S6 of the left lung. The patient completed treatment with residual changes in the form of meta-

tuberculous fibro-focal changes in the lungs, the condition after surgery. No actions were taken regarding MacLeod syndrome with an emphysematous bulla measuring 88.5 × 54.2 × 45.2 mm in diameter.

The patient had stable clinical and radiological dynamics for 5 years, which indicated the high effectiveness of surgical intervention in addition to AMBT.

COVID-19 provoked reactivation of a specific process after 5 years, which turned into XDR-TB due to additional resistance (bacterial excretion was one-time, and foci were identified on the X-ray). At the same time, the patient still had grade II pulmonary insufficiency, as 5 years ago, and the number of emphysematous bullae increased, measuring 7.0–46.6 mm in diameter on the anterior surface of the right lung. Considering the negative dynamics of MacLeod syndrome, the patient needs to undergo an operation to reduce the volume of the upper third of the right lung.

Conclusions

Thus, the management tactics for patients with a combined course of cavernous MDR-TB / XDR-

TB and MacLeod syndrome when AMBT fails are as follows:

- in the presence of bacterial excretion after 4–6 months of treatment and a cavernous process, consider the possibility of additional

surgical intervention (lobectomy, resection, etc.);

- in the presence of MacLeod syndrome, consider the possibility of additional surgery to reduce the volume of the affected part of the lung.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: research concept and design — O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; collection of material — R.M. Yasynskyi, A.O. Mykhailova, A.V. Fedorec, O.A. Svitlytska; data analysis — O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; writing the text and statistical data processing — O.M. Raznatovska, R.M. Yasynskyi; editing of the text — O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko.

References

1. Опанасенко МС, Калениченко МІ, Леванда ЛІ та ін. Наукові та клінічні здобутки відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики. Український пульмонологічний журнал. 2024;3:46-48. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/crj/24/pdf24-3/46.pdf>.
2. Разнатовская ЕН, Михайлова АА, Стешина МС, Федорев АВ, Смирнова ВВ. Синдром исчезающего легкого при туберкулезе. Новости медицины и фармации. 2014;520:20-27.
3. Dewan RK, Pezzella AT. Surgical aspects of pulmonary tuberculosis: an update. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(8):835-846. doi: 10.1177/0218492316661958.
4. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7): 887-895. doi: 10.1093/cid/ciw002.
5. Ma Y, Pang Y, Du J, Liu Y, Li L, Gao W. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):841-845. doi: 10.21037/jtd.2017.02.54.
6. Madansein R, Parida S, Padayatchi N, et al. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:61-67. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.019.
7. Marfina GY, Vladimirov KB, Avetisian AO, et al. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(3):618-624. doi: 10.1093/ejcts/ezx350.
8. Opanasenko MS, Konik BM, Tereshkovych OV, Stepaniuk AM, Levanda LI, Bychkovskiy VB, et al. Lung Volume Reduction Surgery (Clinical Cases). Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:60-64. doi: 10.30978/TB2023-3-60.
9. Vashakidze SA, Chandrakumaran A, Japaridze M, Gogishvili G, Collins JM, Rekhviashvili M, et al. A case report of persistent drug-sensitive pulmonary tuberculosis after treatment completion. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):864. doi: 10.1186/s12879-022-07836-y.
10. Vashakidze SA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KG, et al. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60(6):1279-1285. doi: 10.1093/ejcts/ezab337.
11. Wang L, Xia F, Li F, et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e9109. doi: 10.1097/MD.00000000000009109.
12. Yang Y, Zhang S, Dong Z, et al. Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):22. doi: 10.1186/s13019-021-01401-5.

О.М. Разнатовська¹, В.І. Петренко², О.С. Шальмін¹, Р.М. Ясінський¹,
А.В. Федорев³, А.О. Михайлова¹, О.А. Світлицька¹

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя

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

³Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр, Запоріжжя

Тактика ведення пацієнтів із поєднаним перебігом кавернозного туберкульозу з множинною/широкою лікарською стійкістю на тлі синдрому Маклеода (клінічний випадок)

Представлено власне спостереження випадку поєданого перебігу кавернозного туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) на тлі синдрому Маклеода. У пацієнта 5 років тому уперше виявлено МЛС-ТБ із каверною у верхній частці лівої легені, а у правій легені діагностовано синдром Маклеода (субплеврально у медіастинальній плеврі у верхній третині тонкостінна емфізематозна булла розміром 88,5 × 54,2 × 45,2 мм). По завершенні інтенсивної фази через 6 міс у пацієнта виникло масивне бактеріовиділення та додатково з'явилася резистентність до етамбутолу. Рентгенологічно визначалося формування фіброзно-кавернозного туберкульозу верхньої частки лівої легені (кілька деструкцій із потовщеними стінками, деякі з них деформовані, навколо значні фіброзні зміни), у правій легені — бульозна дистрофія з поодинокими щільними вогнищами. З огляду на негативну динаміку пацієнта прооперовано (лівобічна верхня лобектомія, атипична резекція S6 лівої легені). Пацієнт завершив лікування із залишковими змінами у вигляді метатуберкульозних фіброзно-вогнищевих змін легень, стан після операції. З приводу

синдрому Маклеода не вжито жодних заходів. Протягом 5 років у пацієнта визначалася стабільна клінічно-рентгенологічна динаміка, що вказувало на високу ефективність хірургічного втручання, проведеного додатково до антимікобактеріальної терапії. Через 5 років коронавірусна хвороба-2019 спровокувала реактивацію специфічного процесу, який завдяки додатковій резистентності перейшов у ШЛС-ТБ (бактеріовиділення було одноразовим, а рентгенологічно процес виявився вогнищевим). Як і 5 років тому, у пацієнта зберігалася легенева недостатність II ступеня, а в правій легені по передній поверхні кількість емфізематозних бул збільшилася, вони були діаметром 7,0 × 46,6 мм. З огляду на негативну динаміку синдрому Маклеода пацієнту необхідно виконати операцію зі зменшення об'єму верхньої третини правої легені.

Отже, у пацієнтів із поєднаним перебігом кавернозного МЛС-ТБ/ШЛС-ТБ на тлі синдрому Маклеода за неефективності антимікобактеріальної терапії, наявності бактеріовиділення через 4–6 міс та кавернозного процесу слід розглянути можливість проведення оперативного втручання (лобектомія, резекція тощо), за наявності синдрому Маклеода – можливість проведення операції зі зменшення об'єму відповідної частини легені.

Ключові слова: туберкульоз, множинна лікарська стійкість, широка лікарська стійкість, каверна, синдром Маклеода, хірургічне втручання.

Контактна інформація / Corresponding author

Разнатовська Олена Миколаївна, д. мед. н., професор
<https://orcid.org/0000-0003-2252-9063>
69035, м. Запоріжжя, вул. Українська 8а/33
E-mail: raznatovskaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 03.03.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 07.04.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, Mykhailova AO, Svitlytska OA. Management Tactics for Patients with Combined Cavernous Tuberculosis with Multidrug Resistance/Extensive Drug Resistance and Macleod Syndrome (Clinical Case). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:39-46. doi: 10.30978/TB2025-3-39.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, Mykhailova AO, Svitlytska OA. Management Tactics for Patients with Combined Cavernous Tuberculosis with Multidrug Resistance/Extensive Drug Resistance and Macleod Syndrome (Clinical Case). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:39-46. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-39>.



О.Р. Буц¹, О.А. Дмитриєва¹, О.В. Корбут¹, Г.Г. Юхименко¹,
М.О. Кись¹, С.В. Фрич²

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

² Комунальне некомерційне підприємство
«Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1»
Оболонського району, Київ

Екзантема в диференційній діагностиці дитячих інфекційних хвороб. DRESS-синдром у підлітка (клінічний випадок)

Серед уражень шкіри при дитячих інфекційних хворобах спостерігається кілька різновидів екзантем: розеолюозна, плямиста, папулюозна, везикульозна, бульозна, пустульозна, петехіальна, геморагічно-некротична, вузлувата еритема та інші. У значній частині випадків екзантема супроводжується ураженням слизових оболонок — енантемою. Наприклад, при вітряній віспі, ентеровірусних інфекціях, а також при інфікуванні вірусом простого герпесу I типу на слизових формуються пухирці, які досить швидко перетворюються на афти. Енантема при кору зазвичай локалізується навпроти молярів і має вигляд дрібних червоних плям з білуватими нашаруваннями в центрі (плями Копліка).

Однак синдром екзантеми зустрічається і при багатьох неінфекційних захворюваннях, що створює певні діагностичні труднощі, особливо в педіатричній практиці.

Особливої уваги потребують стани, за яких висипання супроводжуються лихоманкою, інтоксикаційним синдромом, змінами з боку внутрішніх органів.

Проведено аналіз літературних джерел щодо основних дерматологічних проявів інфекційних захворювань у дітей, що супроводжуються екзантемою. Проведено систематизацію інфекційних екзантем залежно від морфологічних характеристик елементів висипу, проаналізовано їхній зв'язок з іншими клінічними виявами інфекційних хвороб у дітей.

Представлено клінічний випадок складної діагностики DRESS-синдрому в підлітка з мононуклеозоподібним перебігом і наявністю екзантеми, яку спочатку було помилково класифіковано як вияв інфекційного захворювання. Знання особливостей виникнення та поширення висипу, його поєднання з іншими клінічними симптомами захворювання, ретельно зібраний анамнез життя і хвороби, а також комплексне лабораторне та інструментальне обстеження з подальшим аналізом отриманих результатів є ключовими чинниками для своєчасної діагностики та, як наслідок, призначення адекватного лікування.

Ключові слова

Екзантема, діти, симптоми, діагностика, гіпертермія, інтоксикаційний синдром.

Екзантема є одним із найяскравіших візуальних клінічних симптомів багатьох як інфекційних, так і неінфекційних захворювань дитячого віку. Шкірна висипка відіграє важливу роль у диференційній діагностиці нозологічних форм у педіатричній практиці. Залежно від етіології екзантеми поділяють на інфекційні (спричинені вірусами або бактеріями) та неінфекційні (вияви дерматологічних захворювань, алергійних реакцій або наслідки укусів комах) [8]. Останніми

роками проведення диференційної діагностики захворювань залежно від характеру висипки набуло актуальності у зв'язку зі збільшенням кількості випадків алергійних, токсичних і токсико-алергійних уражень шкіри, появою нових нозологічних форм, зокрема синдрому MIS-C, асоційованого з інфекцією SARS-CoV-2.

За діагностичною значущістю — екзантеми — дитячі інфекційні захворювання умовно поділяють на три групи. До першої належать хвороби,

для яких висипка є провідною та визначальною клінічною ознакою (кір, краснуха, скарлатина, вітряна віспа, менінгококцемія). Друга група охоплює інфекції, при яких екзантема не є обов'язковим симптомом, але може виникнути за певних клінічних форм перебігу (при ентеровірусній інфекції, псевдотуберкульозі, інфекційному мононуклеозі, хворобі Лайма тощо). До третьої, численної групи, належать захворювання, що перебігають без висипки, тому екзантема не має діагностичного значення при визначенні цих нозологій.

Для встановлення клінічного діагнозу слід насамперед визначити характер екзантеми (тип елементів висипки, їхню локалізацію, поширеність, час появи, тривалість тощо), а також для яких захворювань характерна така висипка, можливий зв'язок із застосуванням лікарських засобів, появою інших симптомів, даними епідеміологічного анамнезу та динамікою перебігу хвороби [8].

Зі шкірних виявів при дитячих інфекційних захворюваннях спостерігаються різні морфологічні типи екзантем: розеольозна, плямисто-папульозна, везикулярна, бульозна, пустульозна, геморагічна, еритема, зокрема вузлувата, тощо. Часто патогенетичною основою виникнення висипки є ураження судин малого калібру (капілярів і прекапілярів), переважно у формі васкулітів та/або тромбоваскулітів. Екзантема може поєднуватися з ураженням слизових оболонок (енантемою). Найпоширенішим морфологічним варіантом екзантеми в педіатричній інфектології є плямиста і плямисто-папульозна висипка, елементи якої варіюють за розміром від дрібнокрапкових до великоплямистих.

Слід пам'ятати про низку захворювань, при яких основним симптомом є висипка в поєднанні із підвищенням температури тіла, але екзантема переважно зумовлена неінфекційним процесом. Одним із таких захворювань є DRESS-синдром (the drug reaction with eosinophilia and systemic symptom), діагностика якого складна.

Клінічний приклад

Продемонструємо труднощі діагностики і маски DRESS-синдрому на прикладі виписки з історії хвороби 16-річної дитини. У II інфекційно-боксоване відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 08.09.2022 була госпіталізована пацієнтка зі скаргами на млявість, запаморочення, набряки, розеольозну висипку по всьому тілу, нудоту, діарею.

Об'єктивно: температура тіла — 38,7 °С, частота серцевих скорочень — 100 уд./хв, артеріальний тиск — 80/60 мм рт. ст., виразний інтоксикацій-



Рис. 1. Екзантема при DRESS-синдромі

ний синдром, розеольозна екзантема по всьому тілу (рис. 1), полілімфаденопатія, переважно шийних лімфатичних вузлів та гепатомегалія.

Діагноз при надходженні: Інфекційний мононуклеоз?

Анамнез хвороби: хворіє 10-ту добу. Захворювання почалось із підвищення температури тіла до 37,7 °С, турбував нежить. Через 2 дні з'явився біль у животі та висипка по всьому тілу, температура тіла підвищилась до 39,5 °С, наростала слабкість.

Анамнез життя: перебуває на обліку в ендокринолога з приводу автоімунного тиреоїдиту, гормональної дисфункції, отримує левотироксин, етинілестрадіол. Також перебуває під наглядом лікаря-психіатра, який 02.08.2022 р. призначив карбамазепін. Препарат хвора приймала впродовж 46 днів (відмінено 17.09.2022 р.). Симптоми захворювання почали з'являтися на 30-й день прийому карбамазепіну.

Із першого дня перебування в стаціонарі були призначені системні глюкокортикостероїди внутрішньовенно (дексаметазон у дозі 1,0 мг/кг по преднізолону), цефтріаксон внутрішньовенно, антипіретика, антигістамінні препарати та інфузійна дезінтоксикаційна терапія.

На тлі терапії спостерігали поліпшення загального стану дитини: зменшилися інтоксикаційний синдром, слабкість, до субфебрильних цифр знизилась температура тіла. Однак дермальні симптоми погіршилися: висипка стала дисморфологічною (рис. 2) — розеольозна висипка



Рис. 2. Дисморфологічна екзантема при DRESS-синдромі

змінилася на еритродермію із плямисто-папульозними елементами висипки, пізніше з'явився васкуліт — геморагічна висипка на передпліччях і стегнах. Збільшилися пастозність обличчя та свербіж.

Для встановлення клінічного діагнозу призначено лабораторне та інструментальне обстеження.

За результатами полімеразної ланцюгової реакції виявлено ДНК HHV 6, але не виявлено ДНК CMV, EBV і HSV 1/2. Згідно з даними серологічних досліджень (імуноферментний аналіз) у пацієнтки відсутні антитіла до CMV, SARS-CoV-2, EBV та HSV 1, 2.

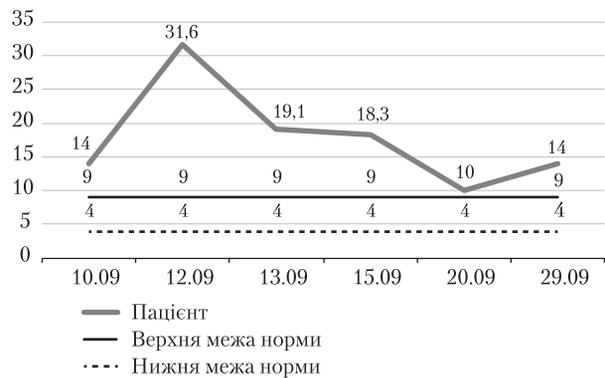
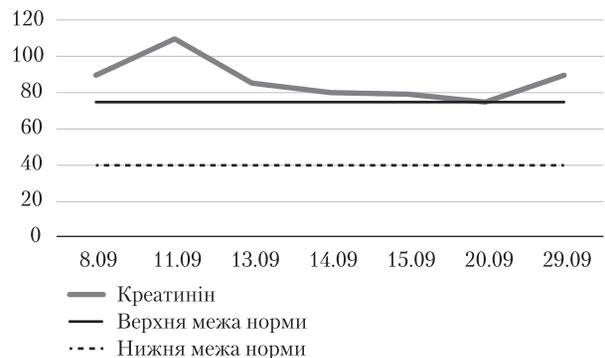
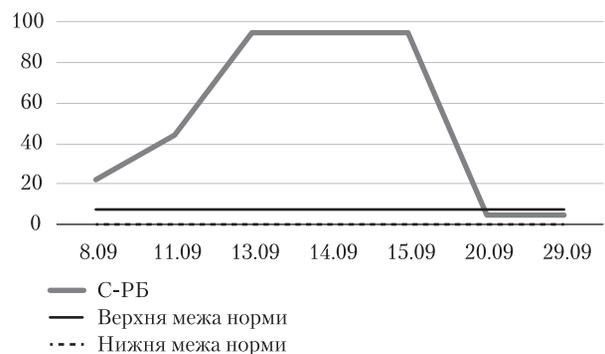
Результати загального аналізу крові в динаміці: з моменту госпіталізації пацієнтки і до 29.09.2022 р. показники червоної крові були сталими та не виходили за межі референтних значень, відзначено високий рівень лейкоцитозу (рис. 3) та нейтрофільозу, зсув лейкоцитарної формули вліво.

У біохімічному аналізі крові спостерігали зменшення рівня загального білка. Електроліти в межах референтних значень. Ниркові проби виявили підвищення рівня креатиніну на тлі нормальних показників сечовини (рис. 4). Із 08.09.2022 р. до 20.09.2022 р. зареєстровано високі показники С-реактивного білка (рис. 5). Антистрептолізин-О та ревматоїдний фактор при дослідженні не виявлені.

Результати загального аналізу сечі відповідали референтним значенням. Коагулограма: протромбіновий індекс — 72 %, активований частковий тромбoplastиновий час — 19,1 с, D-димер — 2640 нг FEU/ml (Fibrinogen Equivalent Units — в перерахунку на еквівалент фібриногену).

Дані інструментальних методів дослідження:

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП): печінка збільшена, розмір правої частки — 14,6 мм (норма — 12 мм),

Рис. 3. Динаміка кількості лейкоцитів ($10^9/\text{л}$)Рис. 4. Динаміка рівня креатиніну в крові ($\mu\text{моль}/\text{л}$)Рис. 5. Динаміка рівня С-реактивного білка в крові ($\text{мг}/\text{л}$)

контури рівні, структура паренхіми неоднорідна, посилений судинний малюнок. Жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, нирки та сечовий міхур — без патологічних змін.

УЗД органів малого таза: показники в межах норми, наявні ознаки синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

УЗД щитоподібної залози: структура неоднорідна за рахунок поодиноких фолікулів, є підозра на аутоімунний тиреоїдит.

На електрокардіограмі ознак патології не виявлено.

Ехокардіографія: даних щодо наявності вроджених вад серця та патології міокарда не виявлено.

Рентгенографія органів грудної клітки: без патологічних змін.

Після проведення диференційної діагностики встановлено діагноз DRESS-синдром та відмінено 17.09.2022 р. (після консультації з лікарем-психіатром) карбамазепін. Продовжено терапію системними глюкокортикостероїдами (дексаметазон) за схемою з поступовим зменшенням дози до повної відміни препарату, інфузійну дезінтоксикаційну терапію, антигістамінні препарати, антипіретики (за потреби) і симптоматичне лікування супутньої патології за призначеннями ендокринолога та психіатра. Після цього інтенсивність висипки почала зменшуватись. Поступово нормалізувалася температура тіла до 36,4–36,8 °С, за винятком кількох діб, коли мали місце пікові підйоми температури до 39,8 °С (19–22.09.2022 р. та 30.09.2022 р.), що супроводжувались повторною появою екзантеми: на шкірі з'явилася слабо виражена дрібнокрапкова висипка, лущення шкіри, свербіж, біль у колінних та кульшових суглобах. З часом загальний стан хворої поліпшився, із дерматологічних змін збереглося лише лущення шкіри, найвиразніше на долонях та стопах.

У задовільному стані пацієнтку виписано на 35-й день хвороби.

Наведений клінічний випадок свідчить про те, що діагностика DRESS-синдрому може спричинити великі труднощі в клініцистів, що зумовлено поліморфізмом його клініко-лабораторних виявів та відсутністю чітких критеріїв діагностики. Зазначену симптоматику часто вважають інфекційною екзантемою, а отже, підставою для діагностики певного інфекційного захворювання.

Для диференційної діагностики розглянемо інфекційні захворювання, що супроводжуються екзантемою.

Скарлатина клінічно виявляється поєднанням інтоксикаційного синдрому, гострого тонзиліту з регіонарним лімфаденітом та характерною екзантемою [1, 13]. Захворювання має гострий

початок із підвищенням температури тіла від 37 до 40 °С, виразними симптомами інтоксикації (млявістю, зниженням апетиту, одноразовим або повторним блюванням, головним болем), а також ознаками тонзиліту (болем у горлі, що посилюється при ковтанні, та локальними змінами в ротоглотці). Під час фарингоскопії спостерігають яскраво-червону чітко відмежовану гіперемію слизової оболонки мигдаликів і м'якого піднебіння («зів, що палає»), іноді з точковою енантемою. Мигдалики можуть мати різні морфологічні зміни, характерні для катарального, лакунарного, фолікулярного або виразково-некротичного тонзиліту. Типовою ознакою скарлатини є зміни на спинці язика: в перші дні захворювання вона вкрита білим нальотом, що зникає з 3–4-го дня, починаючи з кінчика, язик набуває характерного вигляду — яскраво-червоного кольору з гіпертрофованими сосочками («малиновий язик»).

Екзантема зазвичай з'являється в 1-шу–2-гу добу хвороби у вигляді дрібнорозеольозних елементів на гіперерованому тлі шкіри з переважною локалізацією на обличчі (лобі, щоках, підборідді (за винятком носогубного трикутника, який залишається блідим на тлі яскравих щік)), тулубі, згинальних поверхнях рук і ніг. Елементи висипки не зливаються між собою, висипка найінтенсивніша в природних складках шкіри, де можуть також з'являтися петехії у вигляді стрічок (симптом Пастіа). Поява геморагічних елементів спричинена підвищеною ламкістю судин, що може виявлятися також позитивними симптомами джгута та щипка. Шкіра на дотик суха, шорстка внаслідок гіпертрофії волосяних фолікулів. Екзантема зберігається протягом 2–5 днів, потім зникає безслідно. Наприкінці першого — на початку другого тижня захворювання спостерігається лущення шкіри: висівкоподібне на тулубі та пластинчатє на долонях та стопах [9].

З інших клінічних ознак скарлатини слід звернути увагу на зміни з боку вегетативної нервової системи. У перші 4–5 діб перебігу хвороби спостерігається симпатикус-фаза, що виявляється тахікардією, тенденцією до підвищення артеріального тиску та гіперглікемією. Із 5–6-ї доби розвивається вагус-фаза, яка характеризується брадикардією, тенденцією до зниження артеріального тиску та появою функціонального систолічного шуму. Для обох фаз захворювання характерний білий дермографізм шкіри.

Псевдотуберкульоз характеризується гострим початком та виявами інтоксикаційного синдрому — гіпертермією, млявістю, нудотою, погіршенням апетиту. Також спостерігається різноманітна органа патологія, яка залежно від клінічної форми виявляється ураженням шлунково-киш-

кового тракту (блювання, діарея, біль у животі), гепатолієнальним синдромом (іноді із жовтяницею), артралгією та розвитком артритів, нефритом, міокардитом і екзантемою. При псевдотуберкульозі можлива незначна гіперемія слизової оболонки м'якого піднебіння, але розвиток тонзиліту зазвичай не спостерігається. Висипка з'являється на 3-тю—5-ту добу захворювання на тлі незміненої шкіри. Найчастіше вона локалізується навколо суглобів (ліктьових, колінних, променевоzap'ясткових, гомілковостопних), а також на розгинальних поверхнях рук і ніг, рідше — на обличчі, зокрема в носогубному трикутнику. Морфологічно екзантема представлена дрібно-розеольозними і плямисто-папульозними елементами, іноді — вузлуватою еритемою. Відсутня насиченість висипки в природних складках шкіри. Екзантема з'являється одночасно та зберігається протягом 3—5 днів, у подальшому зникає безслідно, але може супроводжуватися лущенням. Також на обличчі, кистях та стопах спостерігаються гіперемія та набряк шкіри (симптом «капошона, шарпеток та рукавичок») [1].

У хворих на **краснуху** розеольозна висипка є визначальною ознакою. Вона з'являється одночасно на шкірі спини, сідниць, розгинальних поверхнях рук і ніг, обличчі та бічних поверхнях тулуба в 1-шу добу захворювання. Елементи висипки не зливаються між собою. Екзантема є мономорфною, зберігається впродовж 1—3 діб, потім зникає одночасно, не залишаючи слідів. Характерним симптомом захворювання, крім висипки, є збільшення потиличних, завушних та задньошийних лімфовузлів. Температура тіла коливається від нормальних показників до фебрильних цифр. Інтоксикаційний синдром може бути помірно виразним або відсутнім [9].

Одним із основних симптомів **кору** є розеольозно-папульозна висипка, розмір елементів варіює від дрібних (кілька міліметрів у діаметрі) до великих (діаметром до 1—2 см). Для захворювання в типових випадках характерна циклічність перебігу: катаральний період, період висипки та пігментації [3, 5]. Хвороба розпочинається гостро з високої лихоманки, катару верхніх дихальних шляхів: кашлю, нежитю, кон'юнктивіту. Триває катаральний період 4—5 днів. У цей час зазвичай на слизовій оболонці щік на рівні корінних зубів та на губах з'являються білуваті утворення розміром з макове зерно із червоною облямівкою (плями Копліка) — патогномонічна ознака **кору**.

Екзантема при **кору** має характерну етапність появи: у першу добу висипка з'являється на обличчі, на другу — поширюється на тулуб і проксимальні відділи верхніх та нижніх кінцівок,

на третю — вкриває все тіло. Елементи висипки мають тенденцію до злиття, іноді утворюючи на шкірі суцільні ділянки еритеми. У цей же період підсилюються катаральний синдром і вияви інтоксикації. З появою висипки регресують плями Копліка. Висипка зникає в тій самій послідовності, як і з'являлася, залишаючи після себе короткочасну пігментацію шкіри та висівкоподібне лущення.

При **інфекційному мононуклеозі** екзантему реєструють у близько 25 % хворих та практично в усіх пацієнтів, які приймали ампіцилін/амоксацилін [4]. Висипка може бути різноманітною як за характером (від дрібно-розеольозної до великопапульозної, іноді — геморагічні елементи), так і за локалізацією (відсутня закономірність її поширення та розташування). Елементи висипки мають тенденцію до злиття та можуть супроводжуватися свербіжем шкіри. Екзантема з'являється на тлі розвитку основних клінічних симптомів хвороби (лихоманки, виявів інтоксикації, тонзиліту, утрудненого носового дихання, системної лімфаденопатії, гепатомегалії (іноді з жовтяницею), спленомегалії) і змін у гемограмі (лейкоцитозу із лімфоцитозом, появою віроцитів та підвищенням ШОЕ).

За час пандемії коронавірусної хвороби з'явилася нова нозологічна форма, за якої можлива плямисто-папульозна екзантема — **синдром мультисистемної запальної відповіді (MIS-C)** [14]. Починаючи з осені 2020 р., випадки MIS-C реєструють в Україні, збільшення їхньої частоти пов'язане з поширеністю захворюваності на коронавірусну інфекцію в цей період. Критерії MIS-C (2023):

- вік < 21 року;
- гарячка > 38 °C;
- лабораторне підтвердження запалення (рівень С-реактивного білка > 30 мг/мл, підвищення ШОЕ, вмісту фібриногену, прокальцитоніну, D-димеру, феритину, ЛДГ, інтерлейкіну-6, зниження рівня альбуміну);
- тяжкий перебіг захворювання, що потребує госпіталізації;
- залучення в процес > 2 органів або систем (серце і серцево-судинна система, шкіра, дихальна система, шлунково-кишковий тракт, система крові);
- шок;
- відсутність альтернативного діагнозу;
- РНК SARS-CoV-2 або антиген SARS-CoV-2 у клінічному зразку (до 60 днів) та/або виявлення специфічних антитіл у сироватці або цільній крові.

Екзантема при MIS-C виникає в 55—72 % випадків у перший тиждень захворювання, най-

частіше — на 1-шу—4-ту добу та виявляється появою макуло-папульозної висипки по всьому тілу, на щоках із тенденцією до злиття, може супроводжуватися хейлітом, стоматитом, склеритом та/або кон'юнктивітом. На долонях і стопах можлива поява болючих набряків із гіперемією шкіри. На тлі лікування висипка зникає безслідно, зазвичай через 3—5 днів після появи, і супроводжується пластинчастим лущенням шкіри долонь і стоп через 2 тиж після виникнення висипки [10, 11, 15].

Ентеровірусна інфекція характеризується розмаїттям клінічних форм. Екзантема не є обов'язковим симптомом хвороби. Висипка одночасно виникає в перші дні захворювання на тлі або після лихоманки та характеризується появою розеолезно-папульозних та/або везикулярних елементів на шкірі. Можливе поєднання екзантеми з одним або кількома іншими симптомами хвороби: діареєю, болем у животі, появою везикул на м'якому піднебінні та мигдаликах, міалгією, головним болем, наявністю позитивних менінгеальних знаків, нейропатіями. Найхарактернішою формою ентеровірусної інфекції є захворювання рук, стоп і ротової порожнини (hand-foot-and-mouth disease), що виявляється гіперемією слизової оболонки ротової порожнини та ротоглотки, появою везикул, оточених червоним вінчиком, на язичку, слизовій оболонці щік, губ, піднебіння, задньої стінки глотки. Везикули швидко трансформуються в невеликі ерозії. Розеолезно-папульозні, везикулярні, іноді пустульозні елементи одночасно можуть з'явитися на кистях рук, особливо на долонях, і стопах. Висипка зазвичай зберігається протягом тижня [1, 4].

Везикулярна висипка найчастіше супроводжує перебіг герпетичної інфекції: вітряної віспи, оперізувального лишая та захворювань, спричинених вірусами простого герпесу.

Висипка при **вітряній віспі** з'являється одночасно із лихоманкою або через кілька годин після підвищення температури тіла. Вияви інтоксикації зазвичай виражені помірно та характеризуються погіршенням апетиту, появою млявості, головного болю. Елементи висипки поширюються хаотично по тілу, зокрема на волосяній частині голови. Невеликі червоні плями впродовж кількох годин трансформуються в папули, а потім — у везикули. Пухирець зазвичай однокамерний із серозним вмістом, лише деякі елементи в центрі мають пупкоподібне втиснення. Пухирці ніжні, м'які на дотик, легко руйнуються. Після проколу голкою везикули в її основі вона спадається. Пухирці підсихають через 1—2 дні, утворюючи кірочки, після відторгнення яких у більшості випадків залишаються невеликі зне-

барвлені плями без порушення цілісності шкіри. Висипка при вітряній віспі виникає не одночасно, а поштовхоподібно, тому на одній ділянці шкіри у хворого є пляма, папула, везикула та кірочка (несправжній поліморфізм). Кожний поштовх появи нових елементів може супроводжуватися підвищенням температури тіла й посиленням інтоксикації. Тому температурна крива при вітряній віспі має неправильний характер. Одночасно з екзантемою виникає везикулярна енантема на слизових оболонках. Зазвичай періоди появи нових елементів висипки при вітряній віспі тривають 3—6 днів, рідше — до 8—10 днів.

Є атипові форми вітряної віспи, які характеризуються появою на шкірі багатокамерних пухирців або пухирів, пухирців із геморагічним вмістом чи пустульозних елементів. Ці форми виникають у дітей на тлі супутньої патології, наявності імунodefіциту чи приєднання вторинної бактеріальної інфекції [4, 9].

Екзантема при **оперізувальному лишая** характеризується появою папульозно-везикулярної висипки в межах дерматому в першу добу захворювання. Характерна односторонність процесу. Висипка поширюється за ходом чутливих нервів, насамперед міжреберних нервів і чутливих волокон лицьового та трійчастого нервів. Пухирці виникають на еритематозних набряклих ділянках шкіри. Передують появі висипки свербіж та парестезії. У подальшому екзантема супроводжується болем в ураженій ділянці. Частим симптомом хвороби є лихоманка [7].

Захворювання, спричинене вірусами **простого герпесу**, може мати перебіг у первинній та вторинній (рецидивній) формі. Первинна форма HSV-1 виникає внаслідок першого контакту із вірусом, зазвичай у ранньому дитячому віці (до 5 років). Часто герпетична інфекція є супутньою при інших захворюваннях, таких як гостра респіраторна вірусна інфекція, менінгококова інфекція тощо. Клінічно виявляється появою скупчення пухирців розміром із просяне зернятко зазвичай навколо природних отворів на голові: на крилах носа, на губах, навколо рота, на вушних раковинах, кон'юнктиві та рогівці очей. Перед появою висипки хворі відчувають біль і свербіж. Вміст везикул спочатку прозорий, поступово стає каламутним. Пухирці через 3—4 дні або підсихають із утворенням жовтих кірочок, або перетворюються на болючі ерозивні ділянки шкіри, які через 6—8 днів епітелізуються. Екзантема виникає на тлі лихоманки та ознак інтоксикації (млявості, погіршення апетиту). Вірус HSV-2 частіше спричиняє розвиток генітального герпесу. Можлива генералізація процесу з ураженням центральної нервової системи.

Вторинна форма герпетичної інфекції трапляється в будь-якому віці та зумовлена реактивацією HSV 1 типу. Рецидиви інфекції спостерігаються приблизно в третини хворих після первинної інфекції, частота рецидивів може бути різною. Найчастішим виявом вторинної інфекції є лабіальний та назальний герпес.

У дітей із виявами атопічного дерматиту HSV 1 типу може спричинити розвиток герпетичної екзема Капоші [4]. Ця форма спостерігається здебільшого в дітей раннього віку. Характеризується гострим початком із підвищенням температури тіла до 39–40 °С та швидким прогресуванням симптомів токсикозу (млявість, блювання, судоми, короткочасна втрата свідомості). Рясна везикульозна висипка з'являється вже в перший день хвороби на ділянках шкіри, уражених нейродермітом чи екземою. Спочатку пухирці вивчені серозною рідиною, але через 2–3 дні їхній вміст стає каламутним, у центрі везикули виникає пупкоподібне втиснення. Пізніше пухирці можуть зливатися та вкриватися суцільною кіркою. Після відпадиння кірки залишається рожева пляма або рубцеві зміни. Екзантема супроводжується регіонарним лімфаденітом. Перебіг захворювання тривалий, висипка зникає через 2–3 тиж, але можливі рецидиви. В ослаблених дітей у патологічний процес, окрім шкіри, залучаються нервова система та вісцеральні органи, що може призвести до летальності.

Для встановлення клінічного діагнозу слід ураховувати, що виникнення інфекційних екзантем супроводжується лихоманкою, інтоксикаційним синдромом і ознаками певного інфекційного захворювання.

