



**USAID**  
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

**PATH**  
P O S S I B L E

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований медичний журнал

№ 4 (59) 2024

Factors Influencing the Implementation  
of Antiretroviral Therapy Adherence  
in HIV/AIDS Patients

Detection of the Risk of Intraoperative  
and Postoperative Surgical Complications  
in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Features of Diagnosis and Treatment  
of Endometriosis-Associated Pneumothorax

**Tuberculosis**  
**Lung Diseases**  
**HIV Infection**

ukrainian peer-reviewed  
scientific and practical  
specialized medical  
journal

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований медичний журнал

№ 4(59)  
2024

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, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, 1findr, Dimensions, Scilit, Lens, Microsoft Academic, Naver, BASE, WorldCat, EuroPub, Sciencegate, OUCI, NLM Catalog, Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

## Подяка

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

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

**Tuberculosis  
Lung Diseases  
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2024 р.

ukrainian peer-reviewed  
scientific and practical  
specialized medical  
journal

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований медичний журнал

## Державна реєстрація

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

## Засновники

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

## Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця  
Протокол № 4 від 28.11.2024 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 05.12.2024 р.

Замовлення № 0424ТЛ

Ум. друк. арк. 13,02

Формат 60 × 84/8

Папір офсет. Друк офсет.

Наклад — 480 прим.

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,

вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон (044) 298-00-60

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)

Казаков 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)

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© 2024 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
<https://nmuofficial.com>

© 2024 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»,  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

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

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

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES**

- 5 The Impact of the Risk Factors on Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic  
**E. Lesnic, L.D. Todoriko, I.O. Semianiv, A. Niguleanu**  
Вплив чинників ризику на генералізацію туберкульозної інфекції під час пандемії COVID-19  
**Е. Леснік, Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, А. Нігулеану**
- 12 Клініко-діагностична характеристика туберкульозного менінгоенцефаліту в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією  
**З.І. Піскур, М.І. Сахелашвілі, О.Є. Бегоулев**  
Clinical and Diagnostic Characteristics of Tuberculosis Meningoencephalitis among Patients with HIV Infection  
**Z.I. Piskur, M.I. Sakhelashvili, O.Ye. Biehouliev**
- 19 Особливості розвитку легеневої гіпертензії при плевриті та синдромі плеврального випоту туберкульозного генезу  
**І.Д. Дужий, Л.Н. Приступа, Р.З. Еластал, В.Я. Пак, І.М. Медведєва, О.Є. Бегоулев, Ю.О. Гречаниук**  
Development Features of Pulmonary Hypertension in Pleurisy and Syndrome of Tuberculous Pleural Effusion  
**I.D. Duzhyi, L.N. Prystupa, R.Z. Elastal, V.Ya. Pak, I.M. Medvedeva, O.Ye. Biehouliev, Yu.O. Hrechaniuk**
- 25 Роль ендотелію в патогенезі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 за результатами дослідження біомаркера E-селектину  
**І.Ю. Серякова, С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко**  
The Role of The Endothelium in the Pathogenesis of Damage to the Nervous System in Children with COVID-19 According to the Results of the E-Selectin Biomarker Study  
**I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko**
- 33 Вплив пандемії (епідемії) COVID-19 та воєнного стану на динаміку туберкульозу в Сумській області  
**І.Д. Дужий, В.В. Глиненко, П.Ф. Миронов, О.Є. Бегоулев**  
Impact of the COVID-19 Pandemic and Martial Law on the Dynamics of Tuberculosis in Sumy Region  
**I.D. Duzhyi, V.V. Hlynenko, P.F. Myronov, O.Ye. Biehouliev**
- 38 Screening for and Treatment of Epstein–Barr Virus Infection Reactivation as Rehabilitation Tool in Uncontrolled Asthma Patients Who Have Had COVID-19  
**Y.I. Feshchenko, M.O. Polianska, V.I. Ignatieva, G.L. Gumeniuk, S.G. Opimakh**  
Скринінг та лікування реактивації Епштейна–Барр вірусної інфекції як елемент реабілітації в пацієнтів із неконтрольованою бронхіальною астмою, які перенесли COVID-19  
**Ю.І. Фещенко, М.О. Полянська, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк, С.Г. Опімах**
- 44 Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus  
**I.O. Semianiv**  
Патоморфологічні зміни в легенях у хворих на коморбідність туберкульоз легень та цукровий діабет  
**І.О. Сем'янів**
- 49 The Expression Levels of HIF-1 $\alpha$  and the Long Non-Coding RNA HIF1A-AS1 in the Buffy Coat as Prognostic Markers for Severe COVID-19 Outcomes in Patients with Diabetes and Obesity  
**E.I. Dubrovskiy, T.I. Drevytska, A.G. Portnychenko, V.Ye. Dosenko**  
Рівні експресії HIF-1 $\alpha$  та довгої РНК, що не кодує, HIF1A-AS1 як прогностичні маркери тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів із діабетом та ожирінням  
**Є.І. Дубровський, Т.І. Древицька, А.Г. Портниченко, В.Є. Досенко**