Багатоформна ексудативна еритема — запальне захворювання слизових оболонок і шкіри, що характеризується поліморфізмом елементів ураження, гострим початком, циклічним перебігом і схильністю до рецидивів переважно навесні та восени. Слизова оболонка ротової порожнини або шкіра можуть уражатись як ізольовано, так і поєднано. Екзантема виникає протягом 1–2 діб після перших виявів інтоксикації: підвищення температури тіла до 38–39 °С, головного болю, артралгій, млявості. Зазвичай перші елементи висипки у вигляді чітко відмежованих плям червоного кольору із ціанотичним відтінком, до 5–10 мм у діаметрі, з'являються на тильних поверхнях кистей і стоп, поширюючись на розгинальні поверхні рук та ніг. Можливе поширення екзантеми на тулуб та обличчя. Висипка зазвичай розташовується симетрично. З часом плями збільшуються до 2–3 см у діаметрі з регресом у центрі та утворенням «мішенеподібних» вогнищ, у центрі плями з'являються везикули,

рідше — пустули, які можуть трансформуватись в ерозії або кірочки [1, 6].

DRESS-синдром — гострий медикаментозно-індукований синдром гіперчутливості, що є потенційно загрозливим для життя. Рівень смертності при цьому синдромі становить близько 10 %. Це захворювання діагностують як у дорослих, так і в дітей. Найчастіше його розвиток провокує застосування карбамазепіну, фенобарбіталу, сульфаніламідних препаратів тощо [2, 12].

Початок хвороби гострий, зазвичай через 2–8 тиж після застосування відповідного препарату. Основними симптомами є загальна слабкість, гіпертермія (38–40 °С), яка може тривати впродовж кількох тижнів. Зазвичай упродовж 1–2 тиж від появи гіпертермії виникають дерматологічні зміни: еритематозна короподібна висипка, що класично вражає шкіру обличчя, верхньої частини тулуба, верхніх кінцівок, пізніше (на 2-гу–3-тю добу) поширюється на нижні кінцівки та супроводжується набряком тканин усього тіла та свербіжем. Можливий розвиток поширеної еритродермії [2].

Частою ознакою DRESS-синдрому є лімфаденопатія, її виявляють у близько 75 % випадків. Пацієнти можуть мати незначне ураження лімфатичних вузлів або генералізовану лімфаденопатію з локалізованою чутливістю шийних, пахвових і пахових лімфатичних вузлів.

Із внутрішніх органів найчастіше зазнає ураження печінка з розвитком гепатитів різного ступеня тяжкості. Найнебезпечнішим є розвиток некрозу печінки, що може призвести до печінкової недостатності, сепсису та стати причиною смерті.

З боку легень можливий розвиток інтерстиціальної пневмонії, плевриту та респіраторного дистрес-синдрому.

Ураження серця при DRESS-синдромі виявляється розвитком міокардиту, пацієнти можуть скаржитися на біль у грудях, тахікардію, артеріальну гіпотензію, задишку. На електрокардіограмі визначаються зміни, характерні для міокардиту: розширення шлуночкового комплексу та зниження його вольтажу, аритмія, зміна сегмента ST. Міокардит, особливо гостра некротична еозинофільна його форма, може бути причиною летальності [13].

Неврологічні зміни при DRESS-синдромі трапляються нечасто та можуть виявлятися енцефалітом і менінгітом із відповідною клінічною картиною.

Ураження шлунково-кишкового тракту виявляється розвитком гастроентериту з можливим ексикозом. У деяких пацієнтів мають місце хронічна ентеропатія, коліт і панкреатит.

Також може спостерігатися розвиток нефриту, що зазвичай виявляється змінами лабораторних

показників (гематурією та протеїнурією), а також підвищенням рівня азоту сечовини та креатиніну в крові. Клінічні симптоми ураження нирок зазвичай відсутні.

Немає надійних стандартів для діагностики DRESS-синдрому. Запропоновані діагностичні критерії ґрунтуються на клінічних і лабораторних дослідженнях. Японський комітет із дослідження тяжких побічних реакцій запропонував використовувати 7 критеріїв:

- 1) макулопапульозна висипка, яка виникає через 3 тиж після початку лікування засобом, що провокує захворювання;
- 2) тривалі клінічні симптоми після відміни препарату;
- 3) температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$;
- 4) розлади печінки (аланінамінотрансфераза > 100 ОД/л) або іншого органа;
- 5) лейкоцитарні аномалії, хоча б один з таких варіантів:
лейкоцитоз $> 11 \cdot 10^9$ /л;
атипові лімфоцити $> 5\%$;
еозинофілія $> 1,5 \cdot 10^9$ /л;

6) лімфаденопатія;

7) реактивація герпесвірусу людини 6 типу.

Якщо наявні всі 7 критеріїв, то діагностують типовий синдром медикаментозної гіперчутливості, якщо 5 критеріїв, то діагностують атипичний синдром медикаментозної гіперчутливості [12, 13].

Таким чином, DRESS-синдром є рідкісним захворюванням дитячого віку. Тяжкість його перебігу та швидке виникнення загрози для життя хворого потребують від лікарів різних спеціальностей знань і навичок для своєчасного розпізнавання DRESS-синдрому та призначення невідкладної терапії. Особливо важливо це для алергологів і дитячих інфекціоністів, оскільки основними виявами хвороби є екзантема в поєднанні з лихоманкою та інтоксикаційним синдромом. Ці симптоми часто вважають інфекційною екзантемою, що може призвести до помилкового діагнозу інфекційного захворювання замість DRESS-синдрому. Знання особливостей перебігу дитячих інфекційних захворювань з екзантемою допоможе лікарям уникнути діагностичних помилок.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – С.В. Фрич, М.О. Кись, О.В. Корбут, Г.Г. Юхименко; збір та опрацювання матеріалу – О.А. Дмитриєва, О.Р. Буц, О.В. Корбут; написання тексту – Г.Г. Юхименко, С.В. Фрич, М.О. Кись; редагування тексту – О.Р. Буц, О.А. Дмитриєва, О.В. Корбут.

Список літератури

1. Атлас дитячих інфекційних хвороб. Червона Книга = Red Book® Atlas of Pediatric Infectious Diseases: пер. 3-го англ. вид.: двомов. вид. Керол Дж. Бейкер; наук. ред. проф. Крамарьов СО; пер. з англ. Закардонєць ЛВ. К.: Медицина, 2019. 744 с. ISBN: 978-617-505-729-2.
2. Галнікіна СО. DRESS-синдром: етіологія, патогенез, лікування (клінічна лекція). Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2014;1-4:131-8.
3. Задорожна ВІ, Сергеева ТА, Винник НІ, Маричев ІЛ, Брижата СІ. Кір в Україні. Динаміка захворюваності та перспективи боротьби. Інфекційні хвороби. 2024;1:4-12. doi: 10.11603/1681-2727.2024.1.14409.
4. Крамарьов СО, Надрага ОБ, Буц ОР та ін. Інфекційні хвороби в дітей: підручник; за ред. проф. Крамарьова СО, проф. Надраги ОБ. 3-тє вид., переробл. та доповн. К.: Медицина; 2023. 439 с. ISBN: 978-617-505-938-8.
5. Марусик УІ. Кір у дітей. Актуальна інфектологія. 2017;5(3):129-33. doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855.
6. Настанова МОЗ України 01001. Поліморфна еритема. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01001&format=pdf>.
7. Настанова МОЗ України 01122. Екзантема (червоний шкірний висип). <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01122&format=pdf>.
8. Рябоконт ОВ, Ушеніна НС, Фурик ОО та ін. Диференціальний діагноз екзантем в клініці інфекційних хвороб: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. 98 с.
9. Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ та ін. Інфекційні хвороби у дітей: підручник; за ред. Чернишової ЛІ. 3-тє вид., переробл. та доповн. К.: Медицина; 2021. 1072 с. ISBN: 978-617-505-859-6.
10. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med.* 2020;383:347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
11. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
12. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May;68(5):693. e1-14. quiz 706-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
13. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May;68(5):709.e1-9; quiz 718-20. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.
14. Tiwari V, Daniel AA. Multisystem inflammatory syndrome in children: a year in review. *Eur J Rheumatol.* 2022 Jul;9(3):167-75. PMID: 35971615.
15. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med.* 2022 Jan;62(1):28-37. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.070.

O.R. Buts¹, O.A. Dmitrieva¹, O.V. Korbut¹, G.G. Yukhymenko¹, M.O. Kys¹, S.V. Frych²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise «Centre of Primary Medical and Sanitary Care No. 1» of Obolonsky District, Kyiv, Ukraine

Exanthema in the Differential Diagnosis of Childhood Infectious Diseases. DRESS Syndrome in a Teenager (Clinical Case)

Exanthema is one of the most prominent visual clinical signs of both infectious and non-infectious diseases in childhood. Among skin manifestations in paediatric infectious diseases, several types of exanthems can be observed, including roseolous, macular, papular, vesicular, bullous, pustular, petechial, haemorrhagic-necrotic, erythema nodosum and others. In a significant number of cases, exanthema is accompanied by mucosal lesions — enanthema. For instance, in chickenpox, enteroviral infections and herpes simplex virus type I infection, vesicles form on the mucous membranes, which quickly transform into aphthae. In measles, enanthema is usually localised opposite the molars and presents as small red spots with central whitish deposits (Koplik's spots).

However, the exanthema syndrome is also found in many non-infectious conditions, which poses certain diagnostic challenges, especially in paediatric practice.

Particular attention should be paid to conditions in which skin rashes are accompanied by fever, systemic toxicity and changes in internal organs.

A review of the literature was conducted regarding the main dermatological manifestations of infectious diseases in children that are accompanied by exanthema. A classification of infectious exanthems was carried out according to the morphological characteristics of the rash elements, and their association with other clinical signs of infectious diseases in children was analysed.

A clinical case is presented involving the difficult diagnosis of DRESS syndrome in an adolescent with a mononucleosis-like presentation and exanthema, which was initially misinterpreted as a manifestation of an infectious disease. Understanding the features of rash onset and distribution, its correlation with other clinical symptoms, careful collection of medical and life history, as well as comprehensive laboratory and instrumental investigations followed by in-depth analysis of the results are key factors for timely diagnosis and, consequently, appropriate treatment.

Keywords: exanthema, children, symptoms, diagnosis, hyperthermia, toxic syndrome.

Контактна інформація / Corresponding author

Буц Олександра Романівна, к. мед. н., доц. кафедри дитячих інфекційних хвороб

<https://orcid.org/0000-0002-8603-7722>

E-mail: alexandrabuts@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 19.02.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 25.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Буц ОР, Дмитрієва ОА, Корбут ОВ, Юхименко ГГ, Кись МО, Фрич СВ. Екзантема в диференційній діагностиці дитячих інфекційних хвороб. DRESS синдром у підлітка (клінічний випадок). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:47-55. doi: 10.30978/TB2025-3-47.
- Buts OR, Dmitrieva OA, Korbut OV, Yukhymenko GG, Kys MO, Frych SV. [Exanthema in the Differential Diagnosis of Childhood Infectious Diseases. DRESS Syndrome in a Teenager (Clinical Case)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:47-55. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-47>. Ukrainian.



O.M. Raznatovska¹, V.I. Petrenko², O.S. Shalmin¹,
R.M. Yasinskyi¹, A.V. Fedorec³, A.O. Mykhailova¹, O.A. Svitlytska¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment
and Diagnostic Centre, Zaporizhzhia, Ukraine

Clinical Case of Temporal Bone Tuberculosis at Drug-Resistant Tuberculosis/HIV Co-Infection: Risk Factors, Features of Clinical Course, Treatment and Outcomes

Our own observation of a case of temporal bone tuberculosis in a patient with co-infection of drug-resistant tuberculosis/HIV infection is presented. The aim of the work was to identify risk factors, features of the clinical course, treatment and outcomes of temporal bone tuberculosis at drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection. Analysing the clinical case, we found the following features. Injection drug addiction, self-interrupted treatment of drug-resistant tuberculosis and irregular antiretroviral therapy (ART) intake were risk factors for temporal bone tuberculosis (otitis media, mastoiditis) in the presented case. The lack of information among otolaryngologists about drug-resistant tuberculosis with bacterial excretion in the patient caused a lack of vigilance regarding the tuberculous nature of chronic epitympanic-antral purulent otitis media, which led to late diagnosis and the development of an advanced form of temporal bone tuberculosis (otitis media, mastoiditis) and Bell's palsy. The development of tuberculosis of the temporal bone (otitis media, mastoiditis) and the formation of a fibrocavernous form of a specific process in the lungs were outcomes of interrupted treatment for drug-resistant tuberculosis and irregular ART intake in case of drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection. The features of the temporal bone tuberculosis clinical course in case of drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection were the appointment of correct comprehensive treatment, which contributed to the cessation of bacterial excretion after 4 months, positive clinical and laboratory dynamics and healing of temporal bone tuberculosis.

Keywords

Temporal bone tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, HIV infection.

The combined course of tuberculosis and HIV infection contributed to a change in the structure of morbidity: not only severe disseminated forms but also extrapulmonary forms of tuberculosis began to be diagnosed more often [1].

Tuberculous mastoiditis is one of the rare forms of extrapulmonary tuberculosis (EPTB), and destruction of the mastoid process of the temporal bone and auditory ossicles may develop when it is left untreated, leading to intracranial spread of the infection [2, 10]. Mastoiditis is often a complication of otitis media [3, 4, 8], and timely antimycobacterial therapy (AMBT) contributes to the resorption of abscesses and the healing of tuberculous mastoiditis

[9]. There is a recommendation that for prolonged otitis media, the possibility of a tuberculous aetiology of the disease should be considered if there is a poor or absent response to nonspecific antibiotic therapy [3, 5, 6].

Diagnosis of temporal bone tuberculosis is difficult, especially if it is a primary process, and the diagnosis is mainly confirmed by the presence of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in abscess secretions and histological examination of postoperative material [2, 4, 5, 7].

M. Guan et al. noted the difficulty of diagnosing tuberculous otitis media [6], describing a clinical case in which a 49-year-old woman was underwent

four operations with a diagnosis of «chronic purulent otitis media», after which left-sided Bell's palsy developed. Only after a long time were secretions from the ear analysed for MTB, which allowed the diagnosis of the tuberculous nature of the inflammatory process to be made.

As you can see, tuberculosis of the temporal bone is a pathology that is very difficult to diagnose, especially given the lack of vigilance among physicians regarding this disease. At the same time, we did not find data on the course of temporal bone tuberculosis in cases of drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection in the literature, which makes this work relevant.

Objective – to identify risk factors, features of the clinical course, treatment and outcomes of temporal bone tuberculosis at drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection using our own case as an example.

Clinical Case

Patient *Serhii M.*, 48 years old.

Disease history: The diagnosis of HIV infection was made in January 1998, antiretroviral therapy (ART) was prescribed since April 2013, the latest ART regimen: TDF/3TC/DTG. The patient suffers from injection drug addiction. Dynamics of the number of CD4 lymphocytes (LF) and viral load (VL): 2013 year – CD4-LF 42 cells (10.6 %) and VL – 664 058 RNA copies/mL, 2014 year – CD4-LF 106 cells (12.0 %) and VL < 40 RNA copies/mL, 2015 year – CD4-LF 226 cells (19.9 %) and VL < 40 RNA copies/mL, 2016 year – VL < 40 RNA copies/mL, 2017 year – CD4-LF 596 cells (36.1 %), 2023 year – CD4-LF 345 cells (32.5 %) and VL < 40 RNA copies/mL.

In 2020, he underwent a course of treatment for chronic viral hepatitis C according to the SOF/VEL regimen. Pulmonary tuberculosis was first detected in March 2017: during treatment phenotypic drug susceptibility testing (phDST) revealed MTB that were resistant to the following antimycobacterial drugs: isoniazid (H), rifampicin (R), ethambutol (E), streptomycin (S), kanamycin (Km), capreomycin (Cm), amikacin (Am), ofloxacin (Ofx), levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx). Therefore, the case was re-registered in Pre-XDR-TB in May 2017. Based on this, treatment according to the DST data was prescribed, but patient interrupted the treatment himself in October 2017. Therefore, the patient was transferred to palliative treatment with the following diagnosis: Pre-XDR-TB (05.2017) infiltrative form of the right lung with contamination. Destruction+. MBT+, molecular genetic test (MG)+, rifampicin-resistant (Rif)+, sputum microscopy (M)+, culture (C)+, phDST (HRESKmCmAmOfxLfxMfx). Resistance –

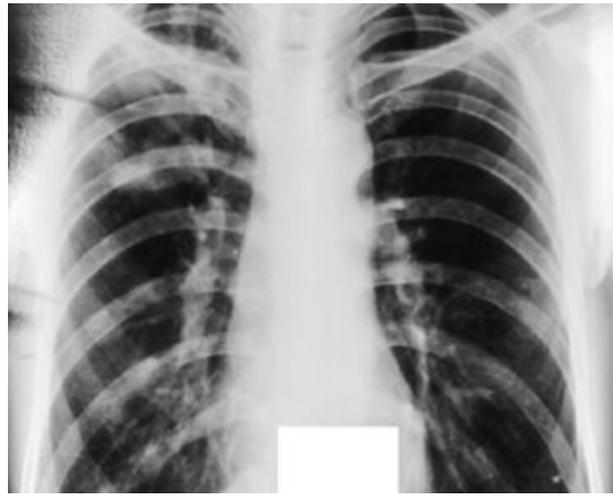


Fig. 1. Chest X-ray from November 2023

(cycloserine (Cs), para-aminosalicylic acid (Pas)). Histology 0 (Palliative treatment). HIV infection, IV clinical stage.

Since July 2023, the patient has suffered from chronic epitympanic-antral bilateral purulent otitis media. He repeatedly received conservative treatment from an otorhinolaryngologist, but bilateral mixed conductive and sensorineural hearing loss developed.

In November 2023, a chest X-ray (X-ray) showed focal infiltration with destruction up to 2 cm in diameter in the upper lobe of the right lung (Fig. 1).

In March 2024, right-sided Bell's palsy developed during an exacerbation of chronic otitis media. A CT scan of the brain without contrast revealed signs of cerebral atrophy with vicarious expansion of cerebrospinal fluid spaces, bilateral otitis media and mastoiditis.

On 12 March 2024, a surgical intervention was performed – a separate attico-antrotomy on the right side. It should be noted that during hospitalisation in the otorhinolaryngology department, the patient denied tuberculosis and only admitted that he was suffering from HIV infection and drug addiction. In April 2024 the patient underwent secondary suturing on the incision behind the ear.

In June 2024, the patient's general condition sharply worsened and became more severe, which was manifested by severe intoxication, facial asymmetry, significant hearing loss in both ears and dryness of the right eye. The number of CD4-LF cells was 226 cells (26.4 %) and the VL was 76 RNA copies/ml. Negative dynamics on the X-ray were determined (Fig. 2): there were focal infiltrations, connected in some areas with decay cavities from 1 to 7 cm in diameter throughout the right lung; there were few foci of contamination in the upper lobe of the left lung; the roots of the lungs were infiltrated with little structure.



Fig. 2. Chest X-ray from 18 June 2024



Fig. 3. Postoperative cavity with signs of purulent-necrotic inflammation in the right postauricular area



Fig. 4. Lateral cranial X-ray from 21 June 2024

On 20 June 2024, the patient was hospitalised in the pulmonary tuberculosis department in serious condition, where he was thoroughly examined.

First of all, the patient was examined by an otorhinolaryngologist. On examination, a postoperative cavity with signs of purulent-necrotic inflammation was identified in the right postauricular area, the sutures had failed (Fig. 3). There was a central perforation of the right tympanic membrane, paresis of the right side of the face. The next diagnosis was made: chronic right-sided otitis media complicated by facial paresis; condition after antrotomy.

Ophthalmologist's conclusion: Lagophthalmos (Bell's palsy) on the right side.

The lateral cranial X-ray dated 21 June 2024 (Fig. 4) revealed oedema and a low horizontal fluid level in the petrous part of the temporal bone.

Rapid tests for VG-C and HBsAg were negative.

During hospitalisation, the patient's biochemical blood tests, including liver function tests, glucose, potassium, sodium and chlorine, were within normal limits. However, creatinine levels were elevated, while blood urea nitrogen levels were markedly reduced.

A complete blood count revealed an response, with an elevated erythrocyte sedimentation rate (65 mm/h) and, leukocytosis ($25.8 \times 10^9/l$), along with a left shift of neutrophils towards band forms.

Infectious disease specialist's conclusion: HIV infection, clinical stage IV, HIV-associated nephropathy. ART regimen: TDF/3TC/DTG was prescribed.

In the general sputum analysis, leukocytes were present in all visual field (v/f), bronchial epithelium cells numbered 10–15 per v/f, alveolar cells accounted for 1/2 of v/f, no atypical cells were detected, no pneumocysts were observed.

During the bacteriological examination of secretions from the area skin, soft tissues and temporal bone defect on the right, dated 24 June 2024, MTB was detected: M(3+) MG+ Rif+, genotypic drug susceptibility test (gDST) (HAmKmCm), C (+), pHdST (HRLfxMfx0.25). Resistance— (Mfx1.0, bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd), clofazimine (Cfz), delamanid (Dlm)).

On 26 June 2024, a lumbar puncture was performed with cerebrospinal fluid examination: MTB— (MG–, M–), protein – 0.264 g/L, Nonne–Appelt reaction (+), Pandy's reaction (2+), cytosis – 8 cells/ μ L, glucose – 2.58 mmol/L, chlorides – 98.9 mmol/L, lymphocytes – 2 cells, neutrophils – 6 cells, cryptococci – not detected.

Consultant neuropathologist's conclusion: Toxic encephalopathy, right-sided facial nerve neuropathy.

Considering the additional examination data, the clinical diagnosis was made: Pre-XDR-TB infiltrative form of the right lung with contamination.

Destruction+. MTB+ MG+ Rif+ M- phDST (HRESKmCmAm OfxLfxMfx). Resistance- (CsPas). Extrapulmonary TB of the right temporal bone (otitis media, mastoiditis). Destruction+. MTB+ MG+ Rif+, gTMCH (HAmKmCm), C+, phDST (HRLfxMfx0.25). Resistance- (Mfx1.0BdqLzdCfzDlm). Histology 0 (Repeated course of treatment). Condition after surgery – separate attico-antrotomy on the right side. HIV infection, IV clinical stage. HIV-associated nephropathy. Encephalopathy of mixed genesis. Anaemia of a chronic patient. Lagophthalmos (Bell's palsy) on the right.

Complex treatment was prescribed:

- AMBT according to the individual treatment regimen (ITR) scheme, considering DST data: BdqLzdCfzCsDlmMpnAmx/Clv-/-BdqLzdCfzCsDlm;
- ART: TDF/3TC/DTG; prevention of opportunistic infections with *Biseptol* (Sulfamethoxazole and trimethoprim) and fluconazole;
- wound dressings and sanitation with 3 % hydrogen peroxide solution and betadine;
- nonspecific antibiotic therapy (ceftriaxone, ciprofloxacin, meropenem, amoxiclav).

In the sputum analysis cultured on Sabouraud Dextrose Agar dated 26 June 2024, growth of *Candida albicans* at 10^5 CFU/mL was detected. It was resistant to nystatin, fluconazole, itraconazole and clotrimazole, but sensitive to ketoconazole. No growth of non-specific bacterial microflora was observed.

After one month of inpatient treatment, the patient's bacterial excretion from secretions in the area of the defect of the skin, soft tissues and temporal bone on the right decreased from M (3+) to M (2+), the intensity of intoxication syndrome diminished and creatinine level decreased. X-rays revealed the formation of fibro-cavernous tuberculosis of the right lung (Fig. 5). The right lung was reduced in volume due to gross pneumofibrosis, there was a cavity up to 10 cm in diameter; pericavitary decay cavities ranged from 1.5 to 2.5 cm in diameter; there are polymorphic foci, sometimes of a connected nature in S6 and the lower lobe; the sinus was small, with pleural adhesions; the right hilum was fibrotically altered and pulled up; the foci had partially resolved in the upper lobe on the left; the heart was pulmonary.

Thanks to AMBT, after 3 months of inpatient treatment, the bacterial excretion both in sputum and from secretions in the area of the skin defect, soft tissues and temporal bone on the right was reduced to M (1+). Objectively, positive dynamics were observed in the form of healing of the postoperative cavity and disappearance of purulent-



Fig. 5. Chest X-ray after one month of inpatient treatment



Fig. 6. Healing of the postoperative cavity in the right postauricular area

necrotic inflammation in the right postauricular area (Fig. 6).

A negative sputum culture and positive clinical and laboratory dynamics were observed (disappearance of intoxication symptoms, normalisation of biochemical blood parameters and clinical blood analysis indicators after 4 months of treatment. Radiologically, further formation of fibro-cavernous tuberculosis of the right lung was noted (Fig. 7). The right lung was significantly reduced in volume; the upper lobe was almost completely destroyed, containing a cavity measuring 11×6 cm in diameter; focal dissemination was present in all lung fields; the hila were deformed, poorly structured; the right sinus was obliterated; the mediastinal organs were shifted to the right.



Fig. 7. Chest X-ray after 4 month

After obtaining a negative sputum culture, the patient was discharged for outpatient treatment.

Conclusions

1. Injection drug addiction, self-interrupted treatment of drug-resistant tuberculosis and irregular ART intake were risk factors for temporal bone

There is no conflict of interest.

Participation of authors: research concept and design – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; collection of material – A.V. Fedorets, A.O. Svitlitsky, A.O. Mykhailova, O.A. Svitlytska; data analysis – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; writing the text and statistical data processing – O.M. Raznatovska, R.M. Yasinsky; editing of the text – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko.

References

1. Петренко ВІ, Долинська МІ, Разнатовська ОМ. Позалегневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1(32):90-100.
2. Aguilera-Franco M, Franco-Acosta A, Yépez-Naranjo AF, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Navarro-Mari JM. Otitis media tuberculosa: Presentación de un caso y revisión de la literatura europea. *Rev Esp Quimioter.* 2023 Oct;36(5):519-525. doi: 10.37201/req/011.2023. Spanish.
3. Aljehani N, Alzailaie A, Nassar J. Primary tuberculous otomastoiditis complicated with Bezold's, postauricular, and subdural abscesses: a case report and review of the literature. *J Surg Case Rep.* 2023 Apr 22;2023(4):rjad176. doi: 10.1093/jscr/rjad176.
4. Doan HTH, Hoang PT, Tran TPC. Tuberculous otitis media in Vietnam: Clinical features and diagnostic difficulties. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021 Dec;138(6):467-469. doi: 10.1016/j.anorl.2021.05.009.
5. Eswaran S, Kumar S, Kumar P. A Rare Case of Primary Tuberculous Otitis Media with Bezold's Abscess. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Nov;71(Suppl 2):1462-1466. doi: 10.1007/s12070-018-1554-6.
6. Guan M, Zhang J, Jia Y, Teng Y, Cao X, Li Y. Primary bilateral tuberculous otitis media with peripheral facial paralysis: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021 Mar 1;14(3):304-313. PMID: 33786147; PMCID: PMC7994147.
7. Maniu AA, Harabagiu O, Damian LO, Ștefănescu EH, Fănuță BM, Cătană A, et al. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of temporal bone systemic diseases – the significance of the histopathological examination. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):243-8. PMID: 27151715.
8. Pai KK, Omiunu AO, Peddu DK, Au VH, Baredes S, Jyung RW, et al. Tuberculosis of the middle ear: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2022 Sep-Oct;43(5):103571. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103571.
9. Pan X, Zhao S, Li Y. [Summary of the clinical characteristics of tuberculous otitis media]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2024 Mar;38(3):240-245. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2024.03.012.
10. Suttle TK, Els T, Butler I. Tuberculous mastoiditis – a case series. *S Afr J Surg.* 2024 Mar;62(1):80-82. PMID: 38568131.

О.М. Разнатовська¹, В.І. Петренко², О.С. Шальмін¹, Р.М. Ясінський¹,
А.В. Федорець³, А.О. Михайлова¹, О.А. Світлицька¹

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

³Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр

Клінічний випадок туберкульозу скроневої кістки при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція: чинники ризику, особливості клінічного перебігу та лікування, наслідки

Представлено власне спостереження випадку туберкульозу скроневої кістки в пацієнта при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція. Метою роботи стало встановити чинники ризику, особливості клінічного перебігу та лікування, наслідки туберкульозу скроневої кістки при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція. Установлено, що чинниками ризику розвитку туберкульозу скроневої кістки (середній отит, мастоїдит) у представленому випадку були ін'єкційна наркоманія, самовільно перерване лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, нерегулярний прийом антиретровірусної терапії (АРТ). Відсутність інформації в оториноларингологів про наявність туберкульозу з бактеріовиділенням у пацієнта спричинило відсутність настороженості щодо туберкульозної природи хронічного епітимпано-антрального гнійного середнього отиту, що призвело до пізньої діагностики та розвитку запущеної форми туберкульозу скроневої кістки (середній отит, мастоїдит) і паралічу Белла. Наслідками перерваного лікування лікарсько-стійкого туберкульозу та нерегулярного прийому АРТ при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція були розвиток туберкульозу скроневої кістки (середній отит, мастоїдит) і формування фіброзно-кавернозної форми специфічного процесу в легенях. Особливостями клінічного перебігу туберкульозу скроневої кістки при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ-інфекція було призначення правильного комплексного лікування, що сприяло припиненню бактеріовиділення через 4 міс, позитивній клінічно-лабораторній динаміці, загоєнню туберкульозу скроневої кістки.

Ключові слова: туберкульоз скроневої кістки, лікарсько-стійкий туберкульоз, ВІЛ-інфекція.

Контактна інформація / Corresponding author

Разнатовська Олена Миколаївна, д. мед. н., професор
<https://orcid.org/0000-0003-2252-9063>
E-mail: raznatovskaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 07.02.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, Mykhailova AO, Svitlytska OA. Clinical Case of Temporal Bone Tuberculosis at Drug-Resistant Tuberculosis/HIV Co-Infection: Risk Factors, Features of Clinical Course, Treatment and Outcomes. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;3:56-61. doi: 10.30978/TB2025-3-56.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, Mykhailova AO, Svitlytska OA. Clinical Case of Temporal Bone Tuberculosis at Drug-Resistant Tuberculosis/HIV Co-Infection: Risk Factors, Features of Clinical Course, Treatment and Outcomes. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;3:56-61. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-56>.



Ю.В. Просветов, А.О. Михайлова, А.Ю. Гусарова

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Алгоритм виявлення та ведення осіб, що контактують із хворими на туберкульоз легень

Туберкульоз — хвороба, що частіше вражає дихальну систему. Зараження відбувається аерогенним шляхом. Здорові люди, які знаходяться у близькому контакті з хворим на легеневий туберкульоз, наражаються на небезпеку захворіти на туберкульоз.

Виявлення та епідеміологічний нагляд за особами, що контактують із хворим на туберкульоз, слід проводити з метою запобігання виникненню активного туберкульозу, вчасного діагностування та лікування латентної туберкульозної інфекції у них, а також для раннього виявлення активного туберкульозу серед близького оточення хворого. Відстеження контактів треба проводити структуровано, системно і розпочинати від моменту виявлення хворого на активний процес.

В умовах реформування медичної галузі, зокрема оптимізації фтизіатричної служби та розширення функціоналу сімейних лікарів щодо проведення протиепідемічних заходів у вогнищах туберкульозної інфекції, виникає потреба у навчанні усіх надавачів медичних послуг щодо туберкульозу на базі нормативних документів з питань виявлення та ведення цієї категорії хворих. Зміна моделі ведення випадку туберкульозу з акцентом на амбулаторне лікування вимагає відновлення та посилення активної роботи по відстеженню контактних осіб в осередках туберкульозної інфекції, оскільки більшість з них заражаються ще до початку лікування першого хворого в осередку, і у випадку розвитку в них захворювання продовжується поширення інфекції навіть тоді, коли перший хворий перестає вже бути контагіозним.

Таким чином, відстеження осіб, що мали контакт із хворим на туберкульоз, вчасне виявлення та запобігання активному захворюванню на специфічний процес у цієї категорії осіб є важливим моментом у перериванні ланцюга поширення цієї інфекції та посилення контролю за туберкульозом.

Ключові слова

Відстеження контактів, індексний випадок із туберкульозом, контактна особа, осередкові контакти, підозрілий випадок.

Туберкульоз — хронічна інфекція, що прогресує та в більшості випадків від початку первинного інфікування супроводжується виникненням безсимптомної латентної інфекції. У близько 95 % випадків упродовж 3 тиж активного росту мікроорганізмів (МО) імунна система пригнічує реплікацію мікобактерій туберкульозу (МБТ). Вогнища накопичення МБТ у легенях або інших ділянках організму перетворюються на гранульоми епітеліоїдних клітин, які можуть

мати казеозні та некротичні центри. Мікобактерії туберкульозу здатні тривалий час виживати в місцях накопичення мікроорганізмів. Взаємозв'язок між резистентністю організму господаря та вірулентністю МБТ визначає, чи зникне інфекція без лікування, залишиться сплячою або стане активною.

Оскільки найчастіше туберкульоз уражає легені, то основним симптомом захворювання є кашель, а також такі вияви, як лихоманка, втра-

та маси тіла й нездужання. Виявлення туберкульозу ґрунтується на використанні матеріалів модулів 2 та 3 зведеної настанови ВООЗ [14].

Особливо небезпечним місцем для оточуючих є місця, де виявлені випадки бацилярного туберкульозу легень, які потребують негайного вжиття комплексу профілактичних заходів. Контактні особи наражаються на небезпеку як щодо екзогенного зараження, так і щодо суперінфекції у вогнищах туберкульозної інфекції. Насамперед це стосується сімейних контактів або осіб, які мешкають із хворим в одній кімнаті. Це особливо небезпечно для дітей, що тривало перебувають поруч із хворою на туберкульоз легень людиною. Відомо, що ризик інфікування осіб, які мешкають у вогнищах туберкульозної інфекції, є вищим, ніж у решти населення.

Прихованим резервуаром туберкульозної інфекції є ендогенна інфекція інфікованої людини чи тварини. Після встановлення діагнозу туберкульозу у медичні служби якнайшвидше мають виявити осіб, з якими хворий безпосередньо контактував, оскільки доведено, що пацієнт із бактеріовиділенням за час хвороби може заразити 10–15 осіб.

За даними ВООЗ, пріоритетними групами для діагностики латентної туберкульозної інфекції та профілактичного їхнього лікування є побутові контакти хворих на туберкульоз. Установлено, що внаслідок контакту із хворим на туберкульоз (індекс-випадок) у близько 75 % осіб упродовж року виявляють специфічний процес, у 97 % — упродовж 2 років. Серед контактних осіб найбільшої уваги потребують діти віком до 5 років, які контактують із хворими на бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень із пацієнтами з високим ризиком туберкульозу з множинною лікарською стійкістю.

У 2020 р. в Україні було зареєстровано 17 593 випадки захворювання на активний туберкульоз разом із рецидивами, що на 29,8 % менше, ніж у 2019 р. (25 237 випадків). У розрахунку на 100 тис. населення показник захворюваності знизився з 60,1 до 42,2. Проте в 2021 р., коли у світі та зокрема в Україні мала місце пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), зафіксовано зростання захворюваності на туберкульоз серед населення України на 3,5 %, а серед дітей віком до 14 років — на 25,4 %. Інфекція SARS-CoV-2 змінила як життя держави загалом, так і захворюваність населення на різні хвороби.

Захворюваність на туберкульоз з числа контактів у Запорізькій області в 2020 р. становила 28,9 на 1000 контактних осіб (58 пацієнтів), тоді як загалом у країні — 9,9 (у 2019 р. в осередках бацилярного туберкульозу в області захворіло

68 пацієнтів (32,6 на 1000), у 2018 р. — 50 (25,2 на 1000)).

Ситуація з контролю за туберкульозом погіршилась як у світі, так і в Україні ще до повномасштабного військового вторгнення Росії внаслідок пандемії COVID-19. У нашій країні був високий рівень поширеності не лише туберкульозу, а й ко-інфекції туберкульоз/вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та туберкульозу із лікарською стійкістю. Пандемія порушила плани ВООЗ щодо боротьби з туберкульозом у світі та зокрема в Україні.

Під час війни відбулися значні зміни в регіоні, пов'язані з міграцією населення.

Війна в Україні поставила серйозні виклики перед системою охорони здоров'я. Зруйновано багато закладів охорони здоров'я. Існує проблема з кадрами через міграцію, призив медичних працівників у Збройні сили України тощо. Опубліковано прогнози щодо розвитку ситуації з туберкульозом [13].

В умовах реформування медичної галузі, розпочатого до війни, зокрема оптимізації фтизіатричної служби та розширення функціоналу сімейних лікарів щодо протиепідемічних заходів у вогнищах туберкульозної інфекції, виникла потреба в навчанні всіх надавачів медичних послуг з туберкульозу з урахуванням нових нормативних документів з виявлення та ведення цієї інфекції.

Складно точно встановити термін, коли хворий перестає бути джерелом інфекції для оточуючих. Попередніми дослідженнями доведено, що більшість хворих, які виділяють чутливі до протитуберкульозних препаратів МБТ, перестають бути небезпечними для оточуючих уже через кілька діб або тижнів після початку проведення антимікобактеріальної терапії. Тому термін безпеки інфікування контактів суттєво звужується [15, 16]. Дослідження та спостереження, які дали змогу зробити ці висновки, стали підґрунтям для перегляду термінів стаціонарного лікування хворих на туберкульоз і підвищення ролі фахівців загальної лікувальної мережі, які мають наглядати за хворими на туберкульоз після виписки зі стаціонару.

Відповідно до наказів МОЗ України від 09.03.2021 р. № 406 «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом та Зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11.05.2021 р., та від 19.01.2023 р. № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги “Туберкульоз”» [10, 12] усі надавачі медичних послуг із туберкульозу

гарантують усім особам, які були в осередковому або близькому контакті з хворими на активний туберкульоз і туберкульоз із бактеріовиділенням, проведення обстеження, спостереження та лікування відповідно до клінічних настанов, що ґрунтуються на доказах («Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини», затверджена наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 [4] і зареєстрована в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313).

В Україні є нормативно-законодавча база щодо організації відстеження контактних осіб. Форми первинної облікової документації та звітні форми з відстеження контактних осіб потребують оновлення відповідно до міжнародних рекомендацій.

Основними цілями відстеження осіб, які контактують із хворими на туберкульоз, є:

- 1) раннє виявлення активного туберкульозу серед контактних осіб;
- 2) діагностика та лікування латентної туберкульозної інфекції в контактних осіб з акцентом на групи ризику розвитку туберкульозу, побутові та близькі контакти, а також в осіб, які живуть із ВІЛ, дітей віком до 5 років та осіб з імунодефіцитними станами.

Перехід на переважно амбулаторне лікування туберкульозу потребує відновлення активної роботи з відстеження контактних осіб в осередках туберкульозної інфекції, оскільки більшість із них заражаються до початку лікування першого хворого в осередку. У разі розвитку в них захворювання поширення інфекції триває навіть тоді, коли перший хворий перестає бути контагіозним. Таким чином, відстеження осіб, які мали контакт із хворим на туберкульоз, та вчасне виявлення або запобігання активному захворюванню на специфічний процес у цієї категорії осіб має важливе значення для розірвання ланцюга поширення туберкульозної інфекції та посилення контролю за туберкульозом.

Чіткий алгоритм дій фахівців центрів первинної медико-санітарної допомоги і сімейного лікаря з епідеміологічного нагляду за контактними особами щодо випадку туберкульозу міститься в наказі МОЗ України від 09.03.2021 № 406 «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом та Зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» (розділ 6) [10].

Епідеміологічний нагляд — це система збирання, аналізу та інтерпретації даних про інфекційні захворювання, яка передбачає періодичну звітність про зібрану інформацію перед зацікавленими особами та групами [14].

Відстеження контактних осіб розпочинається з виявлення вперше діагностованого нового або повторного випадку туберкульозу в особи будь-якого віку в місці його перебування або інших порівнянних умовах, де існує ризик зараження для інших осіб та щодо якого проводиться встановлення контактних осіб, хоча ця особа може не бути джерелом інфекції — індексний випадок, або індексний пацієнт (ІП) [10].

Насамперед слід урахувати вразливість контакту та ризик розвитку туберкульозу при його інфікуванні. Першочерговому обстеженню незалежно від віку підлягають контактні особи із симптомами туберкульозу, діти віком до 5 років, особи із захворюваннями, що ослаблюють імунітет, особи, які безпосередньо контактують із хворими на хіміорезистентний туберкульоз.

Лікар, який виявив ІП, має:

- 1) провести збір анамнезу: фактичне місце проживання, роботи, навчання, анамнез хвороби, детальна інформація щодо контактних осіб (персональні дані, тривалість контакту, номер телефону). Ці дані лікар заносить у форму первинної облікової документації №025/о «Медична карта амбулаторного хворого» [5].
- 2) упродовж 12 год заповнити та відправити форму первинної облікової документації № 058/о «Екстрене повідомлення про інфекційне захворювання» [2] до обласного протитуберкульозного закладу та копію до територіальної філії обласного лабораторного центру МОЗ України;
- 3) зареєструвати випадок туберкульозу за формою первинної облікової документації № 060/о «Журнал обліку інфекційних захворювань» [2];
- 4) заповнити форми первинної облікової документації № 081/о «Амбулаторна карта хворого на туберкульоз» [8] та № 081-4/о «Медична карта лікування хворого на туберкульоз 01-МР ТБ» [3, 7].

Відстеження та обстеження контактних осіб, динамічне спостереження за ними

Алгоритм дій фахівців центрів первинної медико-санітарної допомоги щодо відстеження та обстеження контактних осіб:

- упродовж 7 днів після виявлення ІП лікар має відвідати осередок туберкульозної інфекції, установити контактних осіб за місцем проживання, спілкування, навчання/роботи тощо;
- після обстеження близьких контактів ІП упродовж наступних 7 міс від початку лікування ІП лікар має провести скринінг на туберкульоз усім особам, які мали будь-який

контакт із хворим на активний туберкульоз із бактеріовиділенням (інтернати, геріатричні пансіонати, психоневрологічні диспансери, за місцем роботи/навчання тощо);

- на кожну контактну особу лікар заповнює форму первинної облікової документації № 030-4/о «Контрольна карта диспансерного нагляду за хворим на туберкульоз та особою із груп ризику» [6, 10];
 - динамічне спостереження на наявність симптомів туберкульозу та рентгенологічне обстеження контактних осіб проводити кожних 6 міс упродовж 2 років. Сімейний лікар має здійснити позачергове обстеження контактної особи за появи в неї симптомів туберкульозу. За контактними особами, які завершили профілактичне лікування туберкульозу, спостереження не проводять;
- 5) один раз на місяць проводити обмін персоналізованими даними про контактних осіб та заходи у вогнищі з лікарем-фтизіатром та епідеміологом (згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 р. [1];
- 6) застосування заходів інфекційного контролю за туберкульозом в осередках, де мешкають особи з бактеріовиділенням, зокрема паліативні хвори з періодичним або постійним бактеріовиділенням, відповідно до наказу МОЗ України від 01.02.2019 р. № 287 «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз» [9], зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 17.04.2019 р. №408/33379 зі змінами та доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 03.08.2021 р. №1614 [11], зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11.10.2021 р. за № 1318/36940).

Медичне обстеження контактів

За результатами оцінки ризику інфікування контактних осіб розподіляють по колах (перше, друге, третє) та за ступенем ризику (високий, середній і низький) [10].

Коло контактних — це розподіл контактів за ступенем ризику інфікування збудником туберкульозу від ІІІ або джерело інфекції для ІІІ.

До *першого кола* належать осередкові та близькі контакти, тісний побутовий (домашній) і тісний непобутовий контакти. Тісний побутовий контакт — це контактні особи в домогосподарстві, які проживають з ІІІ, ведуть спільне господарство та цілодобово дихають тим самим повітрям, що і ІІІ, або користуються закритим житловим простором протягом однієї або кількох ночей, або часто повторювальних і тривалих періодів упро-

довж доби за 3 міс до виявлення цього випадку чи поточного епізоду лікування.

Друге коло — випадкові контакти (гості, знайомі, родичі, сусіди, колеги по роботі, які перебували в контакті з ІІІ, а також групи осіб, з якими він спілкується постійно, періодично або тимчасово в закритому приміщенні (< 8 год — для випадку з позитивним результатом мікроскопії мокротиння або < 40 год — для пацієнтів із позитивним результатом дослідження культури). До цього кола також можуть бути віднесені пасажирів літака й автобуса із сусідніх крісел при контакті > 8 год.

Третє коло — спорадичні контакти в суспільстві (у місцях, де проводять вільний час, співробітники підрозділу підприємства, де працював ІІІ тощо).

Починати обстеження слід із сімейних та близьких несімейних (перше коло) контактів (додаток 3 до Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом (підпункт 5 пункту 2 Розділу V) наказу МОЗ України від 09.03.2021 № 406 «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом та Зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» [10].

Для ІІІ із позитивним результатом мокротиння, підтвердженого бактеріоскопічно (КСБ+), контактних осіб із другого кола вважають близькими контактами та проводять їхнє обстеження в першу чергу.

До відстеження контактних із третього кола переходять, якщо:

- серед близьких контактних осіб виявлені докази недавньої передачі інфекції (виявлено контактну особу із захворюванням на туберкульоз);
- у дітей віком до п'яти років виявлена гіперергічна туберкулінова шкірна проба (ТШП) або позитивна в нещепленій БЦЖ дитини, або позитивний результат тесту на вивільнення γ -інтерферону;
- у контактних осіб виявлена конверсія ТШП або позитивний результат тесту на вивільнення γ -інтерферону.

Якщо серед контактних осіб з другого та третього кола є особи з підвищеним ризиком зараження туберкульозом (діти віком до 5 років, особи з імуносупресією тощо) їх також обстежують у першу чергу.

Контактним особам проводять:

- скринінгове анкетування на наявність симптомів;
- рентгенологічне обстеження;
- шкірний туберкуліновий тест (ТШП) або квантифероновий тест;

- дворазове дослідження мокротиння молекулярно-генетичним і бактеріоскопічним методами в пацієнтів, які продукують мокроту;
- консультування та тестування на ВІЛ.

У подальшому контактних осіб навчають навичкам самоспостереження за питаннями скринінгової анкети. Вони мають негайно звертатися по медичну допомогу в разі виявлення симптомів або чинників ризику. Рентгенографічне дослідження грудної порожнини контактним особам призначають після первинної консультації, у подальшому — за клінічними показаннями, але не рідше ніж один раз на рік. Клінічне спостереження за контактними особами здійснюють кожних 6 міс протягом 2 років.

Звітність та реєстрація

Визначені контакти ІІІ необхідно зареєструвати й внести основні дані до системи моніторингу та оцінки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн статті — Ю.В. Просветов, А.Ю. Гусарова; збір матеріалу, написання статті — А.О. Михайлова, А.Ю. Гусарова; редагування тексту — Ю.В. Просветов.

Список літератури

1. ВООЗ. Міжнародні медико-санітарні правила від 23.05.2005 р. <https://iris.who.int/handle/10665/87690>.
2. Наказ МОЗ України від 10.01.2006 р. № 1 «Про затвердження Форм первинної облікової документації з інфекційної, дерматовенерологічної, онкологічної захворюваності та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 08.06.2006 р. № 686/12560 зі змінами і доповненнями від 28.02.2020 р. № 587.
3. Наказ МОЗ України від 02.09.2009 р. № 657 «Про затвердження форм первинної облікової документації і форм звітності з туберкульозу та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16.11.2009 р. № 1069/17085 в редакції від 13.03.2020 р.
4. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини».
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстровано в Міністерстві юстиції України від 28.04.2012 № 669/20982.
6. Наказ МОЗ України від 29.05.2013 р. № 435 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форм власності», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17.06.2013 р. № 990/23522.
7. Наказ МОЗ України від 07.03.2013 р. № 188 «Про затвердження форм первинної облікової документації і форм звітності з хіміорезистентного туберкульозу та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 22.03.2013 р. № 465/22997) п. 1.3.
8. Наказ МОЗ України від 28.07.2014 р. № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій

Висновки

Епідемічна ситуація найближчим часом в Україні суттєво не поліпшиться. Потрібно залучити значні матеріальні, фінансові та людські ресурси для виконання необхідної роботи з боротьби з туберкульозом. Для цього слід ретельно вивчити директивні документи й нормативні матеріали, які регламентують зазначені питання, та дотримуватися них.

Виявлення та епідеміологічний нагляд за особами, що контактують із хворими на туберкульоз, слід проводити з дотриманням усіх вимог для запобігання виникненню активного туберкульозу, діагностики та лікування латентної туберкульозної інфекції в контактних осіб, а також для раннього виявлення активного туберкульозу серед контактів. Відстеження контактних осіб слід проводити структуровано, системно та розпочинати з виявлення хворого на туберкульоз.

- щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 13.08.2014 р. № 970/25747 в редакції наказу МОЗ України від 13.03.2018 р. № 157 «Про внесення змін до деяких наказів МОЗ України».
9. Наказ МОЗ України від 01.02.2019 р. № 287 «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17.04.2019 р. № 408/33379.
 10. Наказ МОЗ України від 09.03.2021 р. № 406 «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом та Зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11.05.2021 р. № 622/36244 (розділ 6, с. 6; розділ 7 п. 9, с. 9).
 11. Наказ МОЗ України від 03.08.2021 р. № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11.10.2021 р. № 1318/36940).
 12. Наказ МОЗ України від 19.01.2023 р. № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз»».
 13. Новожилова ІО. Як вплине війна в Україні на епідемічну ситуацію з туберкульозом: міркування фахівців. Укр пульмонол журн. 2024;32(2):63-8. doi: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-63-68.
 14. Центр громадського здоров'я. Туберкульоз. Стандарти медичної допомоги. 2023. 514 с. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf.
 15. Medical Section of the American Lung Association: Control of Tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis. 1992 Dec;146(6):1623-33. doi: 10.1164/ajrccm/146.6.1623.
 16. WHO. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. Edited by T. Frieden. 2nd ed. WHO, Geneva; 2004. P. 320.

Yu.V. Prosvyvetov, A.O. Mykhaylova, A.Yu. Husarova
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Algorithm for Detecting and Managing Contact Persons for Lung Tuberculosis

Tuberculosis (TB) is a disease that most frequently affects the respiratory system. Infection occurs through airborne transmission. Healthy individuals in close contact with a person with pulmonary tuberculosis are at risk of contracting TB.

Screening and epidemiological surveillance of individuals who have been in contact with a TB patient should be carried out to prevent the development of active tuberculosis, facilitate timely diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in these individuals and enable early detection of active TB among the patient's close contacts. Contact tracing must be conducted in a structured, systematic manner and should begin from the moment an active TB case is identified.

In the context of healthcare reform, particularly the optimisation of the phthisiatric service and the expansion of family doctors' functions regarding anti-epidemic measures in TB infection foci, there is a need to train all healthcare providers on tuberculosis based on regulatory documents concerning the detection and management of this category of patients. The shift in the TB case management model, with an emphasis on outpatient treatment, necessitates the resumption and intensification of active contact tracing in TB infection foci. This is crucial because most contacts become infected even before the initial patient in the focus begins treatment. Should they develop the disease, the infection continues to spread even when the initial patient is no longer contagious.

Thus, tracing individuals who have had contact with a TB patient and the timely detection and prevention of active specific processes in this category of individuals are crucial for interrupting the chain of infection spread and strengthening TB control.

Keywords: contact tracing, index case with tuberculosis, contact person, focal contacts, suspected case.

Контактна інформація / Corresponding author

Просветов Юрій Васильович, д. мед. н., проф., акад. НАН ВО України, проф. кафедри фтизіатрії і пульмонології
69009, м. Запоріжжя, вул. Перспективна, 2
E-mail: zp.puv@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 13.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 24.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Просветов ЮВ, Михайлова АО, Гусарова АЮ. Алгоритм виявлення та ведення осіб, що контактують із хворими на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:62-67. doi: 10.30978/TB2025-3-62.
- Prosvyvetov YuV, Mykhaylova AO, Husarova AYU. [Algorithm for Detecting and Managing Contact Persons for Lung Tuberculosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:62-67. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-62>. Ukrainian.



O.A. Nevzhoda¹, V.V. Shapovalov², V.O. Shapovalova², A.O. Osyntseva³,
V.V. Shapovalov³, R.H. Protsiuk⁴

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Private Scientific Institution «Scientific and Research University of Medical and Pharmaceutical Law», Kyiv, Ukraine

³ Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

⁴ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Optimisation of Antibiotic Selection: ABC and VED Analysis of Medicines Against Intracellular Microorganisms

Antibiotic therapy is one of the key methods of treating bacterial infections, including intracellular pathogens and tuberculosis. The choice of effective antibacterial drugs largely depends on their ability to penetrate cells and destroy pathogens that persist in macrophages and body tissues.

Objective – to conduct ABC (Always Better Control) and VED (Vital, Essential, Desirable) analysis of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis; to characterise the clinical and pharmacological groups of macrolides, fluoroquinolones and rifampicins, to determine their role in the pharmacotherapy of tuberculosis and other intracellular infections; to assess the feasibility of using these antibiotics, considering their effectiveness, safety, pharmacokinetic properties and compliance with modern clinical guidelines.

Materials and methods. For the study, data on annual consumption and costs of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis were collected in the period 2020–2024. The obtained data were systematised and entered into an MS spreadsheet. Statistical analysis was carried out using the built-in statistical functions of MS Excel.

ABC analysis. Annual costs for individual drugs were arranged in descending order. The total cost of all drugs was calculated, as well as their percentage contribution to total costs. The resulting list was divided into three categories: category A – antibiotics which account for approximately 70 % of the total cost of consumption; category B – drugs accounting for about 20 % of costs; category C – antibiotics with the lowest level of costs (about 10 %).

VED analysis. The assessment of the criticality of antibiotics was carried out by classifying drugs into three groups: vital (V), essential (E) and desirable (D). To determine the criticality of medicines, the following were conducted: a survey of doctors involved in pharmacotherapy of patients with intracellular infections and tuberculosis; a survey of pharmacists regarding the availability of medicines on the Ukrainian pharmaceutical; regulatory analysis. Group V includes medicines that are critically important for the survival of patients and must be available at any time. Group E includes medicines whose short-term absence will not lead to serious complications. Group D includes antibiotics with the least criticality, the absence of which will not have a significant impact on the treatment process. The final distribution of antibiotics by VED categories was discussed by an expert group consisting of physicians, surgeons, pulmonologists, phthisiologists and clinical pharmacists.

Results and discussion. In the process of conducting ABC and VED analysis, a group of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis was considered. This group includes drugs from different pharmacological classes, in particular: macrolides (erythromycin, spiramycin, clarithromycin); fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin); rifampicins (rifampicin combinations). The selection of medicines for the treatment of tuberculosis and intracellular infections was carried out by a multidisciplinary commission consisting of doctors and pharmacists. When selecting drugs, the commission considered the following key criteria: the presence of state registration in Ukraine; form of release; concentration of the active substance; pharmacological features. 42 antibiotics were selected. For each medicine, its trade name, dosage form, composition of the active substance, manufacturer and registration certificate in Ukraine are indicated. All drugs have valid licenses and registrations, which confirms their availability for medical use.

Conclusions. Analysis of the distribution of antibiotics by categories A, B, C and VED allows us to assess the effectiveness of their use and the costs of pharmacotherapy in the treatment of intracellular infections and tuberculosis. The highest costs are for category A drugs, which confirms their importance in the treatment of these diseases. Category B drugs occupy the middle position in terms of costs, and category C account for the smallest share. The analysis also showed that most antibiotics are essential, which highlights their critical role in medical treatment. This allows for cost optimisation and improved pharmacotherapy in medical institutions.

Keywords

Tuberculosis, intracellular infections, ABC-VED analysis, pharmacotherapy, cost-effectiveness, optimisation of antibiotic selection, treatment of infections.

Antibiotic therapy is one of the key methods of treating bacterial infections, including intracellular pathogens and tuberculosis [1–3]. Tuberculosis is one of the main threats to human health today. The weakening of the fight against this disease in many economically developed countries was premature and led to the situation getting out of control, because of which this disease has not been eliminated in the world [16–18].

The choice of effective antibacterial drugs largely depends on their ability to penetrate cells and destroy pathogens that persist in macrophages and body tissues [3, 8].

In the process of conducting ABC (Always Better Control) and VED (Vital, Essential, Desirable) analysis, a group of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis was considered [2, 6].

This group includes drugs from various pharmacological classes, in particular [4, 5]:

- Macrolides: erythromycin, spiramycin, clarithromycin.
- Fluoroquinolones: levofloxacin, moxifloxacin.
- Rifampicins: rifampicin and its combinations.

Each of these groups has unique mechanisms of action, spectrum of activity, and importance in the pharmacotherapy of intracellular infections and tuberculosis.

Macrolides

Macrolide antibiotics are bacteriostatic agents that act by inhibiting protein synthesis at the level of the 50S subunit of the bacterial ribosome. They are characterised by good penetration into cells and tissues, which makes them effective in the treatment of infections caused by intracellular pathogens such as *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Rickettsia spp.*

- Erythromycin is one of the first macrolides to have activity against gram-positive and some gram-negative bacteria. It is used in the treatment of legionellosis, diphtheria and respiratory chlamydia.
- Spiramycin has less activity against *Mycoplasma* and *Chlamydia*, but has advantages in the

treatment of toxoplasmosis and is used during pregnancy to prevent foetal transmission.

- Clarithromycin has improved pharmacokinetics compared to Erythromycin and is effective against *Helicobacter pylori*, atypical mycobacteria and respiratory pathogens. In tuberculosis treatment regimens, it can be used as an additional agent in cases of resistance to basic drugs.

Macrolides are important for the treatment of intracellular infections due to their high bioavailability and activity in foci of inflammation, which makes them indispensable in respiratory and systemic diseases.

Fluoroquinolones

Fluoroquinolones are a group of synthetic antibiotics that act by inhibiting the enzymes deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase and topoisomerase IV, which leads to the death of bacteria. These drugs have high activity against gram-negative bacteria as well as some effect on intracellular pathogens, including *Mycobacterium tuberculosis*.

- Levofloxacin is a third-generation fluoroquinolone used in the treatment of tuberculosis, especially multidrug-resistant forms. Due to its ability to penetrate lung tissue and macrophages, it is effective in the treatment of extrapulmonary tuberculosis.
- Moxifloxacin is characterised by increased activity against gram-positive pathogens, including *Streptococcus pneumoniae*, as well as intracellular pathogens. It is used in combination with other anti-tuberculosis drugs in resistant forms of infection.

Fluoroquinolones are an important component of the treatment of tuberculosis, especially in conditions of resistance to Rifampicin and isoniazid. They are also used in severe bacterial pneumonia and systemic infections.

Rifampicins

Rifampicin and its derivatives are the main drugs for the treatment of tuberculosis. They act by blocking DNA-dependent ribonucleic acid (RNA) polymerase, which disrupts transcription and leads to the death of mycobacteria. Due to their high activity

against *Mycobacterium tuberculosis*, these drugs are included in standard therapy regimens.

- Rifampicin is a key component of first-line anti-tuberculosis treatment. It rapidly reduces the bacterial load, preventing the development of resistance in combination therapy.
- Combination drugs with Rifampicin (e.g., Rifampicin + isoniazid) are used to improve compliance and reduce the likelihood of developing resistance.
- Rifampicins are indispensable for the treatment of tuberculosis but they have several features, including the induction of liver enzymes, which can affect the effectiveness of other drugs.

Given the ABC and VED analysis methods, macrolides, fluoroquinolones and Rifampicins play an important role in the treatment of intracellular infections and tuberculosis. They have high efficacy, good penetration into tissues and macrophages, which makes them indispensable in clinical practice. Further research into their use, optimal combinations and resistance mechanisms will help improve treatment strategies for these serious infectious diseases.

Objective – to conduct ABC and VED analysis of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis; to characterise the clinical and pharmacological groups of macrolides, fluoroquinolones and rifampicins, to determine their role in the pharmacotherapy of tuberculosis and other intracellular infections; to assess the feasibility of using these antibiotics, considering their effectiveness, safety, pharmacokinetic properties and compliance with modern clinical guidelines.

Materials and methods

For the study, data on annual consumption and costs of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis were collected in the period 2020–2024. The ABC/VED analysis methodology was carried out using the developments of domestic and foreign authors [9–15, 19, 20].

The obtained data were systematized and entered an MS Excel spreadsheet. Statistical analysis was carried out using the built-in statistical functions of MS Excel.

ABC analysis

Annual costs for individual drugs were arranged in descending order. The total cost of all drugs was calculated, as well as their percentage contribution to total costs. The resulting list was divided into three categories:

- *Category A* – antibiotics, which account for approximately 70 % of the total cost of consumption;
- *Category B* – medicines, which account for about 20 % of costs;

- *Category C* – antibiotics with the lowest level of costs (about 10 %).

VED analysis

The assessment of the criticality of antibiotics was carried out by classifying drugs into three groups: vital (V), essential (E) and desirable (D). To determine the criticality of drugs, the following were conducted:

- a survey of doctors involved in pharmacotherapy of patients with intracellular infections and tuberculosis;
- a survey of pharmacists regarding the availability of medicines on the pharmaceutical market of Ukraine;
- regulatory analysis based on their inclusion in the Protocols for the treatment of intracellular infections and tuberculosis, the State Formulary of medicines and the National List of essential medicines.

Group V includes medicines that are critically important for the survival of patients and must be available at any time. Group E includes medicines whose absence for a short period will not lead to serious complications. Group D includes antibiotics with the least criticality, the absence of which will not have a significant impact on the treatment process. The final distribution of antibiotics by VED categories was discussed by an expert group consisting of physicians, surgeons, pulmonologists, phthisiologists and clinical pharmacists.

The study presented in this article is a fragment of research works of Private Scientific Institution «Scientific and Research University of Medical and Pharmaceutical Law» and Danylo Halytsky Lviv National Medical University on the topic «Diagnosis, treatment, pharmacotherapy of inflammatory, traumatic and onco-thoracic pathology using instrumental methods» (state registration number 0125U000071, implementation period 2025–2031) and «Multi-disciplinary research of post-traumatic stress disorders during war among patients (primarily combatants)» (state registration number 0124U002540, implementation period 2024–2029); Lviv Medical Institute on the topic of «Improving the system of circulation of drugs during pharmacotherapy on the basis of evidentiary and forensic pharmacy, organisation, technology, biopharmacy and pharmaceutical law» (state registration number 0120U105348, implementation period 2021–2026).

Results and discussion

In the process of conducting ABC and VED analysis, a group of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis was considered. This group includes drugs from different pharmacological classes, in particular:

- *Macrolides*: erythromycin, spiramycin, clarithromycin;
- *Fluoroquinolones*: levofloxacin, moxifloxacin;
- *Rifampicins*: rifampicin combinations.

The selection of drugs for the treatment of tuberculosis and intracellular infections was carried out by a multidisciplinary commission consisting of doctors and pharmacists. The commission conducted an analysis and selection of drugs for the treatment of tuberculosis and intracellular infections. When selecting drugs, the commission considered the following key criteria:

- *Availability of state registration in Ukraine* – the list includes only those drugs that have a valid registration certificate without restrictions on the validity period.

- *Release form* – only tablets and capsules were considered, which ensure ease of administration and high adherence to therapy.

- *Concentration of the active substance* – preference was given to drugs with the maximum content of the active component, which ensures the effectiveness of treatment.

- *Pharmacological features* – the commission preferred combined drugs or modified-release tablets, which help reduce the frequency of administration and improves the pharmacotherapy of patients.

Considering the above criteria, drugs were selected that meet the requirements of effectiveness, safety and ease of use. The list of drugs is given in Table 1.

Table 1. List of antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis

Name	Dosage form	Composition	Manufacturer	Registration certificate
Macrolides: erythromycin, spiramycin, clarithromycin				
Erythromycin	Tablets	1 tablet contains Erythromycin 100 mg	Public Joint Stock Company «Scientific and Production Center “Borshchagov Chemical and Pharmaceutical Plant”», Ukraine	UA/3701/01/01 unlimited from 13.05.2020
Erythromycin	Tablets	1 tablet contains Erythromycin 100 mg	JSC «VITAMINS», Ukraine	UA/8709/01/01 unlimited from 15.06.2018
Doramycin	Tablets	1 tablet contains Spiramycin 3,000,000 IU	WORLD MEDICINE DRUG SAN. VE TIDZ. A.Sh., Turkey	UA/14899/01/01 unlimited from 26.01.2021
Spiracyn	Tablets	1 tablet contains Spiramycin 3,000,000 IU	Simpex Pharma Pvt. Ltd., India	UA/17331/01/02 04.04.2019 04.04.2025
Rovamycin	Tablets	1 tablet contains Spiramycin 3,000,000 IU	SANOFI S.R.L., Italy	UA/6053/01/02 unlimited from 03.02.2021
Clarithromycin-Astrapharm	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	L.O.V. «ASTRAPHARM», Ukraine	UA/14154/01/02 unlimited from 09.04.2020
Clarithromycin-Darnytsya	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	PrJSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa», Ukraine	UA/0279/01/02 unlimited from 30.08.2018
Clarithromycin-Zdorov'ya	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Limited Liability Company «Pharmaceutical Company “Zdorov'ya”» (all stages of production, quality control, batch release), Ukraine	UA/9712/01/02 unlimited from 30.11.2018
Fromilid Uno	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Limited Liability Company «PHARMEX GROUP» (all stages of production, quality control, batch release), Ukraine	UA/9540/01/01 unlimited from 21.03.2019
Clarithromycin-Ananta	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	KRKA, dd, Novo mesto, Slovenia	UA/12435/01/02 unlimited from 25.04.2023
Clarithromycin	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Artura Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India	UA/2547/01/02 unlimited from 22.07.2019
Oradro	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	PJSC «Kyivmedpreparat», Ukraine	UA/17328/01/02 unlimited from 18.10.2023
Klabel 500	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	WORLD MEDICINE DRUG SAN. VE TIJ. A.Ş., Turkey	UA/7034/01/01 unlimited from 11.10.2017
Meristat-Sanovel Long	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	NOBEL İLAC SANAYI VE TİÇARET A.Ş., Turkey	UA/10713/02/01 unlimited from 28.06.2021
Aziklar 500	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Sanovel İlac Sanayi ve Ticaret A.Ş., Turkey	UA/1984/01/01 unlimited from 30.08.2019
Klatinol	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Flamingo Pharmaceuticals Ltd., India	UA/5974/01/01 unlimited from 02.03.2017

Name	Dosage form	Composition	Manufacturer	Registration certificate
Pilobact Neo	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 250 mg; Tinidazole 500 mg	Evertogen Life Sciences Limited, India	UA/0130/01/01 unlimited from 02.06.2021
Klacid SR	Tablets	1 tablet contains Amoxicillin 1000 mg; Clarithromycin 500 mg	San Pharmaceutical Industries Limited, India	UA/2920/01/01 unlimited from 17.10.2019
Klabax OD	Tablets	1 tablet contains Clarithromycin 500 mg	Abbvi S.r.l., Italy	UA/2237/02/01 unlimited from 23.09.2021
Fluoroquinolones: levofloxacin, moxifloxacin				
Taigeron	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	KUSUM HEALTHCARE PVT LTD, India	UA/9539/02/02 unlimited from 26.04.2019
Novox-750	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	Evertogen Life Sciences Limited, India	UA/12673/01/02 unlimited from 11.10.2017
Levox-750	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	Tulip Lab Pvt. Ltd., India	UA/15680/01/02 unlimited from 21.06.2023
Levomac 750	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	Mcleods Pharmaceuticals Limited, India	UA/15561/01/01 unlimited from 23.02.2022
Levolet	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	Dr. Reddy's Laboratories Ltd., FTO – II, India	UA/9474/01/03 unlimited from 22.07.2019
Levofloxacin 750	Tablets	1 tablet contains Levofloxacin 750 mg	Mcleods Pharmaceuticals Limited, India	UA/15003/01/03 unlimited from 10.09.2021
Moxin	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 436.8 mg	Bafna Pharmaceuticals Ltd., India	UA/11530/01/01 unlimited from 12.06.2017
Moxiftor 400	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 400 mg	Torrent Pharmaceuticals Ltd., India	UA/12270/01/01 unlimited from 13.03.2018
Moxivar	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 400 mg	Aurobindo Pharma Limited – Unit VII, India	UA/14296/01/01 unlimited from 04.02.2020
Moflaxa	Tablets	1 tablet contains 400 mg Moxifloxacin	KRKA, d.d., Novo mesto (responsible for the full production cycle, including batch release)/KRKA, d.d., Novo mesto (responsible for batch control), Slovenia KRKA-PHARMA d.o.o. (responsible for primary and secondary packaging, batch control and batch release), Croatia TAD Pharma GmbH (responsible for primary and secondary packaging, batch control and batch release), Germany Labor LS SE & Co. KG (responsible for microbiological batch control (in case of batch control TAD Pharma GmbH), Germany	UA/14876/01/01 unlimited from 22.12.2020
Moxetero	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 400 mg	Hetero Labs Limited, India	UA/15685/01/01 unlimited from 16.11.2021
Moxifloxacin Sandoz	Tablets	1 tablet contains 400 mg Moxifloxacin	Sandoz S.R.L., Romania	UA/16489/01/01 unlimited from 19.10.2022
Moxifloxacin-Pharmex	Tablets	1 tablet contains 436.8 mg Moxifloxacin	PHARMEX GROUP LLC, Ukraine	UA/16662/01/01 unlimited from 15.12.2022
Moximac	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 400 mg	McLeods Pharmaceuticals Limited, India	UA/17579/01/01 unlimited from 01.05.2024
Timoxi	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin 400 mg	ALKALOID AD Skopje, Republic of North Macedonia	UA/17582/01/01 unlimited from 31.07.2024
Moxifloxacin	Tablets	1 tablet contains 436.8 mg Moxifloxacin	PrAJ «Technolog», Ukraine	UA/17766/01/01 unlimited from 13.08.2024
Moxicum	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin (as Moxifloxacin hydrochloride) 400 mg	WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIG. A.Sh., Turkey	UA/17788/01/01 unlimited from 21.08.2024

End of the Table 1

Name	Dosage form	Composition	Manufacturer	Registration certificate
Atovax	Tablets	1 tablet contains Moxifloxacin	KUSUM PHARM LLC, Ukraine	UA/18049/01/01 unlimited from 18.12.2024
Avelox	Tablets	1 tablet contains 436.8 mg of Moxifloxacin	Bayer AG (full production cycle (bulk production, primary packaging, secondary packaging, quality control, batch production)), Germany Bayer Helsker Manufacturing S.R.L. (alternative manufacturer (bulk production, primary packaging, secondary packaging, quality control, batch production)), Italy Stegemann GmbH & Co. KG, Germany (alternative manufacturer (secondary packaging), Germany)	UA/4071/01/01 unlimited from 18.11.2020
Rifamycins: rifampicin combinations				
Rifampicin/Isoniazid	Tablets	1 tablet contains Rifampicin 150 mg, Isoniazid 75 mg	McLeods Pharmaceuticals Limited, India	UA/16427/01/01 unlimited from 18.10.2023
Rifampicin 75 mg /Isoniazid 50 mg /Pyrazinamide 150 mg	Dispersed tablets	1 tablet contains Rifampicin 75 mg, Isoniazid 50 mg, Pyrazinamide 150 mg	McLeods Pharmaceuticals Limited, India	UA/17008/01/01 unlimited from 18.10.2023
Makox 300	Capsules	1 capsule contains Rifampicin 300 mg	McLeods Pharmaceuticals Limited, India	UA/6797/01/02 unlimited from 04.07.2017
Forekox Trek	Tablets	1 tablet contains Rifampicin 150 mg, Pyrazinamide 400 mg, Ethambutol hydrochloride 275 mg, Isoniazid 75 mg	McLeods Pharmaceuticals Limited, India	UA/7796/01/01 unlimited from 26.04.2019

Table 1 contains information on antibiotics active against intracellular microorganisms and tuberculosis, divided by class. It includes 42 drugs belonging to three main groups:

1. **Macrolides** (erythromycin, spiramycin, clarithromycin) – 19 drugs available in tablet form.
2. **Fluoroquinolones** (levofloxacin, moxifloxacin) – 19 drugs in tablet form.
3. **Rifamycins** (rifampicin combinations) – 4 drugs in tablet and capsule form.