- 57 Виявлення ризику інтраопераційних та післяопераційних хірургічних ускладнень на основі денситометричних показників у хворих на туберкульоз легень  
**Є.М. Маєтний**  
Detection of the Risk of Intraoperative and Postoperative Surgical Complications Based on Densitometry Indicators in Patients with Pulmonary Tuberculosis  
**Ie.M. Maietnyi**
- 63 Патолофізіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом  
**Є.Ю. Марушко, Г.Б. Маньковський, Я.Ю. Джунь**  
Pathophysiological Causes of Dyspnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus  
**Ye.Yu. Marushko, G.B. Mankovsky, Ya.Yu. Dzhun**

**ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE**

- 68 Features of Diagnosis and Treatment of Endometriosis-Associated Pneumothorax (Clinical Case)  
**V.V. Moroz, O.I. Kovalchuk, V.O. Motliakh, M.S. Babenko**  
Особливості діагностики та лікування ендометріоз-асоційованого пневмотораксу (клінічний випадок)  
**В.В. Мороз, О.І. Ковальчук, В.О. Мотлях, М.С. Бабенко**

**ОГЛЯДИ / REVIEWS**

- 75 Factors Influencing the Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence in HIV/AIDS Patients  
**Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana**  
Фактори, що впливають на дотримання антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ/СНІД  
**Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana**
- 85 Міжінтегральний підхід до діагностики туберкульозу в умовах сьогодення (огляд літератури)  
**О.Б. Пікас, М.А. Семенюк**  
Integrated Approach to Diagnostic Tuberculosis in Today's Conditions (Review)  
**O.B. Pikas, M.A. Semeniuk**

**ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ / EPIDEMIC SITUATION**

- 92 Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Chernivtsi Region  
**L.D. Todoriko, O.Ya. Pidverbetskyi, O.S. Shevchenko, O.V. Pidverbetska**  
Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та Чернівецькій області  
**Л.Д. Тодоріко, О.Я. Підвербецький, О.С. Шевченко, О.В. Підвербецька**
- 100 Characteristics of the Development of the COVID-19 Pandemic in Ukraine and Peculiarities of Epidemiologic Surveillance  
**V.V. Korolenko, H.A. Mokhort, T.V. Petrushevych, V.V. Korolenko**  
Характеристика розвитку пандемії COVID-19 в Україні та особливості епідеміологічного нагляду  
**В.В. Короленко, Г.А. Мохорт, Т.В. Петрусевич, В.В. Короленко**

**ОСВІТА / EDUCATION**

- 107 Роль вищих навчальних закладів у підготовці лікаря-спеціаліста з ведення туберкульозу  
**І.Я. Макойда, М.М. Островський, О.Б. Молодовець, О.П. Мельник-Шеремета, А.Б. Зубань, У.І. Шевчук-Будз**  
The Role of Higher Educational Institutions in the Training of Physician Specialists for the Management of Tuberculosis  
**I.Y. Makoida, M.M. Ostrovskyy, O.B. Molodovets, O.P. Melnyk-Sheremeta, A.B. Zuban, U.I. Shevchuk-Budz**

**ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS**

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



E. Lesnic<sup>1</sup>, L.D. Todoriko<sup>2</sup>, I.O. Semianiv<sup>2</sup>, A. Niguleanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

# The Impact of the Risk Factors on Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic

The epidemiological indicators of tuberculosis during the COVID-19 pandemic showed an increased rate of late detected forms of tuberculosis (TB) with multiple sites involvement and unfavourable treatment outcome.