For each drug, its trade name, dosage form, active ingredient composition, manufacturer and registration certificate in Ukraine are indicated. All drugs have valid licenses and registrations, which confirms their availability for medical use.

Table 1 data form the basis for further analysis and distribution of antibiotics by ABC-VED categories, which allows determining the priority of their supply and use in medical institutions.

ABC analysis

Table 2 presents the distribution of drugs by ABC categories based on their cost and share in total

costs. Antibiotics are divided into three categories depending on their share in total drug costs:

- *Category A* includes drugs that account for 70 % of the total cost of consumption. These are the most expensive antibiotics.
- *Category B* includes drugs that account for 20 % of costs.
- *Category C* includes drugs with the lowest share, up to 10 % of the total cost.

This classification allows a clear assessment of the impact of each group of antibiotics on total costs and simplifies the analysis of drug costs.

Table 2 contains information about drugs, which are divided into three categories (A, B, C) depending on their cost and share in total costs. Here is an analysis of the data by category:

Category A (highest costs):

- It contains the most expensive drugs, which account for 70.90 % of total costs (7113.92UAH).
- Category A medicines include such drugs as Klatinol (783.20 UAH), Pylobact Neo (585.90 UAH), Forecox Trek 350.50 UAH), Moxifloxacin (321.90 UAH) and others.

Table 2. ABC analysis of antibiotics for the treatment of intracellular infections and tuberculosis

Name	Dosage form	Cost, UAH	Distribution (%)	ABC category
Klatinol	Tablets	783.20	7.81	A
Pilobact Neo	Tablets	585.90	5.84	A
Forekox Trek	Tablets	350.50	3.49	A
Moxifloxacin	Tablets	321.90	3.21	A
Timoxi	Tablets	319.80	3.19	A
Moflaxa	Tablets	315.60	3.15	A
Clarithromycin-Darnytsya	Tablets	314.00	3.13	A
Makox 300	Capsules	312.00	3.11	A
Clarithromycin-Astrapharm	Tablets	310.18	3.09	A
Avelox	Tablets	310.00	3.09	A
Moxivar	Tablets	302.00	3.01	A
Oradro	Tablets	300.00	2.99	A
Doramycin	Tablets	297.72	2.97	A
Rovamycin	Tablets	288.37	2.87	A
Moxicum	Tablets	282.40	2.81	A
Klacid SR	Tablets	280.70	2.80	A
Aziklar 500	Tablets	270.80	2.70	A
Meristat-Sanovel Long	Tablets	268.90	2.68	A
Taigeron	Tablets	233.55	2.33	A
Levox-750	Tablets	229.40	2.29	A
Levofloxacin 750	Tablets	220.00	2.19	A
Levolet	Tablets	217.00	2.16	A
Total by category A		7113.92	70.90	
Rifampicin 75 mg/Isoniazid 50 mg/ Pyrazinamide 150 mg	Dispersed tablets	210.30	2.10	B
Fromilid Uno	Tablets	201.90	2.01	B
Klabel 500	Tablets	200.50	2.00	B
Levomac 750	Tablets	185.20	1.85	B
Moxin	Tablets	175.05	1.74	B
Clarithromycin Ananta	Tablets	174.10	1.74	B
Atovax	Tablets	160.00	1.59	B
Rifampicin/Isoniazid	Tablets	150.50	1.50	B
Moximac	Tablets	147.80	1.47	B
Clarithromycin	Tablets	146.90	1.46	B
Moxiftor 400	Tablets	140.40	1.40	B
Total by category B		2033.05	20.26	
Total by categories AB		9146.97	91.16	
Moxetero	Tablets	140.40	1.40	C
Moxifloxacin Sandoz	Tablets	140.00	1.40	C
Novox-750	Tablets	135.90	1.35	C
Clarithromycin-Zdorov'ya	Tablets	133.02	1.33	C
Moxifloxacin-Pharmex	Tablets	133.00	1.33	C
Spiracyn	Tablets	120.80	1.20	C
Klabax OD	Tablets	119.96	1.20	C
Erythromycin	Tablets	65.00	0.65	C
Erythromycin	Tablets	38.90	0.39	C
Total by category C		886.58	8.84	
Total by categories ABC		10033.55	100.00	

- These drugs have a high cost and are widely used, which determines their high share in total costs. Category B (average costs):
- Drugs in this category account for 20.26 % of total costs (2033.05 UAH).
- They are slightly cheaper than category A drugs but still have a significant role in treatment. This group includes, for example, Rifampicin 75 mg/Isoniazid 50 mg/Pyrazinamide 150 mg (210.30 UAH) and Fromilid Uno (201.90 UAH). Category C (lowest cost):
- Drugs in this category account for only 8.84 % of total costs (886.58 UAH).
- These are the drugs with the lowest cost. For example, Moxetero (140.40 UAH), Moxifloxacin Sandoz (140.00 UAH) and Novox-750 (135.90 UAH).
- These drugs are less expensive, which makes them more affordable, but they have the smallest share in total costs.

The total cost of all antibiotics is 10033.55 UAH, which includes the costs of drugs from all three categories (A, B, C).

VED analysis

For further research and VED analysis of antibiotics used for the treatment of intracellular infections and tuberculosis, a multidisciplinary committee was surveyed to determine the priority of antibiotics for pharmacotherapy. This survey involved doctors of various specialties who have experience in the treatment of infectious diseases and the use of antibiotics. Normative analysis data were also used based on their inclusion in the Intracellular Infection Treatment Protocols, the State Formulary of Medicines and the National List of Essential Medicines. According to the survey results, doctors classified antibiotics into VED categories (Table 3).

- *V (Vital)* – drugs that are critically important for therapy and are used in severe or potentially life-threatening conditions;
- *E (Essential)* – drugs that are used to treat most diseases but are not mandatory for the treatment of every case;
- *D (Desirable)* – drugs that are rarely used and are less important compared to other drugs.

The data obtained from this analysis are the basis for determining the priority of antibiotic use in practice and optimising pharmacotherapy.

Table 3 presents antibiotics, divided by VED categories:

Category V (Vital): Erythromycin, Erythromycin (JSC «Vitamyne», Ukraine), Clarithromycin-Astrapharm, Clarithromycin-Darnytsya, Clarithromycin-Zdorov'ya, Fromilid Uno, Clarithromycin Ananta, Clarithromycin, Oradro, Klablet 500, Meristat-

Table 3. VED- analysis of antibiotics for the treatment of intracellular infections and tuberculosis.

Name	Dosage form	VED category
Erythromycin	Tablets	V
Erythromycin	Tablets	V
Clarithromycin-Astrapharm	Tablets	V
Clarithromycin-Darnytsya	Tablets	V
Clarithromycin-Zdorov'ya	Tablets	V
Fromilid Uno	Tablets	V
Clarithromycin Ananta	Tablets	V
Clarithromycin	Tablets	V
Oradro	Tablets	V
Klablet 500	Tablets	V
Meristat-Sanovel Long	Tablets	V
Aziklar 500	Tablets	V
Klatinol	Tablets	V
Pilobact Neo	Tablets	V
Klacid SR	Tablets	V
Klabax OD	Tablets	V
Moxin	Tablets	V
Moxiflor 400	Tablets	V
Moxivar	Tablets	V
Moflaxa	Tablets	V
Moxetero	Tablets	V
Moxifloxacin Sandoz	Tablets	V
Moxifloxacin-Pharmex	Tablets	V
Moximac	Tablets	V
Timoxi	Tablets	V
Moxifloxacin	Tablets	V
Moxicum	Tablets	V
Atovax	Tablets	V
Avelox	Tablets	V
Rifampicin/Isoniazid	Tablets	V
Rifampicin 75 mg/Isoniazid 50 mg/Pyrazinamide 150 mg	Dispersed tablets	V
Makox 300	Capsules	V
Forekox Trek	Tablets	V
Taigeron	Tablets	E
Novox-750	Tablets	E
Levox-750	Tablets	E
Levomac 750	Tablets	E
Levolet	Tablets	E
Levofloxacin 750	Tablets	E
Doramycin	Tablets	D
Spiracyn	Tablets	D
Rovamycin	Tablets	D

Sanovel Long, Aziklar 500, Klatinol, Pilobact Neo, Klacid SR, Klabax OD, Moxin, Moxiflor 400, Moxivar, Moflaxa, Moxetero, Moxifloxacin Sandoz, Moxifloxacin-Pharmex, Moximac, Timoxi, Moxifloxacin, Moxicum, Atovax, Avelox, Rifampicin/Isoniazid, Rifampicin 75 mg/Isoniazid 50 mg/Pyrazinamide 150 mg, Makox 300, Forekox Trek.

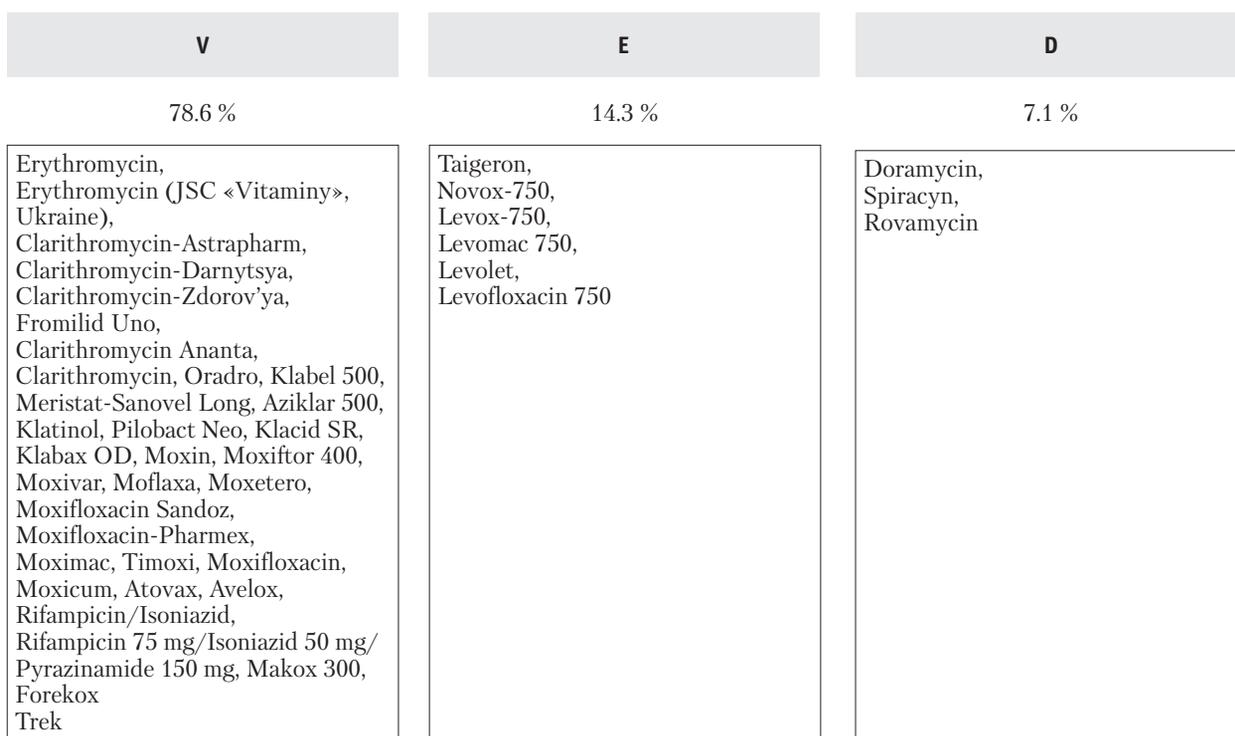


Fig. 1. Distribution according to the results of VED analysis of the studied antibiotics for the treatment of intracellular infections and tuberculosis

Table 4. ABC-VED matrix

Category	Quantity	V		Quantity	E		Quantity	D	
		Purpose			Purpose			Purpose	
		UAH	%		UAH	%		UAH	%
A	16	5627.88	56.1	4	899.95	8.97	2	586.09	5.83
B	10	1707.45	17.0	1	185.20	1.85	—	—	—
C	7	770.28	7.7	1	135.90	1.35	1	120.80	1.20
Total	33	8105.61	80.8	6	1221.05	12.17	3	706.89	7.03

Category E (Essential): Taigeron, Novox-750, Levox-750, Levomac 750, Levolet, Levofloxacin 750.

Category D (Desirable): Doramycin, Spiracyn, Rovamycin.

This division of drugs into categories allows you to optimise pharmacotherapy by identifying the most important drugs for the treatment of patients with bacterial infections.

The specific proportion of each category and the list of drugs in it are given in Fig. 1.

Analysis of the ABC-VED matrix

Based on the conducted ABC/VED analysis, a matrix of the combined ABC/VED analysis was developed. The matrix of the combined ABC-VED analysis of antibiotics for the treatment of intracellular infections (Table 4).

The conducted studies show that:

- Category A accounted for the largest share of expenses by category: A/V – 56.1 %, A/E – 8.97 %, A/D – 5.83 %.
- Category B had the following indicators: B/V – 17.0 %, B/E – 1.85 %, B/D – 0 %.
- Category C demonstrated the following indicators: C/V – 7.7 %, C/E – 1.35 %, C/D – 1.20 %.

The share of expenses for medicines in the combined ABC/VED analysis is shown in Fig. 2.

Conclusions

The analysis of the distribution of antibiotics by categories A, B, C and VED enables important conclusions to be drawn regarding the effectiveness of antibiotic use and the cost of pharmacotherapy of intracellular infections and tuberculosis.

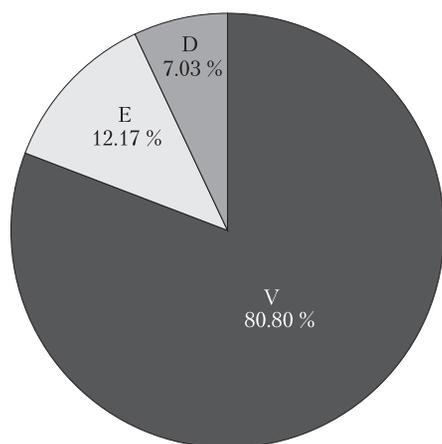


Fig. 2. Share of antibiotic costs in the combined ABC/VED analysis

Most of the costs are for medicines of category A which indicates their vital need in the treatment of intracellular infections and tuberculosis and a high level of consumption.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: idea, development of the concept and design of the study, proofreading of the text – O.A. Nevzghoda; writing the text, editing the text of the article, processing the primary material – V.V. Shapovalov; conducting VED-analysis, processing the received data, editing the text – V.O. Shapovalova; collecting material, conducting ABC-analysis, processing statistical data, writing the text – A.O. Osyntseva, V.V. Shapovalov; general editing of the text of the article – [R.H. Protsiuk](#). The sources of funding for the study were the authors' own funds.

References

1. ВООЗ: у Європі зростає смертність від туберкульозу, Україна – серед «лідерів». [Інтернет]. <https://www.radiosvoboda.org/a/news-ukrayina-europa-tuberkulioz-smertnist/32332592.html>.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 19 січня 2023 року Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз». https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43242-dn_102_19012023.pdf.
3. Національна служба здоров'я України про супровід та лікування пацієнтів з туберкульозом. <https://www.kmu.gov.ua/news/nszu-pro-suprovod-ta-likuvannya-paciyentiv-z-tuberkulozom>.
4. Національний перелік основних лікарських засобів. Постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2017 р. № 1081)). https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf.
5. Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: Наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipuskuderzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>.
6. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Державний експертний центр МОЗ України. <https://www.dec.gov.ua/mtd/tuberkuloz/>.
7. Туберкульоз і війна: як Україна протистоїть двом загрозам одночасно. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://phc.org.ua/news/tuberkuloz-i-viyna-yak-ukraina-protistoit-dvom-zagrozam-odnochasno>.
8. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних. Оновлення січень 2023 року. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf>.
9. Chuiiev Y, Shapovalova V. Integrated ABC/VEN-analysis of drug prescriptions in pharmacotherapeutic schemes for relief of drunken forms of alcohol dependence. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022;2(1):1-14. doi: 10.53933/ssppmp.v2i1.35.
10. Doshi RP, Patel N, Jani N. et al. ABC and VED analyses of drug management in a government tertiary care hospital in Kerala. *iHEA 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper*. 2007. <http://www.ssrn.com/abstract=992566>.
11. Hayduchok I. Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis. *Acta Scientific Medical Science*. 2021;5(6):67-73. <https://actascientific.com/ASMS/pdf/ASMS-05-0925.pdf>.
12. Hayduchok I. Supportive pharmacotherapy for systemic autoimmune diseases with hyperimmunocomplex syndrome (experimental research). *Georgian Med News*. 2021 Sep;(318):159-165. PMID: 34628400.
13. Mohammed SA, Workneh BD. Critical Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using the ABC VEN Matrix in Dessie Referral Hospital, Ethiopia. *Integr Pharm Res Pract*. 2020 Sep 9;9:113-125. doi: 10.2147/IPRPS.265438.
14. Nevzghoda O, Shapovalov V, Osyntseva A, et al. Codeines Medicine: ABC/VED Analysis, Effectiveness and Rationality of Application. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024;4:29-34. doi: 10.5281/zenodo.14275098.
15. Nevzghoda O. Modern Classification of Respiratory Diseases: Innovations in the International Classification of Diseases of the

- 11th Revision. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2024;4(4):1-10. doi: 10.53933/ssmpm.v4i4.162.
16. Osyntseva A, Shapovalov V. Management and marketing of circulation of first-line antituberculosis medicines: use of innovative research technologies. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2023;3(4):1-13. doi: 10.53933/ssmpm.v3i4.114.
 17. Shapovalov V, Gudzenko A, Shapovalova V. et al. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines. Pharmacia. 2017;65(2):23-29.
 18. Shapovalova V. Innovative approaches to medical and pharmaceutical care, pharmacotherapy, and availability of pharmaceutical supplies for Tuberculosis patients in wartime. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2025;5(1):1-17. doi: 10.53933/ssmpm.v5i1.170.
 19. Shapovalova V. The ICD-11 For the Twenty-First Century: The First View from The Organizational, Legal, Clinical and Pharmacological Aspects. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2022;2(1):1-13. doi: 10.53933/ssmpm.v2i1.37.
 20. Vaz FS, Ferreira AM, Kulkarni MS. et al. A Study of Drug Expenditure at a Tertiary Care Hospital: An ABC-VED Analysis. J Health Manag. 2008;10:119-27. doi: 10.1177/097206340701000.
 21. Vovk D, Puhach O, Bachynska L. et al. The Role of the general practitioner-family doctor in the pharmacotherapy of Tuberculosis during the war. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2023;3(3):1-7. doi: 10.53933/ssmpm.v3i3.102.

О.А. Невзгода¹, В.В. Шаповалов², В.О. Шаповалова², А.О. Осинцева³, В.В. Шаповалов³, Р.Г. Процюк⁴

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Приватна Наукова Установа «Науково-дослідний університет медичного та фармацевтичного права», Київ

³ Львівський медичний університет

⁴ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Оптимізація вибору антибіотиків: ABC та VED-аналіз препаратів проти внутрішньоклітинних мікроорганізмів

Антибіотикотерапія є одним із ключових методів лікування бактеріальних інфекцій, зокрема внутрішньоклітинних збудників та туберкульозу. Вибір ефективних антибактеріальних препаратів значною мірою залежить від їхньої здатності проникати всередину клітин і знищувати патогени, які персистують у макрофагах і тканинах організму.

Мета роботи — провести ABC (Always Better Control) та VED (Vital, Essential, Desirable) аналіз антибіотиків, активних щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів та туберкульозу, схарактеризувати клініко-фармакологічні групи макролідів, фторхінолонів і рифампіцинів, визначити їхню роль у фармакотерапії туберкульозу та інших внутрішньоклітинних інфекцій, оцінити доцільність використання цих антибіотиків з урахуванням їхньої ефективності, безпечності, фармакокінетичних властивостей і відповідності сучасним клінічним рекомендаціям.

Матеріали та методи. Для проведення дослідження зібрано дані про річне споживання та витрати на антибіотики, активні щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів і туберкульозу, у 2020—2024 рр. Отримані дані були систематизовані та внесені в електронну таблицю MS Excel. Статистичний аналіз проведено за допомогою вбудованих статистичних функцій MS Excel.

ABC-аналіз. Розраховано сукупну вартість усіх лікарських засобів, а також їхній відсотковий внесок у загальні витрати. Отриманий список було поділено на три категорії: категорія А — антибіотики, на які припадає близько 70 % від загальної вартості споживання, категорія В — препарати, на які припадає близько 20 % витрат, категорія С — антибіотики з найнижчим рівнем витрат (близько 10 %).

VED-аналіз. Оцінку критичності антибіотиків здійснювали шляхом класифікації препаратів на три групи: життєво важливі (V), необхідні (E) та бажані (D). Для визначення критичності препаратів проведено опитування лікарів, які займаються фармакотерапією пацієнтів із внутрішньоклітинними інфекціями та туберкульозом, опитування фармацевтів щодо наявності препаратів на фармацевтичному ринку України та нормативний аналіз. До групи V віднесено препарати, які є критично важливими для виживання пацієнтів та мають бути доступні в будь-який час, до групи E — препарати, відсутність яких протягом короткого періоду не призведе до серйозних ускладнень, до групи D — антибіотики з найменшою критичністю, відсутність яких не матиме значного впливу на лікувальний процес. Остаточний розподіл антибіотиків за категоріями VED обговорювався експертною групою, до складу якої входили лікарі, хірурги, пульмонологи, фтизіатри та клінічні фармацевти.

Результати та обговорення. Під час проведення ABC та VED-аналізу розглянуто групу антибіотиків, активних щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів і туберкульозу. До цієї групи належать препарати з різних фармакологічних класів, зокрема: макроліди (еритроміцин, спірамідин, кларитроміцин); фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин); рифампіцини (рифампіцин, комбінації). Вибір препаратів для лікування туберкульозу та внутрішньоклітинних інфекцій проводила мультидисциплінарна комісія, що складалася з лікарів і фармацевтів. При виборі препаратів

комісія враховувала такі ключові критерії, як наявність державної реєстрації в Україні, форма випуску, концентрація діючої речовини, фармакологічні особливості. Відібрано 42 антибіотики. Для кожного препарату зазначено торговельну назву, лікарську форму, склад активної речовини, виробника та реєстраційне посвідчення в Україні. Усі препарати мають чинні ліцензії та реєстрації, що підтверджує їхню доступність для медичного використання.

Висновки. Аналіз розподілу антибіотиків за категоріями А, В, С та VED дає змогу оцінити ефективність їхнього використання та витрати на фармакотерапію при лікуванні внутрішньоклітинних інфекцій і туберкульозу. Найбільші витрати припадають на препарати категорії А, що підтверджує їхню важливість у лікуванні цих захворювань, середні витрати — на препарати категорії В, мінімальні — на препарати категорії С. Аналіз також показав, що більшість антибіотиків є життєво необхідними, що свідчить про їхню критичну роль у медичному лікуванні. Це дає змогу оптимізувати витрати та поліпшити фармакотерапію в медичних закладах.

Ключові слова: туберкульоз, внутрішньоклітинні інфекції, ABC-VED аналіз, фармакотерапія, економічна ефективність, оптимізація вибору антибіотиків, лікування інфекцій.

Контактна інформація / Corresponding author

Невзгода Олександр Ананійович, к. мед. н., доц. кафедри фізіотрії та пульмонології
<https://orcid.org/0009-0001-2777-7333>
E-mail: sashko.nev0703@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 30.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.06.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Nevzghoda OA, Shapovalov VV, Shapovalova VO, Osyntseva AO, Shapovalov VV, [Protsiuk RH]. Optimization of Antibiotic Selection: ABC and VED Analysis of Medicines Against Intracellular Microorganisms. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:68-79. doi: 10.30978/TB2025-3-68.
- Nevzghoda OA, Shapovalov VV, Shapovalova VO, Osyntseva AO, Shapovalov VV, [Protsiuk RH]. Optimization of Antibiotic Selection: ABC and VED Analysis of Medicines Against Intracellular Microorganisms. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:68-79. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-68>.



Rio Dimas Sugiarta¹, Wulan Rahmadhani¹,
Arnika Dwi Asti¹, Pall Chamroen²

¹ Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia

² Khana Center for Population Health Research, Phnom Penh, Cambodia

Quality of Hospital Services and Satisfaction of Patients with HIV/AIDS Infection: A Cross-Sectional Study

As the number of HIV/AIDS cases continues to rise globally, the demand for healthcare services is also increasing. The government continues to address HIV/AIDS through both prevention and treatment programs. Government policies have also contributed to improving the quality of services for people living with HIV/AIDS (PLWHA). However, the lack of facilities and healthcare services has emerged alongside the growing number of new cases. On the other hand, healthcare providers feel that they have already delivered quality services.

Objective – to determine the relationship between the quality of hospital services and satisfaction of patients with HIV/AIDS.

Materials and methods. This observational research used a cross-sectional approach involving a sample of 682 respondents selected using purposive sampling. The study was conducted from February to December 2024. Primary data were obtained by conducting direct interviews with respondents using a questionnaire. The assessment was based on the five dimensions of the SERVQUAL model with a Cronbach's alpha value of 0.889. Data were analysed using the chi-square test with $\alpha = 0.05$ and the phi coefficient test to see the strength of the relationship.

Results and discussion. The results of the statistical test obtained a p-value of 0.001 ($p < 0.05$) on the dimension of service reliability and a p-value of 0.000 ($p < 0.05$) on the dimension of responsiveness. The results of the statistical test obtained a p-value of 0.001 ($p < 0.05$) on the dimension of service assurance certainty, 0.000 ($p < 0.05$) on the dimension of empathy, and 0.000 ($p < 0.05$) on the dimension of physical appearance

Conclusions. Based on the results of the analysis, there is a significant relationship between reliability, responsiveness, assurance, empathy, physical appearance (tangible), and satisfaction of HIV/AIDS patients. Patients who feel they are served promptly, treated with dignity, provided with clear information, and given adequate facilities tend to report higher levels of satisfaction. Therefore, improving the quality of healthcare services both in terms of technical aspects and humanistic approaches is key to enhancing the satisfaction of HIV/AIDS patients and strengthening the continuity of treatment and their engagement with healthcare services

Keywords

Quality, service, satisfaction, patient, HIV/AIDS.

Health services play an important role in public health, as every citizen has the right to access health services [17]. This is mandated in the Health Law of the Republic of Indonesia Number 36 of 2019 which states that everyone has the same right to access resources in the health sector and to obtain safe, quality and affordable health services [18]. Health services are every effort carried out indi-

vidually or within an organisation to maintain and improve the health of individuals, families, groups and/or communities including patients with HIV/AIDS [9].

Human immunodeficiency virus (HIV) is a virus that attacks and weakens the body's immune system, causing the body to be susceptible to various diseases [31]. Acquired immunodeficiency syndrome

(AIDS) is a series of symptoms or diseases that are caused by the reduction in the function of the body's immune system due to HIV infection [34]. Patients with HIV do not immediately develop AIDS because there is a period of about five to ten years before the patient develops AIDS. HIV/AIDS can infect all age groups, including adolescents [33]. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) stated that the number of HIV/AIDS deaths shows an alarming trend among adolescents worldwide, with around 12.1 % of adolescents aged 10–19 years who died from HIV in 2019, which increased to 110,000 people or 15.8 % in 2020 [32]. Globally, the number of patients with HIV/AIDS is 38 million people with the number of AIDS-related deaths reaching 690,000 people (10.7 %) [30]. The prevalence of HIV in Indonesia varies greatly where the highest percentage of HIV infection reaches 62 % for men and 38 % for women. It is estimated that there were 543,100 (18.3 %) people living with HIV and AIDS (PLWHA) in 2020 [12]. The number of HIV cases continuously increases in Indonesia but an article published in Media Informatasi reported that AIDS cases are relatively stable [11]. Based on the 2021 HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections Development Report by the Ministry of Health of the Republic of Indonesia, the cumulative number of HIV cases reported up to March 2021 reached 427,201 (16 %) cases and the number of AIDS cases reported up to March 2021 was 131,417 (12.8 %) cases [13]. This indicates that HIV/AIDS in Indonesia is still quite high. HIV/AIDS infection is a very sensitive problem for some people and is a challenge at the national and global levels. It is undeniable that the public still holds stigma towards patients with HIV [14].

In addition to physical health problems, the common problem for patients with HIV/AIDS is stigma, namely poor social reactions towards patients with HIV/AIDS [6]. This stigma arises because this disease is associated with homosexual behaviour and intravenous drug use, so patients with HIV/AIDS are often considered immoral [5]. Myanmar is a country with a high HIV prevalence and an increasing number of people living with HIV initiating ART. Methods: Questionnaires were administered to adults with HIV across 4 Myanmar cities to estimate adherence and its potential determinants, including HIV knowledge, social support, barriers to care, enacted and internalised stigma and engagement in peer-to-peer HIV counselling (PC). Moreover, they lose social support, such as lack of attention from family and society. This is a negative experience for patients with HIV/AIDS, as when they need support, no one helps them so most of them, feel depressed [10].

Good health services including services, for patients with HIV/AIDS, are determinants in achieving patient satisfaction [25]. Patient satisfaction is associated with service quality, price, situation and patient characteristic factors [23]. Patients have the same rights to assess the quality of the services they perceive, as described in various existing regulations and policies [29]. Improving the quality of health services for patients with HIV and AIDS must continue to be implemented to build better services, as the number of people infected with HIV/AIDS is increasing.

Objective – to determine the relationship between the quality of hospital services and the satisfaction of patients with HIV/AIDS.

Materials and methods

Study design and sampling. This study is an analytical survey using a cross-sectional approach. The dependent variable of this study is the satisfaction of patients with HIV/AIDS, and the dependent variable is the quality of service covering reliability, responsiveness, assurance, empathy and physical appearance. The study was conducted from February to December 2024. The population of this study was all patients who visited HIV and AIDS services at hospitals. The sample size was determined using the Slovin formula, and 682 people were selected using a purposive sampling technique.

Questionnaire. Primary data were obtained through direct interviews with respondents using a questionnaire. Secondary data were obtained from hospital medical records. The questionnaire used in this study included a demographic section covering age, gender, education, occupation and marital status. The assessment was based on the five dimensions of the SERVQUAL model by Parasuraman et al. (1998) to evaluate the level of patient satisfaction, consisting of the following items: Tangibles dimension (questions 1–4), Empathy dimension (questions 5–9), Reliability dimension (questions 10–14), Responsiveness dimension (questions 15–18) and Assurance dimension (questions 19–23). The SERVQUAL instrument used in this study was adapted to reflect the local healthcare context and the specific characteristics of HIV-positive patients. Modifications were made to ensure that the language, content and dimensions of service quality were culturally relevant and sensitive to the unique needs and experiences of individuals living with HIV/AIDS. This adaptation aimed to enhance the validity and reliability of the responses by capturing patient perceptions more accurately within their social and clinical realities. The questionnaire was considered valid with an r-calculated value of 0.361 (greater than r-table) and reliable, with a Cronbach's alpha value of 0.889.

Data Analysis. Data analysis included univariate analysis presented in a frequency distribution tables and bivariate analysis using the chi-square test at a significance level of 0.05. The results of the study are presented in tables and descriptive narratives.

Results

Table 1 shows that the majority of respondents are in the age group of ≤ 20 years (43.40 %). In terms of gender, the respondents are predominantly male, with 392 individuals (57.48 %). Regarding education level, 344 individuals (50.44 %) have completed secondary education. A total of 394 individuals (57.77 %) are unemployed. Moreover, 380 people (55.72 %) are unmarried. A total of 482 patients with HIV/AIDS (70.67 %) reported being satisfied with the hospital services.

Table 2 shows that 468 respondents (68.62 %) assessed the reliability of the service as «good». In terms of responsiveness, 405 respondents (59.38 %) rated it «good». Moreover, in terms of service assurance, 397 respondents (58.21 %) rated it «good». Around 495 respondents (72.58 %) rated the empathy of the service as «good» and 428 respondents (62.76 %) stated that the physical appearance of the service was «good».

Table 3 shows that the statistical test for the reliability dimension yielded a p-value of 0.001 ($p < 0.05$), indicating a relationship between service reliability and the satisfaction of patients with HIV/AIDS. The statistical test for the responsiveness dimension yielded a p-value of 0.000 (< 0.05), indicating a relationship between responsiveness in service and the satisfaction of patients with HIV/AIDS. The statistical test on service assurance obtained a p-value of 0.001 ($p < 0.05$), indicating a relationship between the dimensions of service assurance and HIV/AIDS patient satisfaction. The statistical test for the empathy dimension yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), indicating a relationship between the dimension of empathy and the satisfaction of patients with HIV/AIDS. Finally, the statistical test for the physical appearance dimension yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), indicating a relationship between the physical appearance dimension and the satisfaction of patients with HIV/AIDS.

Discussion

Health service users provide an assessment of the products or services they perceive [21]. The level of patient satisfaction depends on the appearance of the service offered in relation to their expectations [28]. The level of satisfaction consists of three categories: if the service is below expectations, the patient is not satisfied; if the service meets expecta-

Table 1. Characteristics of respondents

Characteristics	Number	Percentage
<i>Age</i>		
≤ 20 years	296	43.40
21–39 years	212	31.09
≥ 40 years	174	25.51
<i>Sex</i>		
Male	392	57.48
Female	290	42.52
<i>Education Level</i>		
Primary	102	14.96
Secondary	344	50.44
University	236	34.60
<i>Employment</i>		
Employed	288	42.23
Unemployed	394	57.77
<i>Marital status</i>		
Married	302	44.28
Unmarried	380	55.72
<i>Satisfaction</i>		
Satisfied	482	70.67
Dissatisfied	200	29.33

Table 2. Frequency distribution of respondents by satisfaction with HIV/AIDS services

Characteristics	Number	Percentage
<i>Reliability</i>		
Good	468	68.62
Poor	214	31.38
<i>Responsiveness</i>		
Good	405	59.38
Poor	277	40.62
<i>Service Assurance</i>		
Good	397	58.21
Poor	285	41.79
<i>Empathy</i>		
Good	495	72.58
Poor	187	27.42
<i>Physical appearance</i>		
Good	428	62.76
Poor	254	37.24

tions, the patient is satisfied and if the service exceeds expectations, the patient is very satisfied or happy [28].

In this study, patient satisfaction was measured using five statements. Table 1 shows that 70.67 % of respondents expressed satisfaction with statements that officers provided complete and easy-to-understand information regarding patient complaints, were friendly and attentive, and were patient in serving patients. Meanwhile, 29.33 % of respondents stated that they were less satisfied with with statements about the cleanliness, outside the service room. Patients reported being both satisfied and less satisfied with the service, not only regarding the attitude

Table 3. Relationship between hospital service quality and satisfaction of patients with HIV/AIDS

Variable	Satisfaction				Total		p-value
	Satisfied		Dissatisfied		n	%	
	n	%	n	%			
<i>Reliability</i>							
Good	355	75.85	113	24.15	468	100	0.001
Poor	69	32.24	145	67.76	214	100	
<i>Responsiveness</i>							
Good	386	95.30	19	4.70	405	100	0.000
Poor	77	27.80	200	72.20	277	100	
<i>Service assurance</i>							
Good	280	70.53	117	29.47	397	100	0.001
Poor	102	35.79	185	64.21	285	100	
<i>Empathy</i>							
Good	405	81.82	90	18.18	495	100	0.000
Poor	56	29.95	131	70.05	187	100	
<i>Physical appearance</i>							
Good	358	83.64	70	16.36	428	100	0.000
Poor	69	27.17	185	72.83	254	100	

and actions of doctors and nurses but also the comfort of the facilities provided.