**Objective** – to establish the impact of the risk factors on progression and generalisation of TB infection in epidemiological context of COVID-19 pandemic (2020–2023) for identification of targeted interventions to mitigate the pandemic's impact on healthcare control efforts, addressing both clinical and social determinants of TB.

**Materials and methods.** A prospective, case-control study which included 270 patients with pulmonary TB registered during 2020–2023, when the COVID-19 pandemic was declared in the Republic of Moldova, was conducted. The patients were distributed in two groups: study group included 84 patients diagnosed with pulmonary location with associated at least 2 extrapulmonary locations (generalised TB) and control group – 186 patients, diagnosed with pulmonary TB.

**Results and discussion.** The major risk factors for progression and generalization of TB infection in extrapulmonary sites were: male gender, patient's disadvantaged social economical state, and harmful habits (tobacco smoking and alcohol abuse). The late detection was caused by the barriers in accessing the healthcare services specific to the COVID-19 pandemic period, lack of health insurance and low rate of microbiologically confirmed cases. A strong correlation was obtained between unfavourable treatment outcome and patient's disadvantaged social economical state harmful habits, and lung destruction.

**Conclusions.** The risk factors which are involved in the generalisation of tuberculous infection are social economical disadvantaged state with associated harmful habits, and conditions defining low accessibility to healthcare services. It is recommended to screen annually the patients with enumerated risk factors and to facilitate their accessibility to specialised healthcare services for early diagnosis and for ensuring the treatment success.

## Keywords

Tuberculosis, risk factors, treatment outcome.

COVID-19 infection was assessed by WHO as a pandemic on 11<sup>th</sup> March 2020 and was established as a public health emergency of international concern [1, 7, 8, 14–16]. The COVID-19 pandemic reduced the number of notified tuberculosis (TB) cases by 18 % from 7.1 million in 2019 to 5.8 million in 2020 with a slight increase to 6.4 million in 2021, 7.5 million in 2022 and stabilization to 10 million in 2023–2024 [14–16]. The dynamics of TB epidemiological indicators reflected the changes in acces-

sibility of TB specialized services and restructuring of the healthcare system, temporary closure or transformation of healthcare facilities into COVID-19 dedicated centers, reallocation of the healthcare staff to COVID-19 centers, financial barriers, isolation and difficulties in accessing transportation to medical facilities and lack of information [1, 8]. These barriers disproportionately affected certain high risk groups, including people with chronic health conditions, older adults, and socioeconomically

disadvantaged populations, marginalized subpopulations, which finally led to an increased rate of late detected generalized TB. The COVID-19 pandemic had a significant impact on specialized TB healthcare system [7]. The main changes were: financial (loss of revenue), operational (shortage of personal, equipment, supplies, delayed care), modification in healthcare delivery (compulsory hospitalisation was replaced with ambulatory anti-TB treatment) which led to long-term changes (weakened the preparedness to a larger health crisis), exacerbated existing healthcare disparities, making vulnerable risk groups to miss the screening measures (chest X-ray/ tuberculin skin test), and in recovery period was identified the requirement to reinforce the BCG vaccination [1, 8].