Reliability is the ability of healthcare workers to provide health services to service users on time and accurately, without errors in taking action, diagnosis or patient care [4]. Table 3 shows more respondents expressed satisfaction in the reliability category, namely 75.85 % than those who expressed dissatisfaction, namely 24.15 %. Some respondents were satisfied with the service received, but others were not due to the long waiting times and complicated service procedures. If patients are less satisfied with the service provided, it can have a negative impact on the health needs of patients with HIV/AIDS. The reliability of the services provided by doctors, nurses and other health workers is expected to improve so that service users will use the HIV/AIDS services again. The statistical test results yielded a p-value of 0.001 ($p < 0.05$), indicating a relationship between the dimensions of service reliability and the satisfaction of patients with HIV/AIDS. The results of this study are in line with a previous study by Noor et al. (2019), which showed a significant relationship between the dimensions of reliability and patient satisfaction (p -value = 0.004, $\phi = 0.05$). Another study revealed that the reliability variable has a positive effect on consumer satisfaction, with a regression coefficient value of 0.321 [8]. Thus, better reliability provides higher satisfaction to its customers.

Service responsiveness refers to the responsiveness of service providers, doctors and nurses in providing assistance when needed by patients, and to avoiding the imposition of medical procedures

without patient consent, including HIV tests, where patients must go through a counselling stage before deciding on testing [26]. Thus, the higher the quality of service, the higher the level of satisfaction. The responsiveness of officers is important in determining patient satisfaction because patients will deal directly and for longer with doctors and nurses than with other service providers, so comfortable contact with them will affect their satisfaction. Table 3 shows that the statistical test yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), meaning that there is a relationship between service responsiveness and patient satisfaction. This finding is in line with a previous study by Supratman et al. (2022), which found a significant relationship between responsiveness of health services and the level of satisfaction of outpatients, with a significance level of 0.001 and less than 0.05 [24]. This study is also in line with a previous study in which responsiveness was the most dominant factor in satisfaction with a significant relationship value of $p < 0.05$ [27].

Service assurance in this case refers to how officers maintain patient confidentiality, are careful in giving medicine and are skilled in performing examinations and medical procedures [20]. Health workers, including doctors, nurses or others, must maintain the status of patients, including the diagnosis of patients with HIV/AIDS, so that they receive the same health services as other patients without discrimination from officers or other patients [19]. If doctors and nurses are skilled and agile in using equipment, are careful in providing treatment and can provide explanations of the medical procedures, then respondents tend to

express satisfaction. This is in line with previous study, which stated that there are several factors affecting service assurance, namely: competence (the knowledge and expertise needed to provide services); courtesy (politeness which includes politeness, respect, attention and friendliness of individuals who are directly related to customers) and credibility (trust, honesty, and reputation held by the hospital) [1]. Table 3 shows that the statistical test yielded a p-value of 0.001 ($p < 0.05$), indicating that there is a relationship between the dimensions of service assurance in HIV and AIDS services and patient satisfaction. In addition, the results of this study are in line with a previous study, which yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), indicating a relationship between service assurance and patient satisfaction [7]. A relationship was also found between the assurance dimension and patient satisfaction, with a p-value of 0.001 ($p < 0.05$). Service assurance and certainty refer to the ability of health-care workers, including doctors and nurses, to be skilled and agile in order to provide a sense of security to patients, as well as accuracy in providing treatment, including ARV treatment for patients with HIV and AIDS and those with opportunistic infections, which can lead to a positive contribution to patient satisfaction. Thus, patients will revisit the service facilities. This is also in line with a previous study, which found that the behaviour of health service providers is reflected in customer satisfaction. This is based on the results of interviews with patients with HIV and AIDS, who stated that they received good service without discrimination, including the selection of inpatient rooms according to the users' health card class. Behaviour that is oriented towards customer satisfaction is a priority for the success of the hospital [22].

The assessment of the empathy dimension is based on the patient's perception of health workers in providing services, where the officers are present when needed, patient, respectful to both patients and their families, and provide opportunities for patients to consult [15]. Based on the assessment of empathy between doctors and nurses, the respondents' reactions varied. Some respondents disagreed with the statement that the officers always feel the condition experienced by the patient. Table 3 shows that the statistical test yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), indicating that there is a relationship between the empathy dimension of HIV/AIDS services and patient satisfaction. This is in line with a previous study, which found that there is a strong relationship between the perception of the quality of nursing services and patient satisfaction, namely 76.7 % [16]. This is also in line with another study, which found a relationship a relationship between

the empathy dimension and patient satisfaction, with a p-value of 0.000 ($p < 0.05$) [3].

Physical appearance is the provision of adequate physical facilities and equipment, for example, a clean, comfortable patient reception room equipped with chairs, ceramic floors, and neat, attractive and clean officer uniforms [36]. Philip Kotler in Supratman explains that physical appearance, equipment and personnel include cleanliness, neatness and comfort of the room, exterior and interior arrangement, completeness, readiness and cleanliness of the tools used. Neatness and cleanliness of the appearance of officers have an impact on the level of patient satisfaction. Therefore, the higher the quality of health services seen from the patient's perception of appearance, the higher the patient's satisfaction level. The statistical test yielded a p-value of 0.000 ($p < 0.05$), meaning that there is a relationship between the dimensions of the physical appearance of HIV/AIDS services and patient satisfaction. This is in line with previous study, which found that the factors related to the level of satisfaction are the behaviour of officers, with a p-value of 0.005 ($p < 0.05$), and physical facilities, with a p-value of 0.005 ($p < 0.05$) [35]. This study revealed that to improve the satisfaction of patients with HIV/AIDS, the quality of services in the hospital needs to be improved [2].

Conclusions

Based on the results of this study, there is a significant relationship between reliability, responsiveness, assurance, empathy and tangible appearance to the satisfaction of patients with HIV/AIDS. Hospitals are expected to maintain and improve the quality of health services to meet users' expectations. They also need to pay more attention to the quality of service in tangible dimensions such as cleanliness, comfort, beauty of the hospital and completeness of medical equipment.

Recommendation. Health workers are expected to facilitate services, especially administrative services with effective waiting times, to introduce themselves before conducting examinations or medical procedures on patients, and to provide non-discriminatory treatment to patients with HIV/AIDS so that the quality of the service assurance dimension contributes better to patient satisfaction.

Study Limitation. This study has several limitations that should be acknowledged. The study employed a cross-sectional design, which restricts the ability to draw causal inferences between hospital service quality and patient satisfaction. Longitudinal studies would be necessary to better understand the causal relationship over time. The research focused solely on patients with HIV/AIDS, which, while

intentional, limits the applicability of the findings to other patient populations with different health conditions and care needs. Lastly, potential cultural social, and psychological factors that might influence

patient satisfaction were not deeply explored in this study. Future research could benefit from a more holistic approach that incorporates these variables for a more comprehensive understanding.

Acknowledgments. The authors would like to thank to people who helped this research. The authors also extend their gratitude to the respondents whose participation made this research possible.

Funding. This study was fully supported by the Research and Community Service Institute (LPPM) of Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in this study.

Author contributions: conceived the original idea, analyzed sequence data, interpreted data – Rio Dimas Sugiarta; created figures, and drafted the manuscript – Wulan Rahmadhani; performed data analysis and formulated hypotheses – Arnika Dwi Asti; developed the study objectives – Wulan Rahmadhani and Arnika Dwi Asti; conducted the theoretical and literature search and applied statistical and analytical approaches – Pall Chamroen.

Ethics Approval. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee of Universitas Muhammadiyah Gombong under protocol number 11125000002. The approval was granted under authorization number No: 035.6/II.3.AU/F/KEPK/1/2024, dated January 25, 2024.

References

1. Aleebrahim F, Nasirian M, Ramezani A. Nurses' and midwives' job satisfaction and stigmatizing attitudes towards HIV/AIDS in Yazd City, Iran, in 2020. *HIV AIDS Rev.* 2023;22(2): 160-167. doi: 10.5114/hivar.2023.126543.
2. Anhang ST. Doctor-patient communication, patient trust and patient satisfaction among people living with HIV/AIDS in Federal Medical Centre Makurdi, Nigeria. *Niger J Clin Psychol (NJCP).* 2022;12(1):56-67. <https://nacjournal.org.ng/issue/abstract/ac2f327b-6d71-464a-b2c7-dc725634a4>.
3. Arteta-Poveda LE, Palacio-Salgar K. Dimensions for measuring patient satisfaction in urgent care centers. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2018 Sep-Oct;20(5):629-636. PMID: 33111898.
4. Asefa G, Atnafu A, Dellie E, Gebremedhin T, Aschalew AY, Tsehay CT. Health system responsiveness for hiv/aids treatment and care services in shewarobit, north shewa zone, Ethiopia. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Mar 9;15:581-588. doi: 10.2147/PPA.S300825.
5. Aung S, et al. Stigma determines antiretroviral adherence in adults with HIV in Myanmar. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022 Jan 1;89(1):19-26. doi: 10.1097/QAI.0000000000002813.
6. Choi KW, et al. Mapping a syndemic of psychosocial risks during pregnancy using network analysis. *Int J Behav Med.* 2019;26(2):207-16. doi: 10.1007/s12529-019-09774-7.
7. Faridah I, Afyanti Y, Basri MH. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Pelayanan Terhadap Kepuasan Pasien Dipuskesmas Periuk Jaya Tahun 2020. *Kesehatan.* 2020;9(2). <https://jurnal.uym.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/174>.
8. Hammanjoda K, Singh AG. The effect of healthcare service quality dimensions on patient satisfaction among primary care settings in Nigeria. *Glob Soc Welf.* 2024;11:327-342. doi: 10.1007/s40609-023-00329-z.
9. Hari AIDS Sedunia, Momen STOP Penularan HIV: Saya Berani, Saya Sehat! Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2018. <https://kemkes.go.id/id/28759>.
10. Hong C, Ochoa AM, Wilson BDM, Wu ESC, Thomas D, Holloway IW. The associations between HIV stigma and mental health symptoms, life satisfaction, and quality of life among Black sexual minority men with HIV. *Qual Life Res.* 2023 Jun;32(6):1693-1702. doi: 10.1007/s11136-023-03342-z.
11. Kemenkes RI. Enam Isu Kesehatan Jadi Fokus Kemenkes di Tahun 2021 [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. <https://kemkes.go.id/id/enam-isu-kesehatan-jadi-fokus-kemenkes-tahun-2021>.
12. Kemenkes RI. Infodatin HIV-AIDS 2020. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020.
13. Kemenkes RI. Laporan Tahunan HIV AIDS 2022. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023.
14. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. <https://layanandata.kemkes.go.id/katalog-data/riskesdas/ketersediaan-data/riskesdas-2018>.
15. Khademi N, Saeidi S, Zangeneh A, Saeidi F, Choobtashani M. The relationship between life satisfaction and quality of life among people living with HIV/AIDS in Kermanshah-West of Iran. *Heal Soc Care Community.* 2020;28(6):2218-2224. doi: 10.1111/hsc.13034.
16. Leyva-Moral JM, R Gómez-Ibáñez R, San Rafael S, Guevara-Vásquez G, Aguayo-González M. Nursing students' satisfaction with narrative photography as a method to develop empathy towards people with Hiv: A mixed-design study. *Nurse Educ Today.* 2021 Jan;96:104646. doi: 10.1016/j.nedt.2020.104646.
17. Masruron L, Kuntjoro T, Kartasurya MI. Analisis Kepuasan Pasien Dilihat dari Minat untuk Dirawat Kembali Terhadap Pelayanan Dokter dan Perawat. *J Manaj Kesehat Indones.* 2019;7(2):81-87. doi: 10.14710/jmki.7.2.2019.81-87.
18. Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 1091/Menkes/SK/X/2004. Tentang Penye-lenggaraan Imunisasi. Indonesia: Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2017.
19. Rahmadhani W, Aprina H. Challenges of implementing the prevention of mother to child transmission (PMTCT) program. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022;6(S5):687-697. doi: 10.53730/ijhs.v6ns5.8395.
20. Rahmadhani W, Laohasiriwong W. Gender of baby and postpartum depression among adolescent mothers in central Java, Indonesia. *Int J Child Adolesc Heal.* 2020;13(1 PG-43-49):43-49.
21. Ramli N, Anita A. The analysis of health index development factor in Aceh province, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Oct 11;7(21):3673-3678. doi: 10.3889/oamjms.2019.755.
22. Rice WS, et al. Quality of care for black and latina women living with HIV in the U.S.: a qualitative study. *Int J Equity Health.* 2020 Jul 6;19(1):115. doi: 10.1186/s12939-020-01230-3.
23. Sakinah R, Sartika RAD, Saputra H. Analisis Kepuasan Pasien HIV/AIDS Terhadap Pelayanan RSU Kabupaten Tangerang Tahun 2017 dengan Menggunakan Metode Servqual. *ARKESMAS (Arsip Kesehat Masyarakat).* 2020;5(2):45-56. doi: 10.22236/arkesmas.v5i2.5121.
24. Sarah S, Buhari B, Maylina Sari R. Hubungan Dimensi Servqual dengan Kepuasan Pasien BPJS Kesehatan di Ruang Rawat Inap RS Bhayangkara Jambi Tahun 2021. *Jurnal Ilmiah Ners Indonesia.* 2022;3(1):1-7. doi: 10.22437/jini.v3i1.18214.
25. Schoenfelder J, Bretthauer KM, Wright PD, Coe E. Nurse scheduling with quick-response methods: Improving hospital performance, nurse workload, and patient experience. *Eur J Oper Res.* 2020;283(1):390-403. doi: 10.1016/j.ejor.2019.10.047.
26. Singh D, Dixit K. Impact of service quality dimensions on patient satisfaction and behavioral intentions: A study of Indian public hospitals. *The Journal of Indian Management & Strategy.* 2021;26(1):45-56. doi: 10.5958/0973-9343.2021.00005.3.
27. Siti Shirlia Vera AR, Namora Lubis. Pengaruh Kualitas Pelayanan Kesehatan Terhadap Kepuasan pada ODHA di Kota Medan. *Trop Public Heal J.* 2021;1(2). doi: 10.32734/trophico.v1i2.7280.
28. Sri R, Sariyunita SD. Hubungan Kualitas Pelayanan Kesehatan Dengan Tingkat Kepuasan Pasien Poliklinik Rawat Jalan HIV/AIDS Rumah Sakit Umum Daerah Djasamen Saragih Tahun

2023. Antigen J Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Gizi. 2023;1(3):1-7. doi: 10.57213/antigen.v1i3.45.
29. Syafni E, Fajar NA, Sitorus RJ. Determinan Akses Pelayanan Kesehatan Rendah pada Orang dengan HIV/AIDS (ODHA) di Kota Jambi. J Integr Kesehatan dan Sains. 2022;4(2):142-148. <https://www.scribd.com/document/683048062/5>.
30. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. Fact Sheet. 2023. https://www.humanitarianlibrary.org/sites/default/files/2023/10/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
31. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Youth and HIV. 2018. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/youth-and-hiv_en.pdf.
32. UNICEF/WHO/World Bank Group. Levels and trends in child malnutrition: Key Findings of the 2020. Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.unicef.org/media/69816/file/Joint-malnutrition-estimates-2020.pdf>.
33. Van Schalkwyk C, Mahy M, Johnson LF, Imai-Eaton JW. Updated Data and Methods for the 2023 UNAIDS HIV Estimates. J Acquir Immune Defic Syndr. 2024 Jan 1;95(1S):e1-e4. doi: 10.1097/QAI.00000000000003344.
34. WHO. Global Programme on Tuberculosis & Lung Health. https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/populations-comorbidities/hiv?utm_source=chatgpt.com.
35. Wijaya D. Literature review on patient satisfaction in antiretroviral treatment services. J Kesehatan Komunitas Indones. 2023;3(1): 81-94. doi: 10.58545/jkki.v3i1.109.
36. Yilma TA, Beedemariam Gebretekle G, Gedif Fenta T. Patient satisfaction with HIV/AIDS services in health centers of East Shoa Zone, Oromia, Ethiopia: A cross-sectional study. Health Serv Insights. 2021 Apr 30;14:11786329211003106. doi: 10.1177/11786329211003106.

Rio Dimas Sugiarta¹, Wulan Rahmadhani¹, Arnika Dwi Asti¹, Pall Chamroen²

¹Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia

²Khana Center for Population Health Research, Phnom Penh, Cambodia

Якість лікарняних послуг та задоволеність пацієнтів, інфікованих ВІЛ/СНІДом: поперечне дослідження

Попит на медичні послуги зростає разом зі збільшенням випадків ВІЛ/СНІДу. Уряд продовжує контролювати випадки ВІЛ/СНІДу як шляхом профілактики, так і лікування. Державна політика дедалі більше покращує якість обслуговування пацієнтів з ВІЛ/СНІДом.

Мета роботи — визначити зв'язок між якістю послуг лікарні та задоволеністю пацієнтів з ВІЛ/СНІДом.

Матеріали та методи. Це спостережне дослідження проводилося за методом поперечного зрізу із залученням 682 респондентів, відібраних методом цілеспрямованої вибірки. Дослідження проводилося з лютого по грудень 2024 року. Первинні дані були зібрані шляхом безпосереднього інтерв'ю з респондентами за допомогою анкети. Оцінювання проводилося за п'ятьма вимірами моделі SERVQUAL, з коефіцієнтом надійності Кронбаха 0.889. Дані були проаналізовані з використанням критерію χ^2 -квадрат при $\alpha = 0.05$ та коефіцієнта Фі для визначення сили зв'язку.

Результати та обговорення. Результати статистичного тесту показали значення $p = 0.001$ ($p < 0.05$) для виміру надійності послуг та $p = 0.000$ ($p < 0.05$) для виміру оперативності. Також отримано значення $p = 0.001$ ($p < 0.05$) для виміру гарантій, 0.000 ($p < 0.05$) для виміру емпатії та 0.000 ($p < 0.05$) для виміру фізичного вигляду.

Висновки. На основі результатів аналізу встановлено значущий зв'язок між надійністю, оперативністю, гарантіями, емпатією, фізичним виглядом (матеріальністю) та задоволеністю пацієнтів з ВІЛ/СНІДом. Пацієнти, які відчують, що їх обслуговують оперативно, ставляться до них з гідністю, надають чітку інформацію та забезпечують належні умови, як правило, мають вищий рівень задоволеності. Отже, підвищення якості медичних послуг як у технічному, так і в гуманістичному аспектах є ключем до підвищення задоволеності пацієнтів з ВІЛ/СНІДом і зміцнення безперервності лікування та залученості до медичних послуг.

Ключові слова: якість, послуги, задоволеність, пацієнт, ВІЛ/СНІД.

Контактна інформація / Corresponding author

Wulan Rahmadhani, Departemen of Midwifery, Faculty of Science
<https://orcid.org/0000-0001-7290-3768>
 Bagal II, RT/RW 001/002 Banjarsari, Gombong, Kebumen, Central Java, Indonesia
 E-mail: wulanrahmadhani@unimugo.ac.id

Стаття надійшла до редакції / Received 17.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 22.05.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Rio Dimas Sugiarta, Wulan Rahmadhani, Arnika Dwi Asti, Pall Chamroen. Quality of Hospital Services and Satisfaction of Patients with HIV/AIDS Infection: A Cross-Sectional Study. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:80-86. doi: 10.30978/TB2025-3-80.
- Rio Dimas Sugiarta, Wulan Rahmadhani, Arnika Dwi Asti, Pall Chamroen. Quality of Hospital Services and Satisfaction of Patients with HIV/AIDS Infection: A Cross-Sectional Study. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:80-86. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-80>.



Г.В. Мостбауер

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Легенева гіпертензія, асоційована із системною склеродермією (огляд літератури)

Легенева гіпертензія (ЛГ) є однією з провідних причин захворюваності та смертності при системній склеродермії (ССД).

Мета роботи – провести аналіз сучасних літературних даних щодо епідеміології, механізмів розвитку, ризику, клінічних виявів, діагностики, лікування та прогнозу в пацієнтів із ССД та ЛГ різних груп.

Матеріали та методи. Проаналізовано опубліковані за останніх 15 років (2010–2025) статті з баз даних Scopus, MEDLINE, PubMed. Для остаточного аналізу відібрано 71 статтю, опубліковану англійською мовою.

Результати та обговорення. Легеневу гіпертензію діагностують у 7–31 % пацієнтів із ССД. При ССД може розвиватися ЛГ різних груп: легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини, ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів, ЛГ, асоційована із захворюваннями лівих відділів серця, ЛГ, асоційована із захворюванням легень, і хронічна тромбоемболічна ЛГ. Легенева артеріальна гіпертензія розвивається в 12,9–19,7 % пацієнтів. Незважаючи на таргетну терапію, вона залишається основною причиною смертності пацієнтів із ССД. Діагностика ЛГ може бути утруднена через гетерогенність клінічних виявів ССД і неспецифічну клінічну картину ЛГ на ранніх стадіях, що призводить до пізньої діагностики. Для своєчасної діагностики розроблені алгоритми скринінгу ЛАГ, зокрема алгоритми DETECT і ASIG, що дають змогу відібрати пацієнтів для катетеризації правих відділів серця.

Висновки. Легенева гіпертензія є тяжким виявом/ускладненням ССД, що асоціюється з несприятливим прогнозом і погіршенням якості життя пацієнтів. При ССД ЛГ є гетерогенним станом (ЛГ різних груп). Рання діагностика та лікування ЛГ поліпшують прогноз хворих. Пацієнтам із ССД рекомендований скринінг на наявність ЛАГ, оскільки раннє її виявлення дасть змогу зменшити гемодинамічні порушення та поліпшити виживаність.

Ключові слова

Легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, системна склеродермія.

Системна склеродермія (ССД) є рідкісним хронічним мультисистемним автоімунним захворюванням сполучної тканини, що прогресує [20, 28, 61, 67], що асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю [20], і має найвищий рівень летальності серед системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) [28]. Хоча поширеність ССД відносно низька, але тягар захворювання значний. За даними метааналізу 50 публікацій,

проведеного А. Bergamasco та співавт. [8], щорічна захворюваність на ССД становила 0,6–2,3 і 1,4–5,6 на 100 тис. населення в Європі та Північній Америці відповідно. Легенева гіпертензія (ЛГ) є одним із тяжких виявів/ускладнень ССД (ССД-ЛГ) і пов'язана зі значною захворюваністю та підвищеною смертністю [30]. Автори зазначають, що ССД є однією з найпоширеніших причин легеневі артеріальної гіпертензії (ЛАГ) [13], що є

тяжким виявом ССД [69] і провідною причиною захворюваності та смертності пацієнтів [6, 49, 52, 71]. У більшості хворих спостерігають виразні симптоми та порушення гемодинаміки на момент встановлення діагнозу, виживаність після розвитку ЛАГ погіршується, тому рання діагностика шляхом систематичного скринінгу безсимптомних пацієнтів із ССД сприятиме ранньому виявленню ЛАГ. Дані літератури свідчать про те, що рання діагностика та лікування ЛАГ у пацієнтів із ССД поліпшує клінічні результати [17, 68, 69].

Мета роботи — провести аналіз сучасних літературних даних щодо епідеміології, механізмів розвитку, ризику, клінічних виявів, діагностики, лікування та прогнозу пацієнтів із системною склеродермією та легеневою гіпертензією різних груп.

Матеріали та методи

Проведено аналіз опублікованих статей за останніх 15 років (2010–2025) у базах даних Scopus, MEDLINE, PubMed. Для пошуку використовували такі ключові слова, як «системна склеродермія», «легенева гіпертензія», «легенева артеріальна гіпертензія». В аналіз залучено рандомізовані контрольовані та клінічні дослідження, огляди літератури, систематичні огляди, метааналізи й описи клінічних випадків. Для остаточного аналізу відібрано 71 статтю, опубліковану англійською мовою.

Результати та обговорення

Епідеміологія та групи легеневої гіпертензії при системній склеродермії

Легенева гіпертензія є частим і тяжким виявом/ускладненням ССД [20, 43], пов'язаним зі значною захворюваністю та підвищеною смерт-

ністю [30]. Як зазначили M. Boutel та співавт., прекапілярна ЛГ є тяжким виявом ССД та однією з основних причин захворюваності й смертності, корелює із несприятливим прогнозом і низькою якістю життя пацієнтів [9].

При ССД ЛГ є гетерогенним станом. Кілька груп ЛГ можуть бути асоційовані із ССД [30, 43] через клінічні фенотипи ССД, багатфакторні причини та різні механізми розвитку ЛГ [3, 43, 70], що особливо ускладнює діагностику та лікування [70]. При ССД може розвиватися ЛГ різних груп (групи ЛГ вказано відповідно до клінічної класифікації ЛГ [33]):

- *Група 1.* ЛАГ:

- 1.4.1. ЛАГ, асоційована із СЗСТ (СЗСТ-ЛАГ) [1, 17, 20, 30, 42];
- 1.5. ЛАГ із ознаками ураження вен/капілярів [3, 20, 30, 43].

- *Група 2.* ЛГ, асоційована із захворюваннями лівих відділів серця (ЛГ-ЛВС) [3, 20, 30, 43, 53].

- *Група 3.* ЛГ, асоційована із захворюванням легень та/або гіпоксією: 3.2 Рестриктивні захворювання легень [2, 20, 30, 43, 53].

- *Група 4.* ЛГ, асоційована з обструкцією легеневої артерії:

- 4.1. Хронічна тромбоемболічна ЛГ [3].

Установлено, що ССД є причиною 75 % випадків ЛГ, асоційованої із СЗСТ [11]. За даними літератури, ЛГ діагностують у 7–31 % пацієнтів із ССД (табл. 1) [4, 17, 19, 46, 51, 53], але за даними дослідження А.М. Hoffmann-Vold та співавт. [31], ЛГ виявлено в 40,4 % випадків, з них ЛАГ — у 19,3 %, ЛГ при інтерстиціальних захворюваннях легень (ІЗЛ) — у 12,4 %, посткапілярну ЛГ — у 8,7 %. D. Launay та співавт. [43] зазначають, що ЛГ-ЛВС розвивається у пацієнтів із ССД, зокрема

Таблиця 1. Поширеність легеневої гіпертензії при системній склеродермії

Автори, рік публікації	Країна, тип дослідження	Кількість пацієнтів	Дефініції ЛГ: ЛАТсер., мм рт. ст.	ЛГ, %	ЛАГ, %	ЛГ-ЛВС, %	ЛГ, асоційована із захворюваннями легень, %
J. Avouac, et al. 2010 [4]	Франція, Італія. Багатоцентрове дослідження	1165	> 25	7	3,6	1,5	1,9 (ЛГ-ІЗЛ)
J.G. Coghlan, et al. 2014 [17]	Крос-секційне міжнародне дослідження DETECT (62 центри Північної Америки, Європи та Азії)	466	≥ 25	31	19	6	6
K. Morrisroe, et al. 2017 [51]	Австралія. Поздовжнє когортне дослідження	1636	—	14,2	11,9	7,8	2,2 (ЛГ-ІЗЛ)
K. Niklas, et al. 2018 [53]	Польща. Обсерваційне дослідження	83	≥ 25	11,6	2,9	1,5	4,3
J.G. Coghlan, et al. 2018 [19]	Багатоцентрове когортне дослідження	96	≥ 25	25,3	7	7	11,3
C.A. Mecoli, et al. 2020 [46]	США. Проспективне когортне дослідження	300	> 20	15	—	—	5 (ЛГ-ІЗЛ)

Примітка. ЛАТсер. — середній легеневий артеріальний тиск.

унаслідок ураження міокарда з розвитком його фіброзу, що призводить до діастолічної чи систолічної дисфункції лівого шлуночка.

У багатоцентровому дослідженні ЛГ, асоційовану з венооклюзивною хворобою легень, діагностували в 0,2 % пацієнтів із ССД. Окрім того, виявлено пацієнтів із високим ризиком, які потребували ретельного спостереження та визначено чинники ризику ЛГ, такі як похилий вік, більша тривалість захворювання та обмежена ССД [4].

За даними проспективного перехресного дослідження, у 29 % пацієнтів із ССД спостерігали маніфестну ЛГ, підтвержену катетеризацію правих відділів серця (КПС) (5,3 % мали ЛГ-ЛВС, 3,9 % – ЛГ, асоційовану із захворюваннями легень, 19,7 % – ССД-ЛАГ). Пацієнти в групі ЛГ були значно старші ($p < 0,001$), з пізніше встановленим діагнозом ССД і мали вищий бал за модифікованою шкалою оцінки шкіри за Роднаном. Також пацієнти з ЛГ мали вищий функціональний клас (ФК) ЛГ за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), значно гірші результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (Т6ХХ), вищу оцінку задишки за G. Borg та рівень N-кінцевого пропептиду натрій-уретичного гормону В-типу (NT-proBNP), ніж пацієнти без ЛГ. У пацієнтів із ЛГ зареєстрували значно більшу площу правого передсердя (ПП), правого шлуночка (ПШ) і товщину вільної стінки ПШ та меншу систолічну екскурсію трикуспідального кільця (TAPSE) порівняно з пацієнтами без ЛГ [52].

Легенева артеріальна гіпертензія

Як зазначено вище, ЛАГ є частим і тяжким виявом/ускладненням ССД [17, 44, 61, 69] та провідною причиною смерті пацієнтів із ССД [17, 39, 47, 61]. За даними досліджень, ССД є основною причиною розвитку СЗСТ-ЛАГ в Європі та США [4, 17]. D.Ü. Cansu та співавт. [11] зазначили, що СЗСТ-ЛАГ у західних країнах є другою за поширеністю формою ЛАГ після ідіопатичної ЛАГ.

Згідно з результатами рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) на частку пацієнтів із ССД-ЛАГ припадало 63 % у популяції СЗСТ-ЛАГ [18]. Останню частіше діагностують у жінок (співвідношення жінки/чоловіки – 4 : 1), вік на момент встановлення діагнозу частіше становить ≥ 60 років [17, 42]. За даними досліджень, поширеність ЛАГ становила 2,9–19,7 % (табл. 2) [5, 31, 52, 56], захворюваність – 0,68–6,11 на 100 пацієнто-років (табл. 3) [19, 40, 57, 62]. За даними дослідження, проведеного в Австралії, у пацієнтів із ІЗЛ ЛАГ діагностували

в 20,6 % випадків, в осіб без ІЗЛ – у 10,6 % ($p < 0,001$) [50].

За даними РКД, у групі первинного аналізу ($n = 500$) 187 пацієнтів із СЗСТ мали ЛАГ, з них у 118 виявлена ССД-ЛАГ [18]. Згідно з результатами дослідження J.G. Coghlan та співавт. [17] у 64 % випадків ЛАГ була нетяжкою (I/II ФК за ВООЗ), пацієнти мали помірно підвищений ЛАТсер., легеневий судинний опір (ЛСО) і збережений середній серцевий індекс. Однак порівняно з пацієнтами без ЛГ хворі на ЛАГ були старші, переважно чоловіки, мали вищий ФК за ВООЗ, у них частіше спостерігали обмежену ССД, позитивні антицентромерні антитіла (АСА), телеангіоектазії в анамнезі, гірший DLCO, вищий рівень уратів у сироватці крові та NT-proBNP, дилатацію ПШ, відхилення електричної осі серця праворуч на електрокардіограмі (ЕКГ), більшу площу ПП і ПШ та вищу швидкість трикуспідальної регургітації.

Патогенез

У патогенезі ЛАГ відіграє роль зменшення судинного русла легеневої артерії. За своєю суттю ЛГ при ССД є облітерувальною васкулопатією гілок легеневої артерії малого та середнього калібру [13]. Легенева артеріальна гіпертензія характеризується клітинною проліферацією та ремодельованням гілок легеневої артерії малого діаметра [34, 70]. Розвиток фіброзу при ССД є результатом взаємодії імунних медіаторів та чинників росту з реактивними тканинними фібробластами, що призводить до збільшення відкладення позаклітинного матриксу [28]. Багато інших місцевих і системних механізмів беруть участь у зміні гемодинаміки [13], що призводить до підвищення ЛСО [13, 70], а отже, післянавантаження на ПШ [13] та розвитку його недостатності [70]. Окрім того, дисбаланс вазоактивних медіаторів, які впливають на русло легеневої артерії, є компонентами патофізіології ССД-ЛАГ. Як відомо, одним із аспектів патогенезу ССД є пошкодження ендотелію із розвитком ендотеліальної дисфункції, що разом із дефектами ендотеліальних клітин-попередників призводить до дефектного ангиогенезу та васкулогенезу. Трансформація ендотеліальних клітин у мезенхімальні є ще одним чинником патогенезу, що спричиняє розвиток фіброзу при ССД [54]. Унаслідок ендотеліальної дисфункції порушується синтез вазоактивних медіаторів, підвищується продукція вазоконстрикторів і медіаторів проліферації, що впливають на тонус судин і призводять до ремодельовання судин [70]. Установлено, що в розвитку ЛАГ відіграють роль зміна рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1), оксиду азоту,

Таблиця 2. Поширеність легеневої артеріальної гіпертензії при системній склеродермії

Автори, рік публікації	Країна, тип дослідження	Кількість пацієнтів	Жінки, %	Середній вік, роки	Дефініції ЛАГ: ЛАТсер., мм рт. ст./ТЗЛА, мм рт. ст.	Поширеність ЛАГ, %
J.G. Coghlan, et al., 2014 [17]	Крос-секційне, міжнародне дослідження DETECT	466 (група з ЛАГ)	74,4	61,1 ± 9,8 (група з ЛАГ)	≥ 25/≤ 15	19
C. Nagel, et al., 2015 [52]	Німеччина, Італія. Проспективне перехресне дослідження	76	84,0	58 ± 14	≥ 25/—	19,7
Y. Allanore, et al., 2016 [1]	Франція, Італія, Угорщина, Німеччина. Багатоцентрове проспективне когортне дослідження	523	61,8	54 ± 13	≥ 25/≤ 15	3,8
K. Morrisroe, et al., 2016 [49]	Австралія. Багатоцентрове когортне дослідження	1579 (пацієнти із ССД-ЛАГ)	84,9	62,3 ± 10,5 (пацієнти із ССД-ЛАГ)	> 25/< 15	8,4
D. Dumitrescu, et al., 2017 [25]	Німеччина, Австрія. Багатоцентрове дослідження	173	86,0	67 ± 9 (пацієнти із ССД-ЛАГ)	≥ 25/≤ 15	27,8
K. Morrisroe, et al., 2017 [51]	Австралія. Поздовжнє когортне дослідження	1636	86,1	57,2 ± 12,8	—	11,9
BE. Joven, et al., 2018 [37]	Іспанія. Обсерваційне дослідження	321	89,0	49 ± 16	>25/<15	11,8
K. Niklas, et al., 2018 [53]	Польща. Обсерваційне дослідження	69	88,4	56,6 ± 13,1	≥ 25/≤ 15	2,9
A.M. Hoffmann-Vold, et al., 2018 [31]	Норвегія. Проспективне когортне дослідження	161	78,8	61 ± 11,8	≥ 25/< 15	19,3
JG. Coghlan, et al., 2018 [19]	Багатоцентрове дослідження	96	84,4	56,2 ± 12,0	≥ 25/< 15	7
T. Semalulu, et al., 2020 [62]	Канада. Багатоцентрове дослідження випадок–контроль	925	87,5	58,6 ± 11,7	≥ 25/≤ 15	4
M. Rubio-Rivas, et al., 2021 [59]	Метааналіз 24 досліджень	9804	—	—	> 25/< 15	6,4

Примітка. ТЗЛА — тиск заклинювання в легеневій артерії.

Таблиця 3. Захворюваність на легеневу артеріальну гіпертензію при системній склеродермії

Автори, рік публікації	Країна, тип дослідження	Кількість пацієнтів, n; жінки, %	Жінки, %	Середній вік, роки	Захворюваність на ЛАГ
G. Kovacs, et al., 2017 [40]	Австрія. Проспективне когортне дослідження	58	89,7	46,7 ± 11,3	0,75 на 100 людино-років
J.G. Coghlan, et al., 2018 [19]	Англія, Італія, Німеччина, Швейцарія. Багатоцентрове дослідження	96	84,4	56,2 ± 12,0	6,11 на 100 людино-років (95 % ДІ 3,67–9,5)
T. Semalulu, et al., 2020 [62]	Канада. Багатоцентрове дослідження випадок–контроль	925	87,5	58,6 ± 11,7	0,68 на 100 людино-років
M. Pestaña-Fernández, et al., 2021 [55]	Іспанія. Ретроспективне когортне дослідження	1817	89,0	46,5 ± 16,1 (пацієнти з лікуванням ЛАГ); 49,9 ± 15,6 (пацієнти без лікування ЛАГ)	7,7 на 1000 людино-років (пацієнти з лікуванням ЛАГ); 7,8 на 1000 людино-років (пацієнти без лікування ЛАГ)
M. Rubio-Rivas, et al., 2021 [59]	Метааналіз 24 досліджень	9804	—	—	18,2 на 1000 людино-років

простацикліну та передача сигналів, опосередкована антипроліферативним рецептором кісткового морфогенетичного білка типу II (BMPRII) [14, 34, 70]. Ендотелін-1 є ендогенним пептидом, що виробляється ендотеліальними клітинами та є одним із найпотужніших вазоконстрикторів і мітогеном гладеньком'язових клітин [70]. Оксид азоту — сильний вазодилататор, а також інгібітор активації тромбоцитів і проліферації гладеньком'язових клітин судин [14]. Простациклін спричиняє вазодилатацію, пригнічення агрегації тромбоцитів і зворотне ремоделювання судин [7]. Для ССД характерний протромботичний стан [54].

Як зазначили D.Ü. Cansu та співавт. [11], хоча, як і при ідіопатичній ЛАГ, патогенез ЛГ, асоційованої із СЗСТ, пов'язаний зі збільшенням рівня вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну-1, і зменшенням вмісту вазодилататорів, таких як простациклін і оксид азоту, запалення та автоімунні механізми також відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ЛГ, що є причиною залучення більше ніж одного механізму в розвиток ЛГ, пов'язаної із СЗСТ. Хоча активація імунної системи давно визнана, механізми, відповідальні за ініціацію автоімунітету, і роль імунних ефекторних шляхів у патогенезі ССД не повністю зрозумілі [28].

Клінічні вияви легеневої гіпертензії

Системна склеродермія характеризується значною клінічною гетерогенністю, варіабельним перебігом захворювання, різним ступенем і тяжкістю ураження шкіри та внутрішніх органів. При цьому багатофакторному захворюванні взаємодія кількох патогенетичних механізмів, пов'язаних із запаленням, васкулопатією та фіброзом, призводить до пошкодження різних органів і систем [28].

До ранніх симптомів ЛГ відносять: задишку при фізичному навантаженні (згідно з ФК за ВООЗ), втомлюваність і швидке виснаження, бендопное, серцебиття, кровохаркання, здуття живота та нудоту, спричинені фізичним навантаженням, збільшення маси тіла внаслідок затримки рідини, синкопе (під час або після фізичного навантаження). Пізніми симптомами ЛГ є: біль у грудній клітці під час фізичного навантаження (динамічне здавлення лівої коронарної артерії), дисфонія (здавлення лівого поворотного гортанного нерва, кардіовокальний синдром або синдром Ортнера), задишка, хрипи, кашель, інфекції нижніх дихальних шляхів, ателектаз легень (здавлення бронхів). До фізикальних ознак ЛГ відносять: ціаноз (периферичний, центральний чи змішаний), акцент II тону над легеневою артерією, правошлуночковий III тон, систолічний

шум трикуспідальної регургітації, діастолічний шум відносної недостатності клапана легеневої артерії [33].

Чинники ризику легеневої гіпертензії та предиктори легеневої артеріальної гіпертензії

З огляду на несприятливий прогноз при ССД-ЛАГ рання діагностика та відповідна терапія є ключовими чинниками для поліпшення виживаності пацієнтів. Виявлення чинників ризику ЛГ може допомогти клініцистам належним чином класифікувати пацієнтів і проводити спостереження за групами ризику. Кілька клінічних характеристик і серологічних маркерів були запропоновані як чинники ризику, асоційовані з розвитком ССД-ЛАГ [61]: клінічні та демографічні чинники (задишка, тривалість захворювання, сухий синдром, наявність дигітальних виразок, літній вік і чоловіча стать), результати додаткових методів обстеження (наприклад, позитивний профіль АСА, низька дифузійна здатність легень переносити монооксид вуглецю (diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO), висока величина співвідношення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ)/DLCO або підвищений рівень NT-proBNP) [1, 4, 26, 49, 62].

За результатами дослідження, чоловіча стать була предиктором розвитку ЛГ (відношення шансів (ВШ) — 2,66, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,32–5,36; $p = 0,006$) та серцевої недостатності (ВШ — 2,22; 95 % ДІ: 1,06–4,63; $p = 0,035$) [26]. За даними багатофакторного регресійного аналізу АСА (ВШ — 1,6; 95 % ДІ: 1,1–2,5), стриктури стравоходу (ВШ — 2,0; 95 % ДІ: 1,2–3,3), кальциноз (ВШ — 1,9; 95 % ДІ: 1,2–2,9), сухий синдром (ВШ — 1,6; 95 % ДІ: 1,1–2,5), помірне ІЗЛ (ВШ — 2,3; 95 % ДІ: 1,5–3,7) і дигітальні виразки (ВШ — 1,6; 95 % ДІ: 1,0–2,4) були прогностичними ознаками ЛАГ. При аналізі за підтипом ССД наявність кальцинозу (ВШ — 2,2; 95 % ДІ: 1,4–3,7), сухий синдром (ВШ — 2,6; 95 % ДІ: 1,5–4,6), помірне ІЗЛ (ВШ — 2,3; 95 % ДІ: 1,4–3,8) і дигітальні виразки (ВШ — 1,9; 95 % ДІ: 1,2–3,7) були прогностичними ознаками ЛАГ при обмеженій ССД, а стриктури стравоходу (ВШ — 4,4; 95 % ДІ: 1,9–10,5), помірне ІЗЛ (ВШ — 2,8; 95 % ДІ: 1,2–6,8) і АСА (ВШ — 5,2; 95 % ДІ: 1,8–14,8) — при дифузійній ССД. Як видно з отриманих даних, клініко-серологічні чинники ризику ЛАГ відрізняються залежно від підтипу ССД, але при обох підтипах помірне ІЗЛ асоціюється з ЛАГ. Ця модель визначає підгрупу пацієнтів зі значно вищим ризиком розвитку ЛАГ, які мають проходити скринінг [49].

Дані M. de Pinto та співавт. [22] продемонстрували прогностичну роль співвідношення TAPSE/

СЛАТ (систолический тиск у легеневій артерії) для смертності та серцево-судинних подій у пацієнтів із ССД-ЛАГ. За час спостереження, що становив у середньому 39,2 міс, 60,1 % пацієнтів перенесли принаймні одну серцево-судинну подію, а 62 % померли. Основними причинами смерті були ЛГ (39,4 %) та інші серцево-судинні події (39,4 %). Пацієнти із ЛГ-ІЗЛ мали нижчі показники виживаності порівняно із ССД-ЛАГ ($(55,3 \pm 31,2)$ і $(25,0 \pm 19,0)$ міс відповідно; $p = 0,05$). За даними багатофакторного аналізу, співвідношення TAPSE/СЛАТ $< 0,32$ мм/мм рт. ст., чоловіча стать і наявність тяжкого ІЗЛ були визначені як незалежні предиктори смертності та серцево-судинних подій. За результатами дослідження T. Semalulu та співавт. [62], незалежними предикторами ЛАГ були задишка, DLCO та рівень NT-proBNP, що підтверджено результатами когортного дослідження, згідно з яким висока концентрація NT-pro-BNP у сироватці крові та низький DLCO були незалежними предикторами розвитку ЛАГ [1]. Інші дослідники зазначають, що NT-proBNP є корисним маркером ЛАГ, рівень якого часто використовують у поєднанні з іншими дослідженнями для відбору пацієнтів для КПС [71]. Окрім виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком ЛАГ, проста модель прогнозування (симптоми, DLCO та NT-proBNP) дає змогу виявити пацієнтів із дуже низькою ймовірністю ЛАГ, які потенційно можуть уникнути подальшого специфічного тестування на ЛГ [62].

У багатоцентровому перехресному дослідженні типу випадок—контроль встановлено за даними відеокапіляроскопії нігтьової складки, що характерні зміни периферичної мікроциркуляції при ССД (редукція капілярів і морфологічні аномалії) є більш серйозними та виразними в пацієнтів із ССД-ЛАГ. Клінічна модель, що містить змінні відеокапіляроскопії нігтьової складки, може спрогнозувати розвиток ЛАГ. Дослідниками продемонстровано, що пацієнти із ССД-ЛАГ мали вищу частоту пізнього патерну, неспецифічних аномалій, меншу щільність капілярів, більші аваскулярні ділянки (усі $p < 0,01$). Також виявлено кореляцію між ЛАТсер. і аваскулярними ділянками ($p < 0,01$), щільністю капілярів ($p < 0,01$) та неспецифічними аномаліями ($p < 0,01$) [21]. Ці результати підтверджені даними метааналізу двох досліджень, згідно з якими ССД-ЛАГ асоційована з втратою капілярів, що підсилюється, і прогресуванням до тяжкого (активного/пізнього) патерну нігтьової складки за даними відеокапіляроскопії (відношення ризиків (ВР) — 5,12; 95 % ДІ: 1,23—21,27). У 3 перехресних дослідженнях продемонстровано, що ССД-ЛАГ обернено пов'язана зі щільністю капі-

лярів і асоційовалася з наявністю тяжкого патерну нігтьової складки за даними відеокапіляроскопії [63]. За даними метааналізу 7 досліджень, пацієнти із ССД-ЛАГ мали гірші результати капіляроскопії нігтьової складки порівняно з пацієнтами із ССД без ЛАГ. Щільність капілярів була незначно знижена в групі ССД-ЛАГ (середня зважена різниця (СЗР) — $-1,0$; 95 % ДІ: $-2-0,0$; $I^2 = 86$ %). Цей ефект підсилювався після підтвердження діагнозу ЛАГ за даними КПС (СЗР — $-1,2$; 95 % ДІ: $-2,3-0,1$; $I^2 = 85$ %). Збільшення ширини капілярної петлі спостерігали в пацієнтів із ССД-ЛАГ порівняно з пацієнтами із ССД без ЛАГ (СЗР — $10,9$; 95 % ДІ: $2,5-19,4$; $I^2 = 78$ %). Окрім того, пацієнти із ССД-ЛАГ мали в 7,3 рази вищу ймовірність патерну активної або пізньої склеродермії (95 % ДІ: $3,0-18,0$; $I^2 = 4$ %) [47].

Кілька потенційних біомаркерів ЛГ вивчали при ССД, з них деякі доступні в клінічній практиці. Одним із таких біомаркерів є збільшення рівня С-реактивного білка, що асоційований з підвищеним ризиком фіброзу, що прогресує, ЛГ і смертності. При ССД NT-proBNP, високочутливий серцевий тропонін Т і С-реактивний білок мали незалежне прогностичне значення щодо смерті та ЛГ [36]. За даними дослідження, вміст натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) і NT-proBNP у сироватці крові часто підвищені в пацієнтів із ССД із ранньою ЛАГ. За даними систематичного огляду та метааналізу 9 досліджень встановлено, що визначення рівня BNP і NT-proBNP у сироватці крові має певну діагностичну цінність при ЛАГ у пацієнтів із ССД завдяки кращій специфічності та помірній чутливості. Проте їхня цінність при клінічному застосуванні неоптимальна та не може бути самостійним діагностичним інструментом для прийняття рішень щодо ССД-ЛАГ [71]. Згідно з результатами багатоцентрового проспективного когортного дослідження, рівень NT-proBNP був незалежним предиктором 3-річної смертності в пацієнтів із ССД при проведенні мультиваріантного аналізу ($p = 0,046$). Порогове значення NT-proBNP 125 нг/л було надійним і незалежним предиктором 3-річної смертності з чутливістю $78,1$ % та негативним прогностичним значенням $97,6$ % ($p = 0,006$). На підставі цих результатів дослідники рекомендують проводити регулярну оцінку рівня NT-proBNP у стабільних пацієнтів із ССД [1].

E.R. Volkman та співавт. виявили кореляцію ЛАГ із наявністю автоантитіл, асоційованих із ССД (АСА й антитіла до рибонуклеопротеїну Th/To (anti-Th/To) при обмеженій ССД і антитілами до фібриларину (anti-U3 ribonucleoprotein) при дифузній ССД) [67]. За даними

дослідження типу випадок—контроль, встановлено високу частоту розвитку ЛГ та підвищений ризик її розвитку в пацієнтів із наявністю anti-Th/To. Такі пацієнти мали вищий рівень ЛГ ($p < 0,0001$) і частіше страждали на ІЗЛ ($p = 0,05$) порівняно з пацієнтами з відсутністю anti-Th/To. Після клінічного спостереження, яке тривало в середньому 6,1 року, у 38 % пацієнтів із позитивними anti-Th/To розвинулася ЛГ порівняно з 15 % пацієнтів із відсутністю anti-Th/To ($p < 0,0001$). Частота ЛАГ за ВООЗ (група 1) становила 23 % у пацієнтів із наявністю anti-Th/To порівняно з 9 % у групі контролю ($p < 0,0001$). Після коригування за віком і статтю наявність anti-Th/To асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ЛГ (ВР — 3,3; 95 % ДІ: 2,3–4,9) через 10 років після першого відвідування центру склеродермії. Автори зазначають, що в пацієнтів з обмеженим ураженням шкіри слід виконати обстеження на наявність anti-Th/To, і при їхньому виявленні проводити ретельний моніторинг ЛГ [64].

За даними іншого дослідження, у 15 % пацієнтів із ССД розвинулася ЛГ за час спостереження, що тривало 5 років. Дослідники вивчали зв'язок біомаркерів ангіогенезу з ризиком розвитку ЛГ та ішемічних уражень пальців. Встановлено, що рівні таких біомаркерів значуще пов'язані з розвитком ЛГ: фактора росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor) (ВР — 1,99; 95 % ДІ: 1,24–3,17), розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (soluble Flt-1) (ВР — 3,04; 95 % ДІ: 1,29–7,14), плацентарного фактора росту (placental growth factor) (ВР — 2,74; 95 % ДІ: 1,32–5,69). Автори зазначають, що молекули, задіяні в ангіогенезі, відображують васкулярні порушення, тому підвищення рівня цих біомаркерів при першому контакті може вказувати на пацієнтів, які мають ризик розвитку ЛГ [46].

Стратифікація ризику пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) і Європейського респіраторного товариства (ЄРТ) 2022 р. для стратифікації ризику пацієнтів із ЛАГ рекомендовано використовувати трьохрівневу модель оцінювання ризику (низький, проміжний або високий ризик смертності впродовж року), в якій пацієнти із групи високого ризику мають > 20 % ризику смерті впродовж року) з урахуванням усіх наявних даних, зокрема гемодинаміки. Для стратифікації ризику під час подальшого спостереження рекомендовано використовувати чотирирівневу модель (низький, проміжний-низький, проміжний-високий і дуже високий

ризик), що ґрунтується на ФК за ВООЗ, результатах Т6ХХ і рівні BNP/NT-proBNP з урахуванням додаткових змінних за потреби [33].

Скринінг і діагностика легеневої гіпертензії

Діагностика ССД-ЛАГ може бути складною через неспецифічні клінічні вияви, що може призвести до пізньої діагностики [61]. Незважаючи на появу нових методів лікування та поліпшення результатів у пацієнтів із ССД-ЛАГ, остання впливає на якість та тривалість життя, тому стратегії поліпшення результатів зосереджені на ранній діагностиці та підходах до лікування, метою яких є переведення пацієнтів із ССД-ЛАГ у категорію низького ризику смертності впродовж 1 року [45].

Висока поширеність, неспецифічні ранні симптоми ЛАГ, складнощі встановлення діагнозу разом з доведеною перевагою ранньої діагностики та терапії обґрунтовують необхідність скринінгу ЛГ/ЛАГ у пацієнтів із ССД. Ревматологам слід пам'ятати про ймовірність ЛГ/ЛАГ для своєчасного та належного скринінгу пацієнтів із ССД на предмет ускладнень, що загрожують життю пацієнта [61]. З огляду на те, рання діагностика та лікування ССД-ЛАГ складні, таких пацієнтів необхідно скеровувати до експертного центру ЛАГ [44], оскільки зменшення часу до встановлення діагнозу має вирішальне значення при всіх формах ЛАГ, зокрема ССД-ЛАГ, щоб якомога раніше розпочати лікування та поліпшити клінічні результати [38].

Згідно з рекомендаціями ЄТК/ЄРТ (2022) ЛГ визначають як ЛАТсер. > 20 мм рт. ст. у стані спокою за даними КПС. У пацієнтів із ССД рекомендована щорічна оцінка ризику ЛАГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У дорослих пацієнтів із тривалістю захворювання понад 3 роки, ФЖЄЛ ≥ 40 % і DLCO < 60 % рекомендований алгоритм DETECT для виявлення безсимптомних пацієнтів із ЛАГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У пацієнтів із ССД, в яких зберігається задишка нез'ясованої етіології після неінвазивної оцінки, рекомендована КПС для заперечення ЛАГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Ризик ЛАГ слід розглядати на підставі оцінки задишки в поєднанні з ехокардіографією (ЕхоКГ) або легеневиими функціональними тестами та вимірюванням рівня BNP/NT-proBNP (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). У симптомних пацієнтів із ССД можна розглянути проведення стрес-ЕхоКГ, кардіопульмональний навантажувальний тест (КПНТ) і/або магнітно-резонансну томографію серця при прийнятті рішення щодо КПС (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C) [33].

Для скринінгу ЛГ застосовують визначення рівня BNP чи NT-proBNP, ЕКГ, ЕхоКГ (насамперед для оцінки СТЛА в спокої) [17, 45, 52], КПНТ, легеневі функціональні тести [25, 60]. D. Dumitrescu та співавт. [25] показали, що КПРТ є безпечним і цінним методом неінвазивного виявлення ССД-ЛАГ та виявили, що параметри КПНТ корелювали з легеневою гемодинамікою. Кілька показників показали високу чутливість і специфічність для виявлення ЛАГ, але пікове споживання кисню (peak VO_2) мало найвищу діагностичну точність (чутливість — 87,5 %, специфічність — 74,8 % при пороговому рівні 13,8 мл/(хв · кг)). Нормальне peak VO_2 , імовірно, заперечує ССД-ЛАГ. Крім того, КПРТ може допомогти виявити пацієнтів із ССД із низьким ризиком розвитку ЛАГ і таким чином уникнути недоцільної КПС.

Однак діагностична точність лише ЕхоКГ або інших тестів щодо виявлення ЛАГ є неоптимальною [17]. Як зазначають J. Weatherald та співавт., скринінг може передбачати виконання ЕхоКГ, але при застосуванні цього методу дослідження можна пропустити деяких пацієнтів через неоптимальну візуалізацію [69]. За даними дослідження, чутливість ЕхоКГ в спокої становила 72,7 % (95 % ДІ: 0,52–0,88), специфічність — 88,2 % (95 % ДІ: 0,78–0,95), чутливість стрес-доплер-ЕхоКГ — 95,2 % (95 % ДІ: 0,81–1,0), але специфічність — 84,9 % (95 % ДІ: 0,74–0,93). Автори зазначають, що зниження специфічності було частково спричинене супутньою патологією лівих відділів серця. Дані цього проспективного перехресного дослідження показали, що використання стрес-доплер-ЕхоКГ поліпшує чутливість щодо виявлення маніфестної ЛГ [52].

Згідно з настановами ЄТК/ЄРТ (2022) для діагностики ЛГ, окрім клінічних, рекомендовані залежно від групи ЛГ такі дослідження: аналіз крові, імунологічні тести, ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, легеневі функціональні тести, дослідження газів в артеріальній крові, ЕхоКГ (підвищення СЛАТ, дилатація ПП/ПШ, ознаки патології лівих відділів серця), сцинтиграфія легень, комп'ютерна томографія грудної клітки, цифрова субтракційна ангіографія, магнітно-резонансна томографія серця, КПНТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, КПС. Спеціалісти зазначають, що при обстеженні пацієнтів із підозрою на ЛГ важливо провести належне діагностичне обстеження та визначити групу ЛГ, оскільки терапевтичні стратегії для цих груп принципово відрізняються [33].

Золотим стандартом діагностики ЛГ є КПС [52]. Через інвазивний характер КПС розроблені

алгоритми, які допомагають відібрати пацієнтів для цієї процедури, зокрема алгоритми DETECT та ASIG [17, 29, 65]. Мультиmodalний підхід є виправданим для скринінгу пацієнтів із ССД для виявлення ЛАГ [33]. Такі комбіновані підходи до скринінгу ЛГ мають вищу діагностичну точність порівняно з використанням окремо ЕхоКГ, NT-proBNP або легеневих функціональних тестів і можуть запобігти недоцільній КПС [29].

Алгоритм DETECT скринінгу ЛАГ у пацієнтів із ССД має 2 кроки. Крок 1 (чутливість — 97 %) визначає доцільність направлення на ЕхоКГ на підставі оцінки 6 показників: співвідношення відсотка від прогнозованих ФЖЄЛ і DLCO, наявність телеангіектазій на момент обстеження чи в анамнезі, рівень у сироватці крові АСА, NT-proBNP і уратів, відхилення електричної осі праворуч на ЕКГ. Якщо загальна кількість балів ризику перевищує 300, то рекомендовано проведення ЕхоКГ. Крок 2 (специфічність — 35 %): загальна кількість балів ризику разом із двома ЕхоКГ-показниками (площа ПП і швидкість потоку регургітації на трикуспідальному клапані) визначають необхідність направлення на КПС. Згідно з алгоритмом DETECT проведення КПС було рекомендовано 62 % пацієнтам. Таким чином, алгоритм DETECT для виявлення ЛАГ при ССД, що ґрунтується на доказах, є чутливим неінвазивним інструментом, який мінімізує кількість пропущених діагнозів, визначає легший перебіг захворювання. Алгоритм DETECT показав, що двоетапний алгоритм (дані ЕКГ та ЕхоКГ і лабораторні біомаркери) для відбору пацієнтів для КПС був чутливішим, ніж лише доплер-ЕхоКГ, щодо виявлення ССД-ЛАГ. Також продемонстровано, що швидкість трикуспідальної регургітації та площа ПП є двома ключовими параметрами трансторакальної ЕхоКГ для відбору пацієнтів для КПС [17]. Автори зазначають, що за останніми критеріями діагностика ЛАГ у пацієнтів із ССД зросла в 1,8 разу, а мультиmodalний/алгоритмічний підхід є найкращим варіантом виявлення ЛАГ [27].

Лікування легеневої гіпертензії

Лікування ССД проводять відповідно до оновлених рекомендацій European League against Rheumatism (EULAR) 2023 р. [23]. Для визначення тактики лікування важливо встановити, який механізм є провідним у розвитку ЛГ [11, 42]. Вести пацієнтів із ССД-ЛАГ має мультидисциплінарна команда, до складу якої входять зокрема спеціаліст із ЛАГ та ревматолог, для оптимізації терапії [20]. Як зазначено в настанові ЄТК/ЄРТ (2022), при ССД-ЛАГ рекомендовано лікування основного захворювання відпо-

відно до поточних настанов (I клас рекомендацій, рівень рекомендацій A), а препарати для лікування ССД-ЛАГ слід призначати згідно з таким самим алгоритмом лікування, як і при ідіопатичній ЛАГ (I клас рекомендацій, рівень рекомендацій C) [33].

Згідно з рекомендаціями EULAR 2023 р. як лікування першої лінії ССД-ЛАГ слід розглянути комбінацію інгібіторів фосфодіестерази-5 і антагоністів рецепторів ендотеліну, а внутрішньовенне введення епопростенолу — при лікуванні пацієнтів із ЛАГ, що прогресує (III і IV ФК). Також слід розглянути інші аналоги або агоністи простагліну та ріоцигуат. Не рекомендовано використовувати антикоагулянти (варфарин) у терапії ССД-ЛАГ [23]. Рекомендації щодо призначення комбінованої терапії (інгібітора фосфодіестерази-5 та антагоніста рецепторів ендотеліну) ґрунтуються на даних *post-hoc* аналізів РКД AMBITION [18, 41]. У дослідженні AMBITION при аналізі підгрупи ССД-ЛАГ виявлено, що початкова комбінована терапія (комбінація амбризентану й тадалафілу) знизила ризик клінічної невдачі (перший випадок смерті, госпіталізація через погіршення ЛАГ, прогресування захворювання або незадовільна тривала клінічна відповідь) порівняно з монотерапією в усіх підгрупах: СЗСТ-ЛАГ (ВР — 0,43; 95 % ДІ: 0,24–0,77) і ССД-ЛАГ (ВР — 0,44; 95 % ДІ: 0,22–0,89 [18]. М. Kuwana та співавт. [41] показали, що ризик клінічної невдачі був на 53,7 % нижчим у підгрупі ССД-ЛАГ, яка отримувала комбіноване лікування, порівняно з монотерапією та на 51,7 % нижчою — у групі пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ. Інші дослідники зазначили, що ранній початок комбінованої таргетної терапії у пацієнтів із ССД-ЛАГ сприяв поліпшенню виживаності, що вказує на те, що своєчасна медикаментозна терапія є ключовою для стабілізації та поліпшення ФК, гемодинамічних параметрів і Т6ХХ у таких пацієнтів [9]. Аналіз результатів досліджень виявив, що в деяких із них відповідь на лікування в підгрупі пацієнтів із ССД-ЛАГ була гіршою, ніж у підгрупі з ідіопатичною ЛАГ [32].

За даними дослідження L. Chauvelot і співавт. [12], після таргетної терапії ЛАГ не спостерігали поліпшення дистанції Т6ХХ у групі пацієнтів із ССД та ЛГ-ІЗЛ і ССД-ЛАГ. Поліпшення ФК за ВООЗ рідше спостерігали у пацієнтів із ССД та ЛГ-ІЗЛ порівняно з пацієнтами із ССД-ЛАГ (13,6 та 33,3 % відповідно; $p = 0,02$). Гемодинаміка поліпшилася однаково в обох групах.

Незважаючи на терапію ЛАГ, у деяких пацієнтів спостерігають прогресування з тяжкими функціональними порушеннями. У разі неадекватної клінічної відповіді слід розглянути мож-

ливість трансплантації легень у пацієнтів із ССД-ЛАГ. В обсерваційному дослідженні оцінювали показання, виживаність і прогностичні чинники трансплантації легень або комплексу серце—легені в пацієнтів із ССД і ураженням легень. Рівень виживаності після трансплантації та відсутності хронічної дисфункції алотрансплантата легень у пацієнтів із ССД були подібними до таких у пацієнтів з іншими причинами трансплантації легень. Однак ЛАГ у пацієнтів жіночої статі асоціювалася з нижчою виживаністю, але це не може бути протипоказанням до трансплантації легень [56].

Прогноз

Незважаючи на прогрес у терапії ЛАГ, прогноз у пацієнтів із ССД-ЛАГ гірший, ніж при інших формах ЛАГ [15, 18]. За даними дослідження, пацієнти з ССД-ЛАГ мали вищі показники смертності, ніж пацієнти з іншими СЗСТ (the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAM Management, REVEAL Registry). Показники трирічної виживаності в групі з раніше діагностованою та вперше діагностованою ССД-ЛАГ становили ($61,4 \pm 2,7$) і ($51,2 \pm 4,0$) % відповідно порівняно з ($80,9 \pm 2,7$) та ($76,4 \pm 4,6$) % у групах пацієнтів із іншими СЗСТ та ЛАГ ($p < 0,001$). У багатофакторному аналізі чоловіки віком > 60 років, систолічний артеріальний тиск ≤ 110 мм рт. ст., Т6ХХ < 165 м, середній тиск у ПП > 20 мм рт. ст. та ЛСО > 32 од. Вуда були предикторами смертності в групі ССД-ЛАГ [16].

За даними обсерваційного дослідження PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma registry), у пацієнтів із ССД та високим ризиком ЛАГ або з ЛАГ, діагностованою за допомогою КПС (ЛАТсер. > 25 мм рт. ст. і ТЗЛА < 15 мм рт. ст.) 1, 2 і 3-річна кумулятивна виживаність становила 93, 88 та 75 % відповідно. При багатофакторному аналізі вік > 60 років (ВР — 3,0; 95 % ДІ: 1,1–8,4), чоловіча стать (ВР — 3,9; 95 % ДІ: 1,1–13,9), IV ФК за ВООЗ (ВР — 6,5; 95 % ДІ: 1,8–22,8) і DLCO < 39 % (ВР — 4,2; 95 % ДІ: 1,3–13,8) були значущими предикторами смертності [15]. У дослідженні P. Douschan та співавт. [24] за участі 547 пацієнтів із незрозумілою задишкою та/або ризиком ЛГ у мультиваріантній моделі з урахуванням віку та супутніх захворювань продемонстровано, що ЛГ (ЛАТсер. — 21–24 мм рт. ст.) і ЛГ (ЛАТсер. ≥ 25 мм рт. ст.) були асоційовані з гіршою виживаністю порівняно з групою пацієнтів із ЛАТсер. ≤ 20 мм рт. ст. (ВР — 2,37; 95 % ДІ: 1,14–4,97 і ВР — 5,05; 95 % ДІ: 2,79–9,12 відповідно). Згідно із результатами іншого дослідження в пацієнтів із ССД без ЛГ виживаність через

1, 2 та 3 роки становила 96, 92 і 92 % відповідно, а у пацієнтів із ССД-ЛГ — 86,7; 60,0 та 53,3 % [66].

P.V. Chennakesavulu та співавт. показали, що наявність ССД-ЛАГ значно погіршує прогноз, оскільки за даними досліджень смертність упродовж 3 років після діагностування ССД-ЛАГ становила 50 %, тому розробка та впровадження надійного протоколу скринінгу й діагностики має вирішальне значення для поліпшення прогнозу [13]. S. Ramjug та співавт. [58] продемонстрували, що порівняно з пацієнтами з ідіопатичною ЛАГ хворі на ССД-ЛАГ мали гірший прогноз (середня виживаність — 7,8 року при ідіопатичній ЛАГ і 3 роки при ССД-ЛАГ; $p < 0,001$). Причини гірших результатів у пацієнтів із ССД-ЛАГ, імовірно, багатофакторні, зокрема літній вік і нижча DLCO. За результатами дослідження, проведеного за даними the French Pulmonary Arterial Hypertension Network registry, 1, 3 та 5-річна виживаність пацієнтів із ССД-ЛАГ без трансплантації легень становила 87, 55 та 35 % відповідно [68].

За даними іншого дослідження [39], ЛАГ була причиною 52 % усіх смертей, причому переважно впродовж перших кількох років після її діагностування. Чоловіча стать, дифузна ССД, СТЛА, ЛАТсер. за даними КПС, Т6ХХ і DLCO суттєво впливали на виживаність при багатофакторному аналізі. Автори зазначили, що оптимізація лікування пацієнтів із високим ризиком ранньої смерті внаслідок ЛАГ має вирішальне значення. Дані систематичного огляду та метааналізу 8 досліджень продемонстрували, що загальна 1, 3 і 5-річна виживаність пацієнтів із ССД-ЛАГ становила 90, 66 та 44 % відповідно. Окрім цього, показано, що старший вік, чоловіча стать, перикардіальний випіт, знижений серцевий індекс, високий ЛАТ і ФК за NYHA були значущими предикторами смертності в пацієнтів із ССД-ЛАГ. Ці результати мають важливе клінічне значення, оскільки можуть допомогти визначити пацієнтів із вищим ризиком смертності та обрати

стратегії лікування, спрямовані на зниження ЛАТ, оптимізацію серцевого індексу та лікування перикардіального випоту, що може поліпшити виживаність пацієнтів при ССД-ЛАГ [6]. За даними M. Humbert та співавт. [32], дворічна виживаність пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ була такою самою, як і при ідіопатичній ЛАГ (93 %).

Незважаючи на прогрес у лікуванні пацієнтів із ССД-ЛАГ, не повідомлено про суттєве поліпшення виживаності пацієнтів із ССД і прекапілярною ЛГ, пов'язаною з ураженням паренхіми легень [9]. L. Chauvelot і співавт. [12] спостерігали в пацієнтів із ССД та ЛГ-ІЗЛ вищу смертність (8,1 % через 1 рік, 21,2 % через 2 роки та 41,5 % через 3 роки) порівняно з пацієнтами із ССД-ЛАГ (4,1; 8,7 і 21,4 % відповідно; $p = 0,04$). V. Mismetti та співавт. [48] також виявили, що прогноз у пацієнтів із ССД та ЛГ-ІЗЛ несприятливий. Так, загальна 5-річна смертність становила 43,8 % (95 % ДІ: 23,6–58,6 %). Ці дані підтверджують результати іншого дослідження, згідно з якими для ЛГ-ССД характерна висока смертність, особливо в пацієнтів із тяжким ІЗЛ. Виживаність пацієнтів із ССД-ЛГ через 1, 2 та 5 років становила 91,0, 75,0 і 43,1 % відповідно. Більшість померлих пацієнтів мали ЛГ-ІЗЛ ($p = 0,007$) [2].

Висновки

Легенева гіпертензія є тяжким виявом/ускладненням ССД, що асоціюється з несприятливим прогнозом та погіршенням якості життя пацієнтів. При ССД ЛГ є гетерогенним станом, що об'єднує ЛГ різних груп. Рання діагностика та лікування ЛГ поліпшує прогноз у хворих. Пацієнтам із ССД рекомендований скринінг ЛАГ, оскільки раннє її виявлення сприяє зменшенню гемодинамічних порушень і поліпшенню виживаності.

Необхідні подальші дослідження щодо оптимізації ранньої діагностики та лікування ЛГ у пацієнтів із ССД з огляду на їхню гіршу виживаність і відповідь на лікування.