Despite the decreasing of the epidemiological indicators of TB during the COVID-19 pandemic (by 39 %) from 2019 till 2020 there was identified an increased rate of late detected and generalised forms [2, 5, 6, 9–12]. Generalised TB (GTB) occurs when uncontrolled *Mycobacterium tuberculosis* infection disseminates through the bloodstream, spreads in the lungs and other extrapulmonary organs [2, 8, 11]. According to the specialized publications, the most affected extrapulmonary sites in GTB were: peripheral lymph nodes, bone and joints, meninges and brain, urogenital and gastrointestinal tracts [9]. Findings from multiple studies revealed that GTB follows after the primary tuberculous infection in severely immunocompromised patients (children under 5 years old, elders ( $\geq 65$  years old), in people living with HIV and patients taking the immunosuppressive treatment or anti-TNF drugs) [2–6, 9–12]. Less frequently GTB develop after the reactivation of latent tuberculous infection localized in the dormant foci on the background of diabetes mellitus, malnutrition, smoking and associated chronic respiratory diseases, silicosis or heavy alcohol consumption [9, 12]. The social-epidemiological conditions which were frequently encountered in patients with GTB were close contact with a source of TB infection, lack of BCG vaccination and probably genetic susceptibility. Poverty and overcrowding were identified in almost all patients with TB [2–6, 9–12]. Academic publications showed that beside the complexity of the risk factors, the non-specific symptomatology contributed to late detection and dissemination of the pulmonary TB infection in extrapulmonary sites [2, 6, 10]. General and systemic symptoms which were encountered in patients with GTB were weakness, loss of appetite, weight loss, fever/feverish, night sweats and chills. Constant pulmonary signs were persistent cough lasting more than 3 weeks, progressive dyspnea, hemoptysis and thoracic pain [2, 6, 10]. The extra-

pulmonary symptoms revealed the affected site or organs. In meningeal TB the patients complain were headaches, nausea and vomiting, which progress in stupor and coma. In genitourinary TB there were lumbar pain, pyuria, hematuria and can progress with the enlargement of the scrotal mass and sterility. The patients with abdominal and peritoneal TB often complained abdominal pain, from mild till acute abdomen and melena. In pericardial TB mostly evident are the chest pain, dyspnea and tachypnea, pericardial tamponade with hypotension, tachycardia, peripheral edema, neck vein distention, paradoxal pulse or weak/absent peripheral pulses. For tuberculous lymphadenitis there was an enlargement of the peripheral lymph nodes, more often of the posterior cervical and supraclavicular chains with possible fistulation on the skin and scrofuloderma [2, 6, 10].

Scholarly publications concluded that the diagnosis of GTB is a challenge due to a large spectrum of clinical signs and low sensibility of laboratory tests in extrapulmonary TB [2–6, 9–13]. A limited number of researches targeted the clinical and laboratory aspects of GTB, and no one identified the evolving risk factors, difficulties in diagnosis and treatment during the COVID-19 pandemic, which constituted the premise of our study.

**Objective** – to establish the impact of the risk factors on progression and generalisation of TB infection in epidemiological context of COVID-19 pandemic (2020–2023) for identification of targeted interventions to mitigate the pandemic's impact on healthcare control efforts, addressing both clinical and social determinants of TB.

## Materials and methods

The research was a prospective case-control study in which were included 270 patients diagnosed with TB, distributed in two groups: study group (SG) – 84 patients diagnosed with generalized TB (one pulmonary and more than two TB extrapulmonary sites) and control group (CG) – 186 patients with pulmonary TB. All patients were registered during the period 01.01.2020–31.12.2023 and they signed the informed consent. Selected period was defined by the declared in the Republic of Moldova as COVID-19 pandemic [3].

The including criteria in the SG were: age older 18 years, TB diagnosed through the conventional methods (clinical, radio-imagistic, microbiological, histological tests), primary location – pulmonary TB and at least 2 extrapulmonary TB locations. In the CG the including criteria were: age older 18 years, TB diagnosed through the conventional methods (clinical, radio-imagistic, microbiological) and pulmonary location. The patients were investi-

gated by collecting the sputum and other relevant clinical samples from which were performed the Ziehl–Neelson staining for the detection of the acid-fast-bacilli, molecular genetic test GeneXpert MTB/Rif and were performed the conventional cultures (solid Lowenstein–Jensen and liquid BACTEC).

The study's schedule included data about:

- biological and social peculiarities, demographic characteristics (living in urban/rural area);
- economical peculiarities: economical state (employed, unemployed, retired, disabled) and health-insurance coverage (presence/lack of health insurance);
- characteristics with high risk: homelessness, migration, infectious contact;
- case-management: methods used for TB detection, medical staff involved in detection, comorbidities, complications and HIV status;
- TB-related characteristics: location (pulmonary/extrapulmonary), results of radiological, microbiological and histological assays, the anti-tuberculosis drugs and the final treatment outcome.

Associated investigations – hemoleucogramme, urine analysis, serum biochemical tests (transaminases, urea, creatinine, lactate dehydrogenase) and the tests for HIV markers were performed in all patient.

The statistical assays used were: the analysis of variance (ANOVA test) and Pearson chi-square test. Statistical significance was determined by the value of  $p < 0.05$ . Multiple linear regression (RML) was performed for calculating the odds ratio (OR) for evaluation of the risks, which were classified in low (1.1–1.59), medium (1.6–2.59) and high ( $> 2.61$ ).

## Results and discussion

Assessing the extrapulmonary sites, which were associated with affected lungs, it was established that abdominal organs (small intestine, liver, peritoneum and mesenteric lymph nodes) were affected in 26 (25 %) cases, followed by the lymph nodes in 19 (18 %), pleura in 19 (18 %), kidneys in 16 (15 %), spine in 13 (12 %), upper respiratory ways in 12 (11 %), skin-subcutaneous tissues in 4 (3 %) and central nervous system-meninges in 3 (3 %) patients. The most common associations were between pleura, abdominal organs and kidney, which was diagnosed in 19 (22 %) cases, followed by the association between pleura and upper respiratory ways in 12 (14 %). All patients with scrofuloderma were diagnosed with the TB of latero-cervical lymphnodes. Diagnosis of pulmonary TB was established by microbiological methods in 55 (65 %) and by clinical-radiological methods in 24 (35 %) patients. Extrapulmonary TB was confirmed using

the clinical-radiological methods in 28 (33 %), microbiologically in 17 (20 %) and histologically in 9 (11 %) patients. Other investigations established etiological diagnosis in 30 (36 %) cases with extrapulmonary involvement

Assessing patients general data, was determined that in the SG predominated men *vs.* women, with the male/female rate 6/1 compared with 1.4/1 in the CG. Men were 72 (86 %) in SG *vs.* 126 (67 %) cases in the CG and male gender represented a high risk factor for progression and generalisation of TB (OR = 2.9 (95 % CI: 1.45–5.63),  $p = 0.04$ ). While distributing patients in the age groups according to the WHO classification was identified that the youngest groups (between 18 and 44 y.o.) predominated in the SG compared with CG, 61 (73 %) *vs.* 38 (20 %) patients and the age less than 45 was a high risk factor for progression of GTB (OR = 9.1 (95 % CI: 4.5–16.5),  $p = 0$ ). The rate of patients residing in urban localities was statistically higher in the CG 156 (84 %) *vs.* 60 (71 %), while the patients from rural localities were more often in the SG 24 (29 %) *vs.* 28 (16 %). Living in rural area, which is associated with lack of specialised health-care services was a high risk factor for progression of TB infection in GTB (OR = 3.8 (95 % CI: 1.9–7.4),  $p = 0$ ). The demonstrably higher proportion of patients without a stable place of living was found in the SG and was identified as a high risk factor for GTB (OR = 3.1 (95 % CI: 1.4–6.9),  $p = 0.02$ ). So, patients with such risk factors: male gender, young age, residing in rural localities and in disadvantaged social economical state should be the targeted by the systematic screening procedures aimed to promote early detection and reduce the risk for generalisation of TB infection. The data were displayed in Table 1.

Table 1. Distribution according to the biological and demographic peculiarities, n (%)

Indicators	Study group (n = 84)	Control group (n = 186)	p*
Men	72 (86)	126 (67)	< 0.001
Women	12 (14)	60 (33)	< 0.001
<i>Age, years old</i>			
18–24	2 (2)	0	> 0.05
25–34	18 (21)	8 (4)	< 0.001
35–44	41 (49)	30 (16)	< 0.001
45–54	14 (17)	42 (23)	> 0.05
55–64	11 (13)	57 (30)	< 0.001
≥ 65	2 (3)	49 (26)	< 0.001
Urban	60 (71)	156 (84)	< 0.05
Rural	24 (29)	18 (19)	< 0.05
Homeless	15 (18)	12 (6)	< 0.05

Note. \* p-value in ANOVA test.