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.
Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:385-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.246.
2. Amikishiyev S, Yalçınkaya Y, Mammadova K, et al. Mortality and associated factors in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension with and without interstitial lung disease: A long-term follow-up study. *Mod Rheumatol.* 2025 Apr 8;35(3):478-83. doi: 10.1093/mr/roae095.
3. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 22;21(12):4430. doi: 10.3390/ijms21124430
4. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2290-8. doi: 10.3899/jrheum.100245.
5. Bahi M, Li C, Wang G, Korman BD. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to bench and back again. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 26;25(9):4728. doi: 10.3390/ijms25094728.
6. Barkhane Z, Nimerta F, Zulfiqar S, et al. Independent predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023 May 30;15(5):e39730. doi: 10.7759/cureus.39730.
7. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, et al. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 1;5(5):CD012785. doi: 10.1002/14651858.CD012785.pub2.
8. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019 Apr 18;11:257-73. doi: 10.2147/CLEPS191418.
9. Boutel M, Dara A, Arvanitaki A, et al. Towards a better prognosis in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: recent developments and perspectives. *J Clin Med.* 2024 Sep 30;13(19):5834. doi: 10.3390/jcm13195834.
10. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Sep;35(3):101668. doi: 10.1016/j.berh.2021.101668.
11. Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol.* 2023 Oct;42(10):2601-10. doi: 10.1007/s10067-022-06446-y.
12. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):295-304. doi: 10.1002/art.41512.
13. Chennakesavulu PV, Uppaluri S, Koyi J, et al. Pulmonary hypertension in scleroderma – evaluation and management. *Dis Mon.* 2023 Jul;69(7):101468. doi: 10.1016/j.disamonth.2022.101468.
14. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017 Jun 30;2017(2):14. doi: 10.21542/gcsp.2017.14.
15. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Mar;66(3):489-95. doi: 10.1002/acr.22121.
16. Chung L, Farber HW, Benza R, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest.* 2014 Dec;146(6):1494-504. doi: 10.1378/chest.13-3014.
17. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al.; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1340-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
18. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al.; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210236.
19. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018 Apr 4;51(4):1701197. doi: 10.1183/13993003.01197-2017.
20. Cullivan S, Cronin E, Gaine S. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024 Jun;45(3):411-8. doi: 10.1055/s-0044-1782607.
21. De Angelis R, Riccieri V, Cipolletta E, et al. Significant nailfold capillary loss and late capillaroscopic pattern are associated with pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatol (Oxford).* 2024 May 3;63(6):1616-23. doi: 10.1093/rheumatology/kead445.
22. De Pinto M, Coppi F, Spinella A, et al. The predictive role of the TAPSE/sPAP ratio for cardiovascular events and mortality in systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Oct 14;11:1430903. doi: 10.3389/fcvm.2024.1430903.
23. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Oct 17;ard-2024-226430. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
24. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Feb 15;197(4):509-16. doi: 10.1164/rccm.201706-1215OC.
25. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart.* 2017 May;103(10):774-82. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309981.
26. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al.; EUSTAR co-authors. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):163-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206386.
27. Erdogan M, Kilickiran Avci B, Ebrén C, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis in the era of new pulmonary arterial hypertension definitions. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Aug;42(8):1590-7. doi: 10.55563/clinexprheumatol/gzo4r2.
28. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2016 Apr 11;5:21-35. doi: 10.2147/ITT.S82037.
29. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jan 18;17(1):7. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
30. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2021 Aug 17;30(161):210053. doi: 10.1183/16000617.0053-2021.
31. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 1;57(3):480-7. doi: 10.1093/rheumatology/kex435.
32. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
33. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3618-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005.

34. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al.; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1204-15. doi: 10.1056/NEJMoa2024277.
35. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522-30. doi: 10.1002/art.30541.
36. Jha M, Wang M, Steele R, et al.; Canadian Scleroderma Research Group; Hudson M. NT-proBNP, hs-cTnT, and CRP predict the risk of cardiopulmonary outcomes in systemic sclerosis: Findings from the Canadian Scleroderma Research Group. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb;7(1):62-70. doi: 10.1177/23971983211040608.
37. Joven BE, Escribano P, Andreu JL, et al. 2013 ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria in patients with associated pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):870-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.006.
38. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec;21(Suppl K):K9-K20. doi: 10.1093/eurheartj/suz204.
39. Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L; PHAROS Investigators. Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). *Chest*. 2018 Oct;154(4):862-871. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002.
40. Kovacs G, Avian A, Wutte N, et al. Changes in pulmonary exercise haemodynamics in scleroderma: a 4-year prospective study. *Eur Respir J*. 2017 Jul 13;50(1):1601708. doi: 10.1183/13993003.01708-2016. PMID: 28705939.
41. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216274. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):e118. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216274corr1.
42. Launay D, Montani D, Hassoun PM, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018 May 15;13(5):e0197112. doi: 10.1371/journal.pone.0197112.
43. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev*. 2017 Sep 27;26(145):170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017.
44. Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104062. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104062.
45. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev*. 2020 May 15;29(156):200009. doi: 10.1183/16000617.0009-2020.
46. Mecoli CA, Shah AA, Boin F, et al. The utility of plasma vascular biomarkers in systemic sclerosis: a prospective longitudinal analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug;72(8):1341-9. doi: 10.1002/art.41265
47. Minopoulou I, Theodorakopoulou M, Boutou A, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1528. doi: 10.3390/jcm10071528.
48. Mismetti V, Delavenne X, Montani D, et al. Proteomic biomarkers for survival in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Respir Res*. 2023 Nov 7;24(1):273. doi: 10.1186/s12931-023-02578-0.
49. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al.; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016 Sep 27;16(1):134. doi: 10.1186/s12890-016-0296-z.
50. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. The clinical and economic burden of systemic sclerosis related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):1878-88. doi: 10.1093/rheumatology/kez532.
51. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al.; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 7;19(1):42. doi: 10.1186/s13075-017-1250-z.
52. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 19;17(1):165. doi: 10.1186/s13075-015-0673-7.
53. Niklas K, Niklas A, Mularak-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
54. Patnaik E, Lyons M, Tran K, Pattanaik D. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 21;24(18):14385. doi: 10.3390/ijms241814385.
55. Pestaña-Fernández M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al. for RESCLE Investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). The incidence rate of pulmonary arterial hypertension and scleroderma renal crisis in systemic sclerosis patients with digital ulcers on endothelin antagonist receptors (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). *Rheumatol (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):872-80. doi: 10.1093/rheumatology/keaa401.
56. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al.; Working Group on Heart/Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Jul;37(7):903-11. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.003.
57. Quinlivan A, Proudman S, Sahhar J, et al.; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Cost savings with a novel algorithm for early detection of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: alternative scenario analyses. *Intern Med J*. 2019 Jun;49(6):781-5. doi: 10.1111/imj.14316.
58. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and Outcomes. *Chest*. 2017 Jul;152(1):92-102. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.010.
59. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021 Jan;20(1):102713. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102713.
60. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1581-6. doi: 10.1093/rheumatology/kez473.
61. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: challenges in diagnosis, screening and treatment. *Open Access Rheumatol*. 2019 Dec 27;11:323-33. doi: 10.2147/OARRR.S228234.
62. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, Langleben D, Wang M; Canadian Scleroderma Research Group; Fritzler MJ, Pope J, Baron M, Hudson M. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1421-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.013.
63. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):888-95. doi: 10.3899/jrheum.190296.
64. Suresh S, Charlton D, Snell EK, et al. Development of pulmonary hypertension in over one-third of patients with Th/To antibody-positive scleroderma in long-term follow-up. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Sep;74(9):1580-7. doi: 10.1002/art.42152.
65. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R193. doi: 10.1186/ar4383.

66. Vilela VS, Dias MM, Salgado AA, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: diagnosis by systematic screening and prognosis after three years follow-up. *BMC Pulm Med*. 2021 Jul 29;21(1):251. doi: 10.1186/s12890-021-01618-z.
67. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304-18. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
68. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018 Oct 18;52(4):1800678. doi: 10.1183/13993003.00678-2018.
69. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019 Jul 31;28(153):190023. doi: 10.1183/16000617.0023-2019.
70. Zanatta E, Polito P, Famoso G, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019 Feb;244(2):120-31. doi: 10.1177/1535370218824101.
71. Zhang Y, Qin D, Qin L, et al. Diagnostic value of cardiac natriuretic peptide on pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022 Mar;89(2):105287. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105287.

H.V. Mostbauer

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Sclerosis (Review)

Pulmonary hypertension (PH) is one of the leading causes of morbidity and mortality in systemic scleroderma (SSc).

Objective — to analyse the current literature data on the epidemiology, mechanisms of development, risk, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of patients with SSc with PH of different groups.

Materials and methods. The literature analysis was conducted over the past 15 years (from 2010 to 2025) in the search databases Scopus, MEDLINE, PubMed. For the final analysis, 71 articles published in English were selected.

Results and discussion. PH is diagnosed in 7–31 % of patients with SSc. Different groups of PH can develop in SSc: pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue diseases, PAH with features of venous/capillary involvement, PH associated with left heart disease, PH associated with lung disease and chronic thromboembolic PH. PAH develops in 12.9–19.7 % of patients and, despite targeted therapy, remains the leading cause of mortality in patients with SSc. The diagnosis of PH can be difficult due to the heterogeneity of clinical manifestations of SSc and the nonspecific clinical picture of PH in the early stages, which leads to late diagnosis. For the purpose of timely diagnosis, screening algorithms for early stage PAH have been developed, in particular, the DETECT and ASIG algorithms, to select patients for right heart catheterisation.

Conclusions. PH is a severe manifestation/complication of SSc, which is associated with a poor prognosis and deterioration in the quality of life of patients. PH in SSc is a heterogeneous condition that includes PH of different groups. Early diagnosis and treatment of PH improves the prognosis of these patients. Screening for PAH is recommended for patients with SSc, as its early detection will lead to a reduction in haemodynamic disorders and improved survival.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Мостбауер Галина Володимирівна, к. мед. н., доц., зав. кафедри внутрішньої медицини № 2
<https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>
 E-mail: mostbauer@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 18.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 20.05.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Мостбауер ГВ. Легенева гіпертензія, асоційована із системною склеродермією (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;3:87-99. doi: 10.30978/TB2025-3-87.
- Mostbauer HV. Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Sclerosis (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;3:87-99. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-87>. Ukrainian.



O.S. Shevchenko¹, L.D. Todoriko², T.O. Synenko³, V.P. Kiba⁴,
O.O. Pohorielova⁴, O.V. Pidverbetska²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Regional Phthisiopulmonological Centre of the Kharkiv Regional Council,
Communal Non-Commercial Enterprise, Kharkiv, Ukraine

⁴ Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3 of the Kharkiv Regional Council,
Communal Non-Commercial Enterprise, Kharkiv, Ukraine

Tuberculosis Diagnosis with Rapid Molecular Tests of Stool Samples in Adults with Severe Mental Illness (Review)

Tuberculosis is one of the leading causes of death worldwide. Early detection of tuberculosis is crucial for prompt initiation of treatment. Early detection of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* is particularly important to prevent their spread. However, early diagnosis can be difficult if respiratory specimens are not available for testing, such as in children, the elderly or patients with severe mental illness.

Objective – to investigate the effectiveness of rapid molecular tests of stool samples in adults in diagnosis of drug-resistant tuberculosis of the lungs.

Materials and methods. This study analyses literature from PubMed, namely 23 literature sources, and presents the results of our own observations about effectiveness of rapid molecular tests of stool samples in 2 adult patients with severe mental illness the diagnosis of drug-resistant tuberculosis.

Results and discussion. In our own observational data, patients with severe mental illness had to be empirically prescribed first-line antituberculosis treatment due to the inability to obtain respiratory specimens for drug susceptibility testing. This treatment was not effective enough and resulted in early relapse of active tuberculosis. Obtaining respiratory specimens in patients with severe mental illness is often impossible, so finding alternative non-invasive methods of investigation is extremely important for such patients. Testing of stool samples from both patients allowed the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis, and adequate anti-tuberculosis treatment regimens were prescribed.

Conclusions. Testing of stool samples with rapid molecular tests, namely XpertMTB/RIF and XpertMTB/XDR, is an effective alternative for diagnosis of drug-resistant tuberculosis in adult patients with inability to provide respiratory specimens, including patients with severe mental illness.

Keywords

Rapid molecular tests, tuberculosis diagnosis, mental illness.

Tuberculosis (TB) is one of the leading causes of death worldwide [22]. Early detection of TB is crucial for the prompt initiation of treatment. Early detection of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) is particularly important to prevent their spread. However, early diagnosis can be difficult if respiratory specimens are not available for testing, such as in children, the elderly or patients with severe mental illness.

The «gold standard» for TB diagnosis is culture, as it is the most sensitive method and allows drug

susceptibility testing. However, the wait time for culture results is usually long, lasting 4–6 weeks [2]. Rapid molecular tests (RMTs) can provide results for the presence of MTB DNA in the sample within hours and can also perform genotypic drug susceptibility testing [3]. RMTs demonstrate high sensitivity and specificity [15]. In 2010, WHO introduced the rapid molecular Xpert tests into national TB control programmes [19].

The most commonly used material for the detection of MTB is sputum [11]. However, patients with



Fig. 1. A 51-year-old woman with X-ray pathology revealed during medical check-up: nonhomogeneous infiltration of moderate intensity in the right lung



Fig. 2. A 51-year-old woman; chest X-ray after anti-pneumonic treatment shows no change

severe mental illness often do not follow instructions, which makes it impossible for them to collect sputum. Such patients swallow sputum more often than cough it up. Procedures such as sputum induction or bronchoscopy are also difficult to perform, especially since they are more unpleasant for these patients due to their lack of understanding. Therefore, the TB diagnosis in patients with severe mental illness is mainly based on chest X-ray and clinical symptoms and signs, so it is important to provide more reliable laboratory results to confirm the presence of TB in this special group of patients [18]. Therefore, non-invasive studies with the possibility of easily obtaining of material for examination are a priority for patients with severe mental illness. This is also in line with the WHO End TB strategy, which states the importance of integrated, patient-centred care to end the TB epidemic by 2030 [23]. Furthermore, early detection of TB in patients with severe mental illness is particularly critical, as these patients are less likely to adhere to treatment and therefore treatment of severe forms of TB in such patients may be more difficult [12]. At the same time, late initiation of treatment may lead to rapid spread of TB if patients are in closed facilities or if they do not practise cough hygiene.

Objective – to investigate the effectiveness of rapid molecular tests of stool samples in adults in the diagnosis of drug-resistant tuberculosis of the lungs.

Materials and methods

This study analyses literature from PubMed, namely 23 literature sources, and presents the results of our own observations about the effectiveness of rapid molecular tests of stool samples in 2 adult patients with severe mental illness for the diagnosis of drug-resistant TB.

Results

A 51-year-old woman with severe mental illness caused by brain damage and dysfunction was admitted to the hospital for a medical check-up. Chest X-ray showed nonhomogeneous infiltration of moderate intensity in the right lung (Fig. 1).

The patient underwent a course of anti-pneumonic treatment (Cefepime Hydrochloride 1 mL intravenously twice a day for 10 days). Chest X-ray after anti-pneumonic treatment showed no change (Fig. 2).

The patient did not follow instructions, so it was impossible to collect a sputum sample or perform bronchoscopy. According to clinical and X-ray data, active TB disease was diagnosed in the patient.

A standard treatment regimen was prescribed. The intensive phase of the standard treatment regimen lasted for 2 months and included:

- Isoniazid – 300 mg per day;
- Rifampicin – 450 mg per day;
- Ethambutol – 1200 mg per day;
- Pyrazinamide – 1500 mg per day.

After the intensive treatment phase, the patient's condition improved. She became more active and gained 5 kg of weight. However, the control chest X-ray did not show any change (Fig. 3).

The patient was transferred to the supportive treatment phase, which lasted for 4 months and included:

- Isoniazid – 300 mg per day;
- Rifampicin – 450 mg per day;
- Ethambutol – 1200 mg per day.

The control chest X-ray at the end of the supportive treatment phase also did not reveal any change (Fig. 4). However, given the improvement in the patient's state, the treatment was completed.

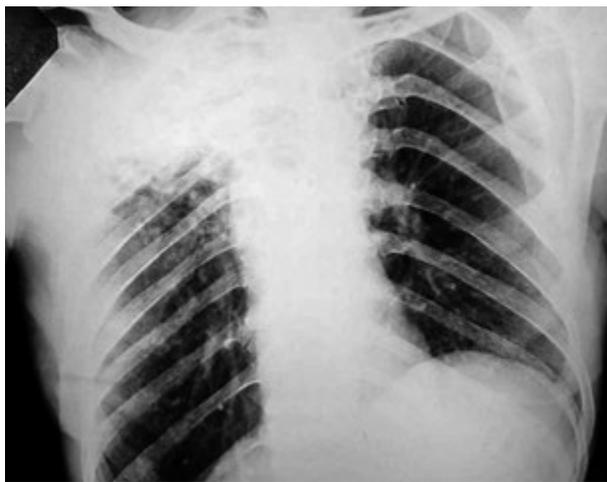


Fig. 3. A 51-year-old woman; chest X-ray at the end of the intensive treatment phase shows infiltration in the right lung, indicating absence of radiological improvement



Fig. 4. A 52-year-old woman; chest X-ray at the end of a six-month course of anti-tuberculosis treatment with 2INH RIF PZA EMB/4 INH RIF regimen shows no change



Fig. 5. A 52-year-old woman — chest X-ray 6 moths after completion of anti-tuberculosis treatment

Chest X-ray shows nonhomogeneous infiltration of moderate and high intensity in both upper pulmonary lobes and destruction in the right upper pulmonary lobe. The right pulmonary root is fibrosed and shifted upward.

A medical check-up in 6 months showed deterioration of the patient's state: weight loss of 6 kg, cough and haemoptysis. Chest X-ray showed negative dynamics: enlargement of the infiltration in the right lung with destruction and the appearance of infiltration in the left lung (Fig. 5).

Given the early relapse of TB, the Central Medical Advisory Commission suggested that the patient had drug resistance, which had resulted in insufficient effectiveness of the treatment with first-line anti-tuberculosis drugs. As it was impossible to collect sputum or another respiratory sample from the patient due to severe organic brain damage, which led to pronounced intellectual deficit, it was proposed to perform a rapid molecular tests of stool samples, namely XpertMTB/RIF and XpertMTB/XDR.

Tests revealed MTB DNA and resistance to Isoniazid, Rifampicin and Kanamycin. Multidrug-resistant TB (MDR-TB) was diagnosed in the patient. The 6-months BPaL treatment regimen was started and included:

- Bedaquiline — 200 mg per day for 8 weeks, then 100 mg per day;
- Pretomanid — 200 mg per day;
- Linezolid — 600 mg per day.

Throat swabs were used to monitor treatment effectiveness. On an empty stomach, a swab was taken from the posterior pharyngeal wall, then dipped in a tube with 1 ml of saline and delivered to the laboratory for microscopy and culture. At the 3rd month of treatment, the patient had a positive microscopy result (5/100 visual fields), but all culture results were negative. Clinical symptoms and signs had reduced by the end of the 2nd month of treatment.

Chest X-ray after the end of treatment showed positive changes (Fig. 6). The treatment was completed.

A 35-year-old man was admitted to the hospital for a medical check-up. Chest X-ray showed signs of exudative pleurisy (Fig. 7).

Microscopy and XpertMTB/RIF of pleural fluid did not reveal MTB. Pleural fluid analysis showed leukocytes covering 1/4 of field of vision with predominance of lymphocytes and presence of fibrous clots. Active TB disease was diagnosed and a four-month treatment regimen was started. The intensive phase of treatment lasted for 2 months and included:

- Isoniazid 300 mg per day;
- Rifapentine 600 mg per day 2 times a week;
- Pyrazinamide 1000 mg per day;
- Moxifloxacin 400 mg per day.

Chest X-ray at the end of the intensive treatment phase showed positive changes (Fig. 8).

The patient was transferred to the supportive treatment phase, which lasted for 2 months and included:



Fig. 6. A 53-year-old woman; chest X-ray after a six-month BPaL treatment regimen shows positive changes in the form of consolidation of infiltration in the right upper pulmonary lobe and resorption of infiltration in the left upper pulmonary lobe



Fig. 7. A 35-year old man; chest X-ray shows an intense shadow from the 3rd rib to the diaphragm on the right side
The upper contour of the shadow is unclear. The right pulmonary root, costodiaphragmatic sinus and diaphragm dome are not visualised against the background of the shadow.



Fig. 8. A 35-year-old man; chest X-ray shows positive changes after the intensive phase of anti-tuberculosis treatment, in the form of resorption of the pleural effusion shadow

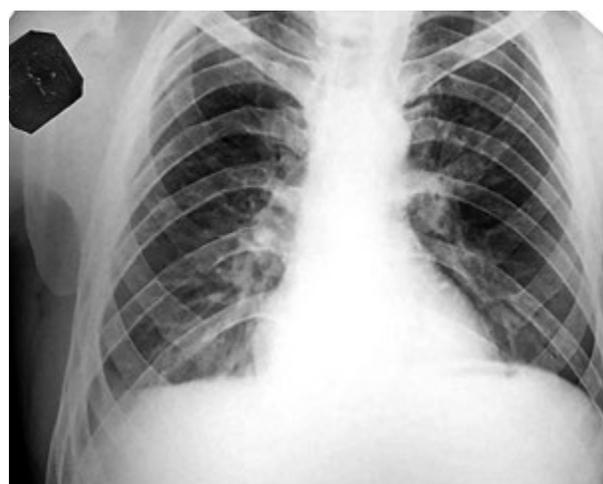


Fig. 9. A 35-year old man; chest X-ray at the end of the supportive phase of anti-tuberculosis treatment

- Isoniazid 300 mg per day;
- Rifapentine 600 mg per day twice a week;
- Moxifloxacin 400 mg per day.

Chest X-ray after the supportive treatment phase (Fig. 9) did not reveal any negative changes, and the treatment was completed.

A medical check-up in 6 months after the end of treatment showed clinical and radiological deterioration of the patient's state. The patient lost 4 kg of weight and experienced mild anemia, fatigue, malaise dry cough. Chest X-ray showed an intense shadow in the 3rd intercostal space in the left lung extending to the root (Fig. 10).

As the patient did not follow the instructions due to severe mental illness, it was impossible to obtain a respiratory specimen for bacteriological analysis

to detect MTB. Therefore, that a stool specimen was obtained from the patient for analysis.

XpertMTB/RIF and XpertMTB/XDR tests of the stool specimen detected MTB DNA with resistance to Isoniazid, Rifampicin and Ethionamide. Multidrug-resistant TB was diagnosed, and the BPaLM anti-tuberculosis treatment regimen was prescribed. At present, the patient is undergoing a six-month BPaLM treatment regimen, which includes:

- Bedaquiline 200 mg per day 3 times a week;
- Pretomanid 200 mg per day;
- Linezolid 600 mg per day;
- Moxifloxacin 400 mg per day.

The patient's tolerance of the regimen is satisfactory.



Fig. 10. A36-year-old man; chest X-ray a six-month after the end of anti-tuberculosis treatment shows negative changes the form of an intense shadow in the the 3rd intercostal space of the left lung extending to the pulmonary root

Discussion

Given that people with severe chronic mental illness are at higher risk of developing active TB, timely case detection in this cohort of patients is an important challenge for the health system [18]. According to the WHO risk group classification for TB, patients with chronic mental disorders residing in long-term care facilities are at high risk for TB. Furthermore, such facilities may lack standard TB infection control practices and may be densely populated with people who have multiple risk factors for TB infection [4]. Screening for TB infection among people with various chronic psychiatric disorders, especially those residing in long-term care facilities, is very important for controlling TB transmission [6].

An alternative method for detecting MTB is the examination of a stool sample. Patients with pulmonary TB swallow sputum containing MTB. The mycobacteria pass through the gastrointestinal tract, and their DNA can be detected in stool using molecular tests. It is clear that a stool sample is easier to obtain than a sputum sample or material from invasive procedures. In addition, the collection of a stool sample does not require a mandatory visit to a medical facility for the procedure [16]. This method has already proven to be an effective alternative in children [20], but data on its effectiveness in adults remain insufficient.

The introduction of rapid molecular tests, namely Xpert tests, for the detection of MTB has been a

breakthrough in the diagnosis of TB and has been approved by WHO for the detection of MTB in various specimens. Initially, tests were performed on sputum, lymph node aspirate, cerebrospinal fluid and gastric lavage fluids [21], and recently, studies have been conducted on stool samples. A study by Musisi et al. shows that the bacterial load of MTB in the stool of adults with pulmonary TB is high, which makes the examination of stool for the detection of MTB promising [10]. Data on the sensitivity of tests for the detection of MTB in stool samples vary, and according to different studies, sensitivity ranges from 32 to 83.3 % [9, 17]. According to meta-analyses, this variation in sensitivity is most likely due to different testing methods [5, 8]. Previous studies have shown that non-centrifugation stool processing is the simplest method with the lowest error rate (4.5 %). According to these studies, the best practice involves using 0.5 g of stool, shaking by hand, sedimentation for 30 minutes and processing at a 1 : 3.6 dilution with Xpert Specimen Processing Reagent [7]. Some studies have shown that pretreatment of the sample to remove inhibitors in faecal components, which often inhibit PCR amplification by inhibiting Taq DNA polymerase, is important for increasing the sensitivity of the method [14]. A standardized decontamination method is treatment with NALC-NaOH-Na-citrate solution [13].

In our own observational data, patients with severe mental illness had to be empirically prescribed first-line antituberculosis treatment due to the inability to obtain respiratory specimens for drug susceptibility testing. This treatment was not sufficiently effective and resulted in an early relapse of active TB. Obtaining respiratory specimens from patients with severe mental illness is often impossible, so finding alternative non-invasive methods of investigation is extremely important for such patients.

Testing of stool samples from both patients allowed the diagnosis of multidrug-resistant TB, and adequate anti-tuberculosis treatment regimens were prescribed.

Conclusions

Testing stool samples with rapid molecular tests, namely XpertMTB/RIF and XpertMTB/XDR, is an effective alternative for the diagnosis of drug-resistant TB in adult patients unable to provide respiratory specimens, including those with severe mental illness.

There is no conflict of interest.

Authors' participation: concept and design of the article – O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko; material collection and material processing – T.O. Synenko, V.P. Kiba, O.O. Pohorielova; writing and editing of the article – O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, T.O. Synenko, V.P. Kiba, O.O. Pohorielova; editing of the article – O.V. Pidverbetska.

References

1. Abu Al-Soud W, Radstrom P. Effects of amplification facilitators on diagnostic PCR in the presence of blood, feces, and meat. *J Clin Microbiol.* 2000;38(12):4463-70. doi: 10.1128/jcm.38.12.4463-4470.2000.
2. Banu S, Rahman SM, Khan MS, et al. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a single laboratory. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):156-63. doi: 10.1128/JCM.02378-13.
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907847.
4. Hashemi SH, Mamani M, Jamal-omidi S, Ghaleiha A, Nadi E. Screening for tuberculosis among patients with chronic psychiatric disorders in Hamedan. *Arch Clin Infect Dis.* 2009;4(1):31-4. <https://brieflands.com/articles/archcid-73350>.
5. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2.
6. Liu H-C, Hung GC-L, Yang S-Y, et al. Antipsychotic drugs and risk of newly diagnosed tuberculosis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Oct;72(10):789-800. doi: 10.1111/pcn.12736.
7. Lounnas M, Diack A, Nicol MP, et al. Laboratory development of a simple stool sample processing method diagnosis of pediatric tuberculosis using Xpert Ultra. *Tuberculosis.* 2020;125:102002. doi: 10.1016/j.tube.2020.102002.
8. MacLean E, Sulis G, Denking CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6):e02057-18. doi: 10.1128/JCM.02057-18.
9. Moussa HS, Bayoumi FS, Mohamed A, Mohamed A. Gene Xpert for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in stool specimens from children with presumptive pulmonary tuberculosis. *Ann Clin Lab Sci.* 2016 Spring;46(2):198-203. PMID: 27098628.
10. Musisi E, Sessolo A, Kaswabuli S, et al. High *Mycobacterium tuberculosis* bacillary loads detected by tuberculosis molecular bacterial load assay in patient stool: a potential alternative for non-sputum diagnosis and treatment response monitoring of tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):e0210021. doi: 10.1128/spectrum.02100-21.
11. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: Landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis.* 2015;211(S2):21-8. doi: 10.1093/infdis/jiu803.
12. Panda UK, Ra D, Sahoo SS, Kakkar R, Singh J. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: An integrative literature review. *Indian J Tuberc.* 2024;71(3):353-7. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.10.004.
13. Petroff SA. A new and rapid method for the isolation and cultivation of tubercle bacilli directly from the sputum and feces. *J Exp Med.* 1915;21(1):38-42. doi: 10.1084/jem.21.1.38.
14. Rahman SMM, Maliha UT, Ahmed S, Kabir S, Khatun R, Shan JA, Banu S. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in stool samples of adults with pulmonary tuberculosis. *PLOS One.* 2018;13(9):e0203063. doi: 10.1371/journal.pone.0203063.
15. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert®MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
16. Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnic E. *Mycobacterium tuberculosis* resistance – stages of drug resistance formation (review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2024;2:68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
17. Walters E, van Der Zalm MM, Palmer M, et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Sep;36(9):837-843. doi: 10.1097/INF.0000000000001563.
18. Wang L, Zhang Z, Yan Q, Lu J, Gao B, Zhao Y, Pang Y. Diagnostic dilemma of pulmonary tuberculosis among adults with severe mental illness in Beijing, China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):83. doi: 10.1186/s12879-017-2190-6.
19. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational «How-to»; practical considerations. 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501569>.
20. Wolf H, Mendez M, Gilman RH, et al. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Dec;79(6):893-8. doi: 10.4269/ajtmh.2008.79.893.
21. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO; 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>.
22. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
23. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. p. 130. Report No.: WHO/HTM/TB/2015.31.

О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодоріко², Т.О. Синенко³, В.П. Киба⁴, О.О. Погорелова⁴, О.В. Підвербецька²

¹Харківський національний медичний університет

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний фтизіопульмонологічний центр»

⁴Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3»

Діагностика туберкульозу за допомогою швидких молекулярних тестів зразків калу в дорослих із тяжкими психічними захворюваннями (огляд літератури)

Туберкульоз є однією з провідних причин смерті у світі. Раннє виявлення туберкульозу дає змогу вчасно розпочати лікування. Особливо важливе раннє виявлення лікарсько-стійких штамів *Mycobacterium tuberculosis*, щоб запобігти їхньому поширенню. Рання діагностика може бути ускладнена у випадках, коли неможливо отримати респіраторні зразки для дослідження, наприклад, у дітей, людей похилого віку або пацієнтів із тяжкими психічними розладами.

Мета роботи — вивчити ефективність швидких молекулярних тестів зразків калу в дорослих для діагностики лікарсько-стійкого туберкульозу легень.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел із бази даних PubMed (23 джерела). Представлено результати власних спостережень щодо ефективності швидких молекулярних тестів зразків калу в 2 дорослих пацієнтів із тяжкими психічними розладами для діагностики лікарсько-стійкого туберкульозу.

Результати та обговорення. У наших клінічних спостереженнях пацієнтам із тяжкими психічними розладами емпірично було призначено протитуберкульозне лікування першої лінії через неможливість отримання респіраторних зразків для дослідження лікарської чутливості. Це лікування виявилось недостатньо ефективним і призвело до раннього рецидиву активного туберкульозу. Отримання респіраторних зразків у пацієнтів із тяжкими психічними розладами часто є неможливим, тому пошук альтернативних неінвазивних методів діагностики для таких хворих є вкрай важливим. Дослідження зразків калу в обох пацієнтів дало змогу діагностувати туберкульоз із множинною лікарською стійкістю. Призначено відповідні схеми протитуберкульозного лікування.

Висновки. Тестування зразків калу із застосуванням швидких молекулярних тестів, зокрема XpertMTB/RIF та XpertMTB/XDR, є ефективною альтернативою для діагностики лікарсько-стійкого туберкульозу в дорослих пацієнтів, в яких неможливе отримання респіраторних зразків, зокрема в пацієнтів із тяжкими психічними розладами.

Ключові слова: швидкі молекулярні тести, діагностика туберкульозу, психічні розлади.

Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіатрії та пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 25.04.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 05.06.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shevchenko OS, Todoriko LD, Synenko TO, Kiba VP, Pohorielova OO, Pidverbetska OV. Tuberculosis Diagnosis with Rapid Molecular Tests of Stool Samples in Adults with Severe Mental Illness (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:100-106. doi: 10.30978/TB2025-3-100.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Synenko TO, Kiba VP, Pohorielova OO, Pidverbetska OV. Tuberculosis Diagnosis with Rapid Molecular Tests of Stool Samples in Adults with Severe Mental Illness (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:100-106. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-100>.



В.В. Потій¹, Д.О. Потій¹, В.П. Мельник¹, В.Т. Кірієнко²,
І.В. Антонюк¹, К.О. Коломієць¹

¹ Київський медичний університет

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

Лікарська резистентність вірусу імунодефіциту людини в епоху сучасної антиретровірусної терапії (огляд літератури)

Широке використання антиретровірусної терапії (АРТ), зокрема в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, з одного боку, зменшило захворюваність та смертність, пов'язану з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з другого — призвело до зростання кількості випадків ВІЛ-інфекції, асоційованої з варіантом вірусу, резистентного до препаратів АРТ. Проблема лікарської резистентності ВІЛ є актуальною, особливо для країн із низьким та середнім рівнем доходу, оскільки в них широко використовують схеми АРТ із використанням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ, до яких рівень резистентності вищий порівняно із сучаснішими схемами АРТ.

Мета роботи — висвітлити важливість профілактики та контролю лікарської резистентності ВІЛ як однієї з причин обмеження можливостей антиретровірусної терапії та її зниження ефективності.

Матеріали та методи. Проведено пошук джерел інформації щодо лікарської резистентності ВІЛ у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed за такими ключовими словами, як «резистентність ВІЛ», «тестування на резистентність ВІЛ», «мутації лікарської резистентності ВІЛ». Після опрацювання публікацій для огляду вибрали фахові джерела, що відповідали умовам запити. Перевагу віддавали джерелам інформації, опублікованим із 2020 до 2024 р.

Результати та обговорення. В основі змін генетичної структури ВІЛ лежать множинні мутації лікарської резистентності, асоційовані з вірусологічною невдачею та обмеженням варіантів АРТ у пацієнтів ще до початку лікування. Аналіз літературних джерел виявив, що поширеність лікарської резистентності відрізняється в різних країнах, але загалом не перевищує 20 % для більшості країн і здебільшого трапляється при застосуванні більш ранніх схем АРТ. З огляду на це важливо враховувати повну історію АРТ та результати поточних і попередніх тестів на резистентність. Однак тестування на лікарську резистентність ВІЛ не є рутинним методом дослідження для країн із низьким та середнім рівнем доходу.

Сучасні схеми АРТ мають вищі бар'єри для розвитку лікарської резистентності. Вибір препаратів АРТ із високим бар'єром резистентності, а також контроль мутацій лікарської резистентності є запорукою запобігання розвитку останньої.

Найпоширенішим способом тестування на резистентність ВІЛ до препаратів АРТ є використання генотипових тестів. Секвенування нового покоління є перспективним методом виявлення мутацій лікарської резистентності, що є необхідним для поліпшення діагностики та нагляду за ВІЛ, особливо при виявленні пацієнтів із ризиком вірусологічної невдачі під час АРТ першої лінії на основі ННІЗТ ВІЛ.

Висновки. Лікарська резистентність ВІЛ не є поширеним явищем, трапляється переважно в країнах із середнім та низьким рівнем доходу, які використовують схеми АРТ з нижчим бар'єром резистентності, такі як ННІЗТ ВІЛ. Вибір сучасних схем АРТ із високим порогом резистентності запобігає розвитку лікарської резистентності ВІЛ. Генотипові тести, такі як секвенування нового покоління, є пріоритетними методами тестування на резистентність ВІЛ. Профілактика та контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів.

Ключові слова

ВІЛ, антиретровірусна терапія, мутації лікарської резистентності, секвенування нового покоління.