Table 2. Distribution according to the social peculiarities and harmful habits, n (%)

Indicators	Study group (n = 84)	Control group (n = 186)	p*
Low level of academic education	68 (81)	68 (36)	< 0.001
Optimal level of academic education	16 (19)	118 (64)	< 0.001
Employed	12 (14)	61 (33)	< 0.01
Unemployed, students, people with disabilities	76 (90)	125 (67)	< 0.001
Single, divorced, widowed	54 (64)	76 (41)	< 0.001
Active smokers	74 (89)	71 (40)	< 0.001
Active/past drug users	8 (8)	12 (6)	> 0.05
Heavy alcohol drinkers	32 (38)	29 (15)	< 0.001
Returned from abroad	10 (11)	21 (11)	> 0.05
TB contact	21 (25)	19 (10)	< 0.01

Note. \* p-value in ANOVA test.

The social peculiarities, which were assessed were: the last level of the academic education, economical state, harmful habits (tobacco smoking, alcohol abuse) and migrational history (returned from abroad, refugee, displaced). The academic state was divided in two categories: the low level (primary and incomplete secondary), which statistically predominated in the SG 68 (81 %) vs. 88 (47 %) and optimal level (secondary and high education), which was more often identified in the CG 118 (63 %) vs. 16 (19 %). The low academic education was identified as a high risk factor for GTB (OR = 4.6 (95 % CI: 2.6–8.1), p = 0). Disadvantaged economical state (unemployment, people with disabilities, retired and students) was established in a statistically larger share in the SG 76 (90 %) vs. 125 (67 %) cases, and was identified as a high risk factor for GTB (OR = 3.1 (95 % CI: 1.5–6.1), p = 0.04).

Patients without a medical insurance statistically were substantially more identified in the SG – 54 (64 %) vs. 87 (47 %). Single state patients, were more frequently in the SG 54 (64 %) vs. 76 (41 %), being established as a medium risk factor for GTB (OR = 2.4 (95 % CI: 1.5–4.9), p = 0). The harmful habits, such as active tobacco smoking predominated in the SG 74 (89 %) vs. 71 (40 %) cases in the CG, and the chronic alcoholism/heavy drinking in 32 (38 %) vs. 29 (21 %), respectively. So, both unhealthy habits were identified as high risk factors, with a more elevated value attributed to tobacco smoking (OR = 11.5 (95 % CI: 5.4–23.6), p = 0.01), then to chronic alcoholism/heavy drinking (OR = 3.5 (95 % CI: 1.9–6.2), p = 0). Every tenth patient from both groups, was a migrant returned from abroad during the last 12 months, after a staying for more than 3 months. The TB contact in the frame of the family cluster was established in a higher proportion in the SG, 21 (25 %) vs. 19 (10 %) cases in CG, constituting a high risk factor for GTB (OR = 2.9 (95 % CI: 1.4–5.8), p = 0).

Concluding exposed data, was established that the social unfavourable characteristics and harmful habits were the risk factors TB with multiple sites and it would be recommended to be annually screened to prevent the late detection of TB. Exposed data were reflected in the Table 2.

National clinical policy based on international recommendations requires the examination of the symptomatic patients through microbiological assays of the symptomatic cases and the radiological investigation of the high risk groups in the frame of the systematic screening [10]. Studying the case-detection of the patients, it was found that the rate of the new cases was higher in the CG 165 (89 %) vs. 60 (71 %) in the SG and those who were already exposed to anti-tuberculous drugs predominated in the CG 21 (11 %) vs. 24 (19 %) cases.

By the general practitioners were detected more often the patients from the CG 171 (92 %) vs. 51 (61 %) and by the different specialised physicians in the SG 33 (39 %) vs. 15 (8 %) in the CG. Through the symptomatic screening were detected majority of the cases from the SG 168 (91 %) vs. 61 (73 %) in the CG and through the systematic screening predominantly in the CG 23 (27 %) vs. 18 (10 %) cases. While collecting the anamnesis, the acute onset (0–30 days) of the diseases was perceived in 25 (13 %) cases and subacute (30–90 days) in 82 (44 %) cases. All patients from the SG and 79 (42 %) of the CG complained for more than 90 days before diagnosis was established. Such signs of the intoxication syndrome – asthenia, lost of weight, night sweats, fever/feverish and the bronchopulmonary syndrome – cough, muco-purulent expectorations were identified in all patients of the SG and in 112 (60 %) cases of the CG. Assessing the clinical diagnosis, infiltrative form statistically predominated in the CG, 186 (100 %) vs. 61 (72 %) in the SG. Disseminated and cavernous forms were diagnosed more often in the SG, 21 (25 %) vs.

Table 3. Distribution according to the case-detection and case-types, n (%)

Indicators	Study group (n = 84)	Control group (n = 186)	p*
New cases	60 (71)	165 (89)	< 0.001
Previously treated	24 (19)	21 (11)	< 0.001
Detected by the primary healthcare staff	51 (61)	171 (92)	< 0.001
Detected by the specialist	33 (39)	15 (8)	< 0.001
Detected through the symptomatic screening	61 (73)	168 (91)	< 0.001
Detected by active case-finding	23 (27)	18 (10)	< 0.001
HIV-infected	21 (25)	20 (11)	< 0.01
Presence of co-morbidities	80 (95)	96 (51)	< 0.001
Lung destruction	61 (73)	41 (22)	< 0.001
AFB positive (sputum)	47 (56)	38 (20)	< 0.001
GeneXpert MTB/Rif positive	51 (61)	61 (33)	< 0.001
LJ/BACTEC culture positive	55 (65)	40 (21)	< 0.001
MDR-TB	7 (5)	11 (6)	> 0.05

Note. \* p-value in ANOVA test.

2 (3 %) in CG, respectively. Both lungs were affected in 65 (77 %) cases and extensive TB in more than 3 lung segments was detected in all patients from the SG compared with 23 (13 %) cases of CG.

Lung parenchymal destruction or cavitation was radiologically identified in a statistically higher proportion in the SG 61 (73 %) vs. 41 (22 %) cases of CG. Microbiological tests were positive in a higher proportion in the SG: AFB assays in 46 (56 %) vs. 38 (20 %) cases of CG, GeneXpert MTB/Rif 51 (61 %) vs. 61 (33 %) and conventional cultures in 55 (65 %) vs. 40 (21 %) cases, respectively. Despite important differences between the rate of positive microbiological tests between the groups, the rate of MDR-TB was similar 7 (5 %) in SG vs. 11 (6 %) in CG. To assess the correlation between the indicators was used Pearson correlation test. It was established a strong correlation between the positive sputum smear results for AFB assays and parenchymal lung destruction (Pearsons  $R = 0.7$ ;  $p = 0$ ), positive GeneXpert MTB/Rif results (Pearsons  $R = 0.81$ ;  $p = 0$ ) and conventional conventional cultures (Pearsons  $R = 0.84$ ;  $p = 0$ ). The microbiologically positive results in feces were obtained in 18 (21 %), in pleural liquids in 12 (14 %) and in urine in 9 (11 %) cases of the SG. It is important to emphasize a higher rate of comorbid patients in the SG – 80 (95 %) vs. CG 96 (51 %). HIV-infected was every fourth in the SG and every tenth in CG. Other comorbidities such as diabetes mellitus were diagnosed in 6 (7 %) vs. 10 (11 %), mental disorders in 12 (15 %) vs. 31 (32 %), respectively (Table 3).