Ефективна антиретровірусна терапія (АРТ) дала змогу суттєво знизити захворюваність і смертність, пов'язану з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), серед ВІЛ-позитивних пацієнтів [2, 17]. Антиретровірусну терапію слід призначати всім пацієнтам із ВІЛ, зокрема безсимптомним особам, незалежно від імунного статусу [11]. Дедалі більше доказів того, що лікарська резистентність ВІЛ є значною перешкодою для ефективного та тривалого контролю за захворюванням на основі АРТ [8, 29]. Сама природа ВІЛ демонструє готовність до мутацій та уникнення медикаментозного пригнічення. Висока швидкість реплікації, схильної до помилок, зворотна транскрипція та висока швидкість рекомбінації ВІЛ призводять до виникнення генетично різноманітної популяції вірусу, яка поширюється як квазівид [1]. Під час реплікації вірусу генеруються мутації, які потенційно можуть збільшити або зменшити здатність вірусу до реплікації [8]. Мутації, які протидіють АРТ-опосередкованому пригніченню реплікації вірусу, відомі як мутації лікарської резистентності (МЛР). Вони перешкоджають взаємодії препарату АРТ з місцем його зв'язування. Мутації лікарської резистентності можуть виникнути як під час лікування (мутації, які виникають під час лікування), так і передаватися під час первинного інфікування ВІЛ (мутації, які передаються) [8]. Лікарсько-резистентні варіанти ВІЛ, які передаються, обмежують можливості лікування та мають клінічні та соціальні наслідки для охорони здоров'я у всьому світі. Таким чином, клінічна оцінка й управління резистентністю до препаратів АРТ мають важливе значення для забезпечення того, що люди, які живуть з ВІЛ, продовжуватимуть досягати довічної супресії вірусу (< 50 копій/мл плазми) [16, 39].

Мета роботи — висвітлити важливість профілактики та контролю лікарської резистентності ВІЛ як однієї з причин обмеження можливостей антиретровірусної терапії та її зниження ефективності.

Матеріали та методи

Проведено пошук джерел інформації щодо лікарської резистентності ВІЛ у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed за такими ключовими словами, як «резистентність ВІЛ», «тестування на резистентність ВІЛ», «мутації лікарської резистентності ВІЛ». Після опрацювання публікацій для огляду вибрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту. Перевагу віддавали джерелам інформації, опублікованим із 2020 до 2024 р.

Результати та обговорення

За даними Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, поширеність лікарської резистентності до АРТ становить 16 % у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [39]. Імовірність розвитку резистентності до препаратів АРТ зростає внаслідок певних характеристик ВІЛ, індивідуальних особливостей пацієнта й вибору АРТ (табл. 1) [8].

Нині є шість класів препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, які впливають або на окремі вірусні білки, або на прикріплення до клітини-господаря [36]: нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ), інгібітори протеази (ІП), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори проникнення, інгібітори перенесення ланцюгів інтегрази (ІПЛІ) та інгібітори капсидів. Інгібітори проникнення додатково поділяють на підкласи залежно від механізму дії: інгібітори до приєд-

Таблиця 1. Чинники, що призводять до розвитку лікарської резистентності

Чинники, пов'язані з вірусами	Чинники, пов'язані з пацієнтом	Чинники, пов'язані з АРТ	Чинники, що спричиняють виникнення резистентних до лікарських мутацій
Помилкова реплікація геному	Невдалий досвід лікування ВІЛ	Низький бар'єр опору	Лікарська взаємодія препаратів АРТ з іншими лікарськими засобами
Генетична рекомбінація	Високе вірусне навантаження до початку АРТ	Неоптимальна концентрація ЕС95 (ефективна концентрація, що спричиняє 95 % пригнічення вірусу)	Переривчастий доступ до АРТ (наявність соціально-економічних причин, пропущені візити до лікаря тощо)
Швидка реплікація ВІЛ (1010 віріонів на добу в нелікованих пацієнтів)	Низька кількість CD4-лімфоцитів до початку АРТ	Тривалий період напіввиведення	Недотримання графіка проведення АРТ
	Коморбідне тло	Монотерапія	
		Неоптимальна ефективність	

Таблиця 2. Клінічно значущі мутації лікарської резистентності для класів препаратів та їхня глобальна поширеність

Клас препаратів	Препарати АРТ, які широко використовують у клінічній практиці	Поширені мутації, пов'язані з резистентністю до препаратів АРТ	Препарати вибору для виявлення МЛР	Поширеність мутацій лікарської резистентності у світі, %	
				Пацієнти з досвідом лікування	Пацієнти, які не отримували лікування
Інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів/нуклеотидів	Абакавір (ABC)	M184B	ZTC, FTC, ABC, ddi	43,9	0,2
	Емтрицитабін (FTC)	T215Y	AZT, d4T	22,8	0
	Ламівудин (ZTC)	M41L	AZT, d4T	22,6	0,2
	Тенофовіру алафенамід (TAF)	D67N	AZT, d4T	19,6	0
	Тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF)	K70R	AZT, d4T	16,2	0
	Ставудін (d4T)	L210W	AZT, d4T	12,4	0
	Зидовудин (ZDV, AZT)	K219Q	AZT, d4T	9,6	0,1
		T215F	SQV, NFV, IDV, LPV	5,7	0
		L90M	IDV, LPV	22	0,3
		I54V	IDV, LPV	18,9	0
	V82A		18,2	0	
Інгібітори протеази	Атазанавір (ATV)	M46I	Усі ІІІ, крім SQV та DRV	17,8	0,3
	Атазанавір/Кобіцистат (ATV/COBI)	L33F	Усі ІІІ, крім ATV, IDV і	10,3	0,4
	Дарунавір (DRV)	I84V	SQR	9,1	0
	Дарунавір/Кобіцистат (DRV/COBI)	M46L	Усі ІІІ	6,9	0,4
	Лопінавір (LPV)	K103N	Усі ІІІ, крім SQV та DRV	33,9	1,3
	Фосампренавір (FPV)		EFV, NVP		
Поліпшені схеми інгібіторів протеази (+ ритонавір/кобіцистат)	Нелфінавір (NFV), Ритонавір (RTV), Тіпраанавір (TPV)				
	Саквінавір (SQV)				
	Доравірін (DOR)	Y181C	Усі ННІЗТ, крім DOR	18,6	0,1
	Ефавіренц (EFV)	G190A	EFV, NVP	14,1	0,2
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Етравірін (ETR)	K101E	Усі ННІЗТ, крім DOR	7,3	0,2
	Невірапін (NVP)	V106M	EFV, NVP	6,9	0
	Рілпівірін (RPV)				
Інгібітори проникнення	Енфувіртид (T-20)				
	Фостемсавір (FTR)				
	Ібалізумаб (IBA)	Недоступний	Недоступний	Недоступний	Недоступний
Інгібітори перенесення ланцюга інтегрази	Маравірок (MVC)				
	Біктегравір (BIC)	N155H	RAL, EVG	19,7	0
	Каботегравір (CAB)	G140S	RAL, EVG	12,7	0
	Долутегравір (DTG)	Q148H	RAL, EVG	11,9	0
	Ельвітегравір (EVG)	Q148R	RAL, EVG	5,1	0
Ралтегравір (RAL)	Y143R	RAL	5,0	0	
Інгібітор капсули	Ленакапавір (LEN)	M66I	LEN	Недоступний	Недоступний

нання, інгібітори після приєднання, антагоністи хемокінових рецепторів типу CC5 (CCR5) та інгібітори злиття (табл. 2).

Мутації лікарської резистентності можуть виникати як до певного препарату, так і до класу препаратів. Наприклад, МЛР НІЗТ і ННІЗТ виникають в гені зворотної транскриптази ВІЛ. Мутації лікарської резистентності до НІЗТ або знижують ефективність зв'язування з активним сайтом зворотної транскриптази, або спричиняють розблокування праймерів, що закінчуються

НІЗТ [12, 15]. У разі ННІЗТ МЛР інгібують взаємодію або зменшують доступ препаратів до сайту зв'язування в зворотній транскриптазі. Стійкість до ІІІ виникає через мутації в активному сайті протеази ВІЛ, але може частково модулюватись мутаціями сайту розщеплення поліпротеїну ВІЛ [9]. Більшість МЛР для ІІІІ пов'язані або з конформаційними змінами в каталітичній ділянці інтегрази ВІЛ, або з мутаціями в С-кінцевому домені інтегрази [35]. Крім того, резистентність до цього класу препаратів може вини-

кати внаслідок мутацій у генах, відмінних від інтегрази, таких як вірусний 3-поліпуриновий тракт, або накопичення множинних мутацій у гені глікопротеїну оболонки [21, 27]. Цим можна пояснити рідкісні випадки лікарської резистентності в пацієнтів, які отримують ІПЛІ другого покоління без відомих МЛР у гені інтегрази.

У генах білків оболонки ВІЛ виявлено МЛР до інгібіторів проникнення, але ділянки появи мутацій відрізняються залежно від підкласу препарату. Так, МЛР, відповідальні за резистентність до інгібіторів злиття, виявлені в ділянці gp41 ВІЛ [21]. Після лікування інгібіторами до приєднання, інгібіторами після приєднання, антагоністами ССР5 МЛР виникали у ділянці гена білка оболонки gp120. Оскільки ці види мутацій виникають у різних місцях, МЛР для одного підкласу не відповідальні за резистентність до інших підкласів інгібіторів проникнення [14, 38]. Мутації лікарської резистентності до інгібіторів капсидів пов'язані з конформацевичними змінами в гексамерах капсиду ВІЛ, що призводить до стеричних перешкод, які протидіють зв'язуванню інгібітору капсиду з відповідною ділянкою ВІЛ. Це запобігає стабілізації вірусного ядра, опосередкований інгібітором капсиду, і подальшому блокуванню вірусної інтеграції [5, 34].

Поширеність МЛР відрізняється в різних країнах через відмінності у використанні АРТ, доступі до моніторингу та, меншою мірою, підтипі вірусу. Виникнення резистентності під час лікування в більшості випадків пов'язане з невдалим пригніченням реплікації вірусу через неоптимальний рівень препарату, часто при поганій прихильності до терапії та/або неправильно підібраній схемі терапії [6, 23]. Основні МЛР пов'язані з певним класом препаратів, та їхня поширеність у світі наведені в табл. 2 [8].

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що резистентність вірусу, спричинена лікуванням, є поширенішою, ніж вірусна резистентність, що передається, і для якої показники переданої лікарської резистентності до препаратів відрізняються. Однак класи антиретровірусних препаратів з високими показниками резистентності до лікування, такі як ННІЗТ, також мають високі показники переданої резистентності [28]. Передана резистентність до препаратів класу ІПЦІ трапляється рідко, хоча її поширеність слід продовжувати контролювати в усьому світі через збільшення досвіду використання цього класу препаратів [3].

Вибір початкової АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу ґрунтується на оцінках поширеності лікарської резистентності ВІЛ на популяційному рівні в осіб, які починають тера-

пію. Раніше ВООЗ рекомендувала методи класифікації поширеності переданої лікарської резистентності в пацієнтів, які, ймовірно, недавно були інфіковані ВІЛ. Такий підхід був розроблений для максимального включення вірусу з МЛР, переданими до того, як їх витіснили пристосовані ревертанти дикого типу [3, 25]. Однак дані обстеження не були репрезентативними на національному рівні, в умовах низької захворюваності та обмежених критеріїв залучення учасників ускладнювали завершення реєстрації підходу до оцінки лікарської резистентності в розумні терміни [7].

У 2015 р. ВООЗ змінила стратегію нагляду за лікарською резистентністю ВІЛ, зосередившись насамперед на хворих, які ще не розпочали АРТ або які раніше приймали антиретровірусні препарати та відновили терапію першої лінії, наприклад, ті, хто отримував АРТ для профілактики передачі інфекції від матері до дитини, або пацієнти, в яких попередня АРТ була перервана. Таку лікарську резистентність назвали резистентністю до початку лікування [41]. Ця стратегія спостереження дає змогу оцінити загальне навантаження лікарської резистентності ВІЛ серед пацієнтів, яким первинно або повторно призначають АРТ, і найкраще підтримує оптимізацію клінічних протоколів лікування ВІЛ-інфекції в дорослих та підлітків у межах підходу громадської охорони здоров'я в більшості країн із низьким та середнім рівнем доходу.

За даними ВООЗ, схеми АРТ, що ґрунтуються на ННІЗТ, рекомендують як схеми лікування першої лінії в більшості країн [22]. Поширеність резистентності до препаратів АРТ класу ННІЗТ до початку лікування зросла до понад 10 % у зв'язку з високою поширеністю АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [30]. З огляду на це з 2019 р. ВООЗ рекомендує долутегравір як кращий препарат першої та другої лінії для всіх пацієнтів, оскільки він має менше побічних ефектів, ніж ННІЗТ, і високий генетичний бар'єр для розвитку лікарської резистентності [42]. Лікарська резистентність до початку лікування може обмежувати можливості АРТ і знижувати її ефективність [4]. Люди, які живуть із ВІЛ, змушені купувати інші препарати АРТ у зв'язку з високою поширеністю лікарської резистентності до широко використовуваних схем лікування першої лінії ще до початку лікування, що збільшує економічне навантаження на них. Зростання смертності та збільшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції через незадовільні результати АРТ перешкоджатимуть глобальній профілактиці та боротьбі з епідемією ВІЛ/синдрому набутого імунodefіциту [31, 33]. Якщо проблема

лікарської резистентності ВІЛ не буде ефективно вирішена, це може призвести до збільшення кількості резистентних до лікарських препаратів вірусів та виникнення множинної лікарської резистентності [20]. Таким чином, важливо проводити безперервний нагляд за лікарською резистентністю серед людей, які живуть з ВІЛ, але тестування на резистентність до ВІЛ не є рутинною процедурою для клінічного ведення хворих у більшості країн із низьким та середнім рівнем доходу через високу вартість цього методу дослідження.

Взаємодія всіх МЛР, наявних у певній популяції вірусів, визначає рівень лікарської резистентності або чутливості до певного лікарського засобу та/або схеми лікування. Мутації мають різний рівень резистентності до різних препаратів у межах одного класу. Наприклад, мутація протеази I84V значно знижує чутливість до атазанавіру, але лише незначно впливає на чутливість до лопінавіру та дарунавіру. Поява окремих МЛР та їхній вплив на вірусну пристосованість також можуть відрізнятися в підтипах ВІЛ. Мутації лікарської резистентності, визначені для певного препарату, також можуть зробити вірусну популяцію менш чутливою до інших препаратів у межах того самого класу (перехресна резистентність). Наприклад, мутації інтегрази G140S та Q148H/K/R, які можуть бути визначені для ральтегравіру або ельвітегравіру, у поєднанні можуть підвищувати резистентність до долутегравіру та біктегравіру [8].

На відміну від перехресної резистентності деякі МЛР, які надають стійкість до одного препарату, можуть призвести до того, що популяція вірусу стане чутливішою до іншого препарату в межах того самого класу. Наприклад, мутація RT M184V спричиняє високий рівень резистентності до ламівудину та емтрицитабіну при одночасному підвищенні чутливості до зидовудину та тенофовіру *in vitro* [8]. Це вважалося потенційним механізмом стійкої ефективності комбінованої терапії зидовудин/ламівудин, але виявилося, що сенсibiliзація до зидовудину є тимчасовим ефектом M184V [8]. У деяких випадках така підвищена сприйнятливості може виникати й між класами препаратів. Наприклад, мутація RT F227C, визначена для доравірину, надає гіперсприйнятливості до досліджуваного нуклеозидного інгібітора транслокації зворотної транскриптази іслатравіру *in vitro* [26].

Мутації, що забезпечують відносно високий рівень лікарської резистентності (первинні МЛР), часто спричиняють зниження вірусної пристосованості та реверсію вірусу до дикого типу [8]. Додаткові або вторинні МЛР можуть діяти синергічно, що призводить до більшої та ширшої стій-

кості та/або компенсації втрати вірусної пристосованості, спричиненої первинною МЛР [13]. Первинні МЛР зазвичай передують вторинним МЛР. Багато МЛР погіршують вірусну пристосованість, тому при відміні препарату, до якого розвинулася резистентність, може відбуватися реверсія вірусної популяції з МЛР до дикого типу [8]. Реверсія може також виникнути через активацію архівного вірусу дикого типу з латентно інфікованих клітин, який швидко витісняє мутований вірус. У випадках переданої лікарської резистентності, коли немає архівного вірусу дикого типу, реверсія відбувається повільніше за рахунок зворотної мутації мутованого штаму [8]. Швидкість реверсії може змінюватися залежно від кількості необхідних зворотних мутацій, впливу на здатність вірусної реплікації з боку окремих МЛР і відносної пристосованості мутантних та зворотномутованих вірусів (на які можуть впливати вторинні МЛР) [8]. Крім того, еволюційний шлях до реверсії до дикого типу може бути заблокований у вірусів, які мають множинні мутації та знижену здатність до реплікації за допомогою механізму, відомого як компенсаторна фіксація. Наприклад, тривале збереження (до 4 років) множинних МЛР до ІІ спостерігали в пацієнтів після відміни цього класу препаратів. Імовірно, це пов'язане з подальшими вторинними мутаціями, які вже частково компенсували початкову втрату реплікативної здатності [8].

Хоча вірусна популяція потенційно повертається до дикого типу, після відміни препарату, до якого розвинулася резистентність, МЛР зберігаються протягом усього життя завдяки інтеграції ВІЛ у геном клітини-господаря [18]. Мутації лікарської резистентності можуть архівуватися як провірусна ДНК у клітинній ДНК людини та з'являтися в циркулюючій вірусній популяції при повторному призначенні лікарського препарату, який раніше використовували в схемі і до якого розвинулася резистентність [13]. При виборі нової схеми лікування для пацієнта, який не відповів на терапію, слід враховувати повну історію АРТ, причини вірусологічної невдачі, а також результати поточних і попередніх тестів на резистентність за можливості [13].

Найпоширенішим способом тестування на резистентність до препаратів АРТ є використання генотипових тестів. У пацієнтів із більшим анамнезом лікування і, можливо, складнішими моделями мутацій фенотипові тести на резистентність до препаратів АРТ можуть доповнювати тестування генотипу.

Популяційне секвенування за Сенгером тривалий час є стандартною процедурою для виявлення всіх мутацій резистентності ВІЛ, але воно зазвичай

чай не виявляє рідкісних резистентних до препаратів варіантів ВІЛ, частота яких становить менше ніж 15–20 % у межах квазівидів, через низьку чутливість тесту [42]. Такі варіанти резистентності можуть бути наявними у ВІЛ-інфікованих осіб як до початку лікування, так і під час АРТ, що призводить до неефективності лікування. Тому моніторинг цих мутацій має вирішальне значення для досягнення ефективності терапії ВІЛ.

Секвенування нового покоління (СНП) може виявляти як поширені, так і рідкісні резистентності до препаратів АРТ. Доведено його придатність для виявлення мутацій лікарської резистентності ВІЛ-1 [18]. Використання методів СНП у тестуванні на генотипову резистентність дасть змогу поліпшити діагностику та нагляд за ВІЛ при менших витратах та рівні автоматизації. Традиційне використання порога < 20 % для секвенування за Сенгером може підвищити чутливість тесту на виявлення пацієнтів із ризиком вірусологічної невдачі під час АРТ першої лінії на основі ННІЗТ [24]. Рідкісні варіанти лікарської резистентності можуть значною мірою бути пов'язані із дозозалежним підвищеним ризиком вірусологічної невдачі АРТ першої лінії [37]. Інші дослідження показали, що невелика кількість виявлених випадків лікарської резистентності не була пов'язана з невдачею АРТ без попередньої АРТ [10].

Таким чином, з одного боку, слід пам'ятати, що, незважаючи на потенційну можливість розвитку множинних МЛР, резистентність не є широко поширеним явищем в епоху ефективної та добре переносної АРТ першої лінії з високим генетичним бар'єром резистентності. З другого боку, всебічне розуміння лікарської резистентності ВІЛ і того, як її можна контролювати в клінічних умовах, є актуальним для забезпечення постійного пригнічення реплікації вірусу, особливо для країн із низьким та середнім рівнем доходу. Вибір схеми АРТ із високим бар'єром резистентності –

ключовий крок у запобіганні їй, але інші чинники, такі як вибір простої, добре переносної АРТ, підтримання прихильності до лікування та моніторинг лікарської взаємодії, не менш важливі. Слід пам'ятати, що після появи МЛР вони стають довічними та можуть обмежити можливості лікування в межах класів. Розуміння причин вірусологічного збою має важливе значення для мінімізації подальшого розвитку резистентності та забезпечення успіху нових методів лікування. Профілактика та контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів. Найважливішим інструментом моніторингу розвитку резистентності ВІЛ до певних лікарських засобів є тестування на можливі МЛР. Перевагу віддають генотиповим тестам на лікарську резистентність, лише в деяких випадках їх можна доповнити фенотиповими тестами, наприклад, за великого анамнезу лікування або наявності складніших моделей мутацій резистентності. Із генотипових тестів СНП видається перспективнішим через його вищу чутливість і специфічність порівняно зі стандартним секвенуванням за Сенгером. Воно має стати важливою частиною майбутніх досліджень розвитку лікарської резистентності на основі МЛР.

Висновки

1. Лікарська резистентність здебільшого трапляється при застосуванні раніших схем АРТ, наприклад, на основі ННІЗТ.
2. Вибір сучасних схем АРТ із високим порогом резистентності є ключовим кроком у запобіганні розвитку лікарської резистентності ВІЛ.
3. Генотипові тести (СНП) є пріоритетними методами тестування на резистентність ВІЛ.
4. Профілактика й контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – Д.О. Потій, І.В. Антонюк, К.О. Коломієць; опрацювання матеріалу – В.В. Потій, Д.О. Потій, В.Т. Кірієнко, І.В. Антонюк, К.О. Коломієць; написання статті – В.В. Потій, Д.О. Потій; редагування статті – В.П. Мельник, В.Т. Кірієнко.

Список літератури

- Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, et al. Real-life experience with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Mar 31;77(4):1133-9. doi: 10.1093/jac/dkab481. PMID: 35040990.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4:e349-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
- Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2008;13(Suppl 2):25-36.
- Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):377-88. doi: 10.1093/infdis/jiaa683.
- Bester SM, Adu-Ampratwum D, Annamalai AS, et al. Structural and mechanistic bases of viral resistance to HIV-1 capsid inhibitor lenacapavir. *mBio.* 2022 Oct 26;13(5):e0180422. doi: 10.1128/mbio.01804-22.
- Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ, Atkins KE, Hué S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol.* 2021;51:56-64. doi: 10.1016/j.coviro.2021.09.009.
- Bussmann H, de la Hoz Gomez F, Roels TH, et al. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Botswana: lessons learned from the HIVDR-Threshold Survey conducted among women presenting for routine antenatal care as part of the 2007 national sentinel survey. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27(4):365-72. doi: 10.1089/aid.2009.0299.
- Carr A, Mackie NE, Paredes R, Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: A clinical perspective. *Antivir Ther.* 2023;28(5). doi: 10.1177/13596535231201162.
- Chang MW, Torbett BE. Accessory mutations maintain stability in drug-resistant HIV-1 protease. *J Mol Biol.* 2011 Jul 22;410(4):756-60. doi: 10.1016/j.jmb.2011.03.038.
- Chimukangara B, Samuel R, Naidoo K, de Oliveira T. Primary HIV-1 drug resistant minority variants. *AIDS Rev.* 2017 Apr-Jun;19(2):89-96.
- Chung MH, McGrath CJ, Beck IA, et al. Evaluation of the management of pretreatment HIV drug resistance by oligonucleotide ligation assay: A randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020;7:e104-e112. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30337-6.
- Cilento ME, Kirby KA, Sarafianos SG. Avoiding drug resistance in HIV reverse transcriptase. *Chem Rev.* 2021 Mar 24;121(6):3271-96. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00967.
- Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec;46:292-307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031.
- Collier DA, Monit C, Gupta RK. The impact of HIV-1 drug escape on the Global Treatment Landscape. *Cell Host Microbe.* 2019 Jul 10;26(1):48-60. doi: 10.1016/j.chom.2019.06.010.
- Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 2. *Curr Opin Virol.* 2013 Apr;3(2):119-28. doi: 10.1016/j.coviro.2013.03.014.
- European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 11.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.
- Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA.* 2023;329(1):63-84. doi: 10.1001/jama.2022.22246.
- Geretti AM, Blanco JL, Marcelin AG, et al. HIV DNA sequencing to detect archived antiretroviral drug resistance. *Infect Dis Ther.* 2022;11:1793-803. doi: 10.1007/s40121-022-00676-y.
- Godfrey C, Thigpen MC, Crawford KW, et al. Global HIV antiretroviral drug resistance: a perspective and report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases consultation. *J Infect Dis.* 2017;216:S798-S800. doi: 10.1093/infdis/jix137.
- Guglielmi G. Highly virulent HIV variant found circulating in Europe. *Nature.* 2022. doi: 10.1038/d41586-022-00317-x.
- Hikichi Y, et al. Mutations outside integrase lead to high-level resistance to dolutegravir. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, Washington; 2023.
- HIV Drug Resistance Report 2021[EB] [(accessed on 16 August 2023)]. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240038608>.
- Hultquist JF, Lee K, KewalRamani VN, Diaz-Griffero F. GS-CA1 and lenacapavir stabilize the HIV-1 core and modulate the core interaction with cellular factors. *iScience.* 2021 Dec 9;25(1):103593. doi: 10.1016/j.isci.2021.103593.
- Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadellà M, Pareira M, Kityo C, Steegen K, Naniche D, Clotet B, Rinke de Wit TF, Paredes R; PanAfrican Studies to Evaluate Resistance. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *Lancet HIV.* 2018 Nov;5(11):e638-e646. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30177-2.
- Jordan MR, Bennett DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther (Lond).* 2008;13(Suppl 2):15.
- Lai MT, Feng M, Xu M, et al. Doravirine and islatravir have complementary resistance profiles and create a combination with a high barrier to resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0222321. doi: 10.1128/aac.02223-21.
- Malet I, Subra F, Charpentier C, et al. Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *mBio.* 2017 Sep 26;8(5):e00922-17. doi: 10.1128/mBio.00922-17.
- McClung RP, Oster AM, Ocfemia MCB, et al. Transmitted drug resistance among human immunodeficiency virus (HIV)-1 diagnoses in the United States, 2014-2018. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 23;74(6):1055-62. doi: 10.1093/cid/ciab583.
- Milne RS, Beck IA, Levine M, et al. Low-frequency pretreatment HIV drug resistance: Effects on 2-year outcome of first-line efavirenz-based antiretroviral therapy. *AIDS.* 2022;36:1949-58. doi: 10.1097/QAD.0000000000003361.
- Ouyang F, Yuan D, Zhai W, Liu S, Zhou Y, Yang H. HIV-1 drug resistance detected by next-generation sequencing among ART-naïve individuals: a systematic review and meta-analysis. *Viruses.* 2024 Feb 2;16(2):239. doi: 10.3390/v16020239.
- Pelchen-Matthews A, Borges ÁH, Reekie J, Rasmussen LD, Wiese L, Weber J, et al; EuroSIDA study. Prevalence and Outcomes for Heavily Treatment-Experienced Individuals Living With Human Immunodeficiency Virus in a European Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021 Jun 1;87(2):806-17. doi: 10.1097/QAI.0000000000002635.
- Perrier M, Visseaux B, Landman R, et al. No impact of HIV-1 protease minority resistant variants on the virological response to a first-line PI-based regimen containing darunavir or atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):173-6. doi: 10.1093/jac/dkx366.
- Phillips AN, Stover J, Cambiano V, et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis.* 2017;215:1362-5. doi: 10.1093/infdis/jix089.
- Rose R, Gartland M, Li Z, et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between temsavir and ibalizumab or maraviroc. *AIDS.* 2022 Jan 1;36(1):11-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000003097.
- Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008 Apr-Jun;10(2):67-84.
- Shin YH, Park CM, Yoon CH. An Overview of human immunodeficiency virus-1 antiretroviral drugs: general principles and current status. *Infect Chemother.* 2021 Mar;53(1):29-45. doi: 10.3947/ic.2020.0100.

37. Su Y, Cai R, Zhu Y, et al. Pre-existing low-frequency resistance mutations increase the risk of antiretroviral treatment failure in HIV-1 naïve patients. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Nov 20;136(22):2756-8. doi: 10.1097/CM9.0000000000002901.
38. Su Y, Chong H, Xiong S, Qiao Y, Qiu Z, He Y. Genetic pathway of HIV-1 resistance to novel fusion inhibitors targeting the Gp41 pocket. *J Virol*. 2015 Dec;89(24):12467-79. doi: 10.1128/JVI.01741-15.
39. United States Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>.
40. Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: Toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:183-93. doi: 10.1093/jac/dkz404.
41. World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. [Internet]. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550055>.
42. Yang LL, Li Q, Zhou LB, Chen SQ. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:547-55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.008.

V.V. Potii¹, D.O. Potii¹, V.P. Melnyk¹, V.T. Kiriienko², I.V. Antoniuk¹, K.O. Kolomiets¹

¹ Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

HIV Drug Resistance in the Era of Modern Antiretroviral Therapy (Review)

The widespread use of antiretroviral therapy (ART), including in low- and middle-income countries, on the one hand, has reduced HIV-related morbidity and mortality, but on the other hand, it has led to an increase in the number of cases of HIV infection associated with a variant of the virus resistant to ART drugs. Although cases of drug resistance to modern ART regimens are rare, an analysis of foreign literature in recent years has shown that the problem of HIV drug resistance is relevant, especially for low- and middle-income countries, given the fact that the latter widely use ART regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) of HIV, to which the level of resistance is higher compared to more modern ART regimens.

Objective – to highlight the importance of prevention and control of HIV drug resistance as one of the reasons for limiting the possibilities of ART and reducing its effectiveness.

Materials and methods. A search for sources of information on HIV drug resistance was conducted in the scientometric databases Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed using the following keywords: «HIV resistance», «HIV resistance testing», «HIV drug resistance mutations». After processing the publications, professional sources that met the query conditions were selected for review. Preference was given to sources of information that were published from 2020 to 2024.

Results and discussion. The basis of changes in the genetic structure of HIV is multiple drug resistance mutations (MDRs), which can appear both during the suppression of viral replication by ART drugs (mutations that arise during treatment) and be transmitted during primary HIV infection (mutations that are transmitted). The latter are associated with virological failure and limitation of ART options in patients even before the start of treatment. Analysis of literature sources showed that the prevalence of drug resistance varies between countries, but in general does not exceed 20 % for most countries and is mostly found with the use of earlier ART regimens. Based on this, it is extremely important to take into account the full history of ART and the results of current and previous resistance tests. However, it should be taken into account that testing for HIV drug resistance is not a routine method of research in low- and middle-income countries.

Modern ART regimens have higher barriers to the development of drug resistance. The selection of ART drugs with a high resistance barrier and the control of drug resistance mutations are key to success in preventing the development of the latter.

The most common way to test for HIV resistance to ART drugs is the use of genotypic tests. Among the latter, next-generation sequencing (NGS) is a promising method for detecting drug resistance mutations, which is urgently needed in improving HIV diagnostics and surveillance, especially in identifying patients at risk of virological failure during first-line ART based on NNRTIs of HIV.

Conclusions. HIV drug resistance is not common and is mostly found in low- and middle-income countries that use ART regimens with lower resistance barriers, such as NNRTIs. Therefore, the choice of modern ART regimens with high resistance thresholds is a key step in preventing the development of HIV drug resistance. Genotypic tests, such as NGS, are the preferred methods for testing of HIV resistance. In turn, the prevention and control of HIV drug resistance is crucial to maintaining the effectiveness of modern antiretroviral drugs.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, drug resistance mutations, next-generation sequencing.

Контактна інформація / Corresponding author

Потій Вікторія Віталіївна, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб, фізйотриї та дерматовенерології
<https://orcid.org/0000-0002-3710-3009>
E-mail: v.potii@kmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 21.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Потій ВВ, Потій ДО, Мельник ВП, Кірієнко ВТ, Антонюк ІВ, Коломієць КО. Лікарська резистентність вірусу імунодефіциту людини в епоху сучасної антиретровірусної терапії (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:107-115. doi: 10.30978/TB2025-3-107.
- Potii VV, Potii DO, Melnyk VP, Kirienko VT, Antonjuk IV, Kolomiets KO. [HIV Drug Resistance in the Era of Modern Antiretroviral Therapy (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:107-115. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-107>. Ukrainian.



Радугеорґійович Процук (1939—2025)

Відійшов у вічність професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Радугеорґійович Процук.

Науково-медичній спільноті України Радугеорґійович був відомий як висококваліфікований фахівець, лікар вищої категорії, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України.

Народився Р.Г. Процук у 1939 році на Буковині. Селянська родина Процуків у 1941 р. була репресована й вивезена до Казахстану. Повернулися в рідні краї лише 1947 року.

У 1957 р. Радугеорґійович вступив до Чернівецького державного медичного інституту. Трудову лікарську діяльність розпочав у містечку Млинів Рівненської області на посаді лікаря-фтизіатра центральної районної лікарні.

Прагнучи нових глибоких знань, талановитий лікар вступив до аспірантури на кафедрі фтизіатрії Київського інституту вдосконалення лікарів, яку очолював доктор медичних наук, професор Євген Дмитрович Петров.

Становлення молодого вченого відбулося за наставництва видатних українських медиків-науковців Бориса Петровича Яценка та Миколи Степановича Пилипчука.

Після захисту кандидатської дисертації Радугеорґійович почав працювати в Київському медичному інституті (нині — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) спочатку асистентом, згодом — доцентом, з 2001 р. — професором кафедри фтизіатрії та пульмонології.

Наслідуючи своїх учителів, Р.Г. Процук зробив вагомий внесок у підготовку наукових і лікарських кадрів, упровадження наукових досягнень у педагогічний процес та практику охорони здоров'я.

Наукові дослідження професора Процука були пов'язані з вивченням проблем фтизіатрії, пульмонології, ВІЛ-інфекції/СНІДу і педагогіки.

Основоположними є його роботи в галузі аерозольотерапії, радіоізотопні та електронно-мікроскопічні дослідження впливу інгаляцій ультразвукових аерозолів лікарських препаратів на аерогематичний бар'єр, сурфактантну систему легень, кондиціювання повітря, що видихається, мукоциліарний кліренс, функцію зовнішнього дихання, гемодинаміку малого і великого кола кровообігу, що дало змогу вперше розкрити механізми як лікувальної, так і пошкоджувальної дії аерозолів.

Він є автором і співавтором понад 500 наукових праць, зокрема 6 монографій, 3 підручників,

19 навчальних посібників, 18 методичних рекомендацій тощо.

Раду Георгійовичу вдалося розробити та впровадити в лікарську практику низку приладів, методів діагностики й лікування туберкульозу, які захищені 13 винаходами та патентами.

Професор Процюк брав активну участь у громадській науково-педагогічній діяльності як перший віце-президент Громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України», віце-президент Громадської організації «Міжнародна академія освіти і науки».

Високий професіоналізм та здобутки Р.Г. Процюка відзначені високими державними, академічними та громадськими нагородами.

У пам'яті колег-співробітників кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, друзів і лікарів-фтизіатрів Раду Георгійович залишився світлою та доброю людиною, мудрим наставником, взірцем порядності й професіоналізму.

Сумуємо та висловлюємо щирі співчуття рідним і близьким.

*Ректорат Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Колектив кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Президія Громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України»
Президія Громадської організації «Міжнародна академія освіти і науки»
Редакційна колегія журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»*

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) 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 перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати 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, малюнки, 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://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.

СПИСКИ 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 (спрощений) 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 технологій 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: vitalopol3@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: vitalopol3@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 pilin 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.

Ліцензійні умови використання наукової статті у журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Назва статті _____

Автори статті _____

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів співавтор _____ несе повну відповідальність за подання рукопису.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їхню інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

(прізвища та підписи)

Дата _____