The standardised anti-TB treatment for drug susceptible TB followed 77 (92 %) patients of SG and 175 (94 %) of CG. The treatment for MDR-TB was administrated in 7 (5 %) patients from the SG and 11 (6 %) in the CG. Adverse drug events were

detected in 9 (11 %) patients in the SG vs. 15 (8 %) in the CG. The treatment outcome was unfavourable in 55 (64 %) cases of the SG and among them 37 (41 %) died. Successfully treated were 31 (36 %) patients. Pearson's correlation test was used to assess the correlation between the poor treatment outcome (failure, lost to follow-up and death) with the high risk factors. In the SG it was tightly correlated with low level of academic education ( $R = 0.56$ ;  $p = 0$ ), unfavourable economical state ( $R = 0.9$ ;  $p = 0$ ), tobacco smoking ( $R = 0.5$ ;  $p = 0$ ), and parenchymal lung destruction ( $R = 0.7$ ;  $p = 0$ ).

The actual research evaluated the impact of the conditions associated with COVID-19 pandemic on the share of the risk factors and case-detection of TB, taking into as a study group the patients diagnosed with severe, generalised TB with multiple locations. The results demonstrated that the biological peculiarities, which contributed to late detection and generalisation of TB were complex, intricate and were related to disadvantaged social economical state and other associated risk factors-harmful habits (active tobacco smoking, alcoholism) and TB contact. Similar results were reported in several local and international research papers [2–6, 9–13]. Other associated risk factors with the greatest impact on the generalization of TB were comorbidities – symptomatic HIV infection, diabetes mellitus, mental disorders similar data obtained in research papers [2–6, 9–13].

Assessing the exposure to the anti-TB treatment was established that those patients were in a larger share diagnosed with GTB and were at the evidence of pneumophysiologist service. Such data were not found in international researches, because the dispensarisation of TB patients is characteristic for former soviet republics. Because the pulmonary TB

location was the including criteria in the research and the lung parenchymal destruction was radiologically detected in a higher share in patients with GTB, the rate of microbiologically positive patients was higher in that group. While evaluating the extrapulmonary location, was established a higher rate of patients which had affected the organs of the gastro-intestinal system, pleura and kidneys, which were confirmed by the microbiological investigations. Synthetically analyzing the clinical research results, was concluded that patients with GTB had a long lasting evolution, clinically expressed and microbiologically positive which contributed to the spread of the infection into the body. The treatment outcome was unfavourable and was tightly correlated with disadvantaged social economical level, tobacco smoking and parenchymal lung destruction.

## Conclusions

The case-control study which included patients diagnosed with generalised tuberculous infection

diagnosed during the COVID-19 infection identified that the major risk factors for progression and generalization of TB were: male gender, patient's disadvantaged social economical state, and harmful habits (tobacco smoking and alcohol abuse).

The late detection was caused by the barriers in accessing the healthcare services specific for COVID-19 pandemics period, lack of health insurance and low rate of microbiologically confirmed cases.

A strong correlation was obtained between unfavourable treatment outcome and patient's disadvantaged social economical state harmful habits, and lung destruction.

As practical recommendation with applicative value: screening of the subpopulations with multiple high risks should be supported and continuously ongoing despite the barriers caused by associated pandemic infection aiming early detection, prevent generalisation of TB and ensuring high treatment effectiveness.

### No conflict of interest.

**Author contributions:** collection and processing of material — E. Lesnic, L.D. Todoriko; research concept and design, writing text, statistical data processing — L.D. Todoriko, E. Lesnic, I.O. Semianiv, A. Niguleanu; text editing — L.D. Todoriko, E. Lesnic.

## References

- Alizadeh H, Sharifi A, Damanbagh S, Nazarnia H, Nazarnia M. Impacts of the COVID-19 pandemic on the social sphere and lessons for crisis management: a literature review. *Nat Hazards (Dordr)*. 2023 Apr 10:1-26. doi: 10.1007/s11069-023-05959-2. Epub ahead of print. PMID: 37360799; PMCID: PMC10088618.
- Baykan AH, Sayiner HS, Aydin E, Koc M, Inan I, Erturk SM. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. *Insights Imaging*. 2022 Mar 7;13(1):39. doi: 10.1186/s13244-022-01172-0. PMID: 35254534; PMCID: PMC8901940.
- Cates L, Crudu V, Codreanu A, et al. Laboratory costs of diagnosing TB in a high multidrug-resistant TB setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Mar 1;25(3):228-30. doi: 10.5588/ijtld.20.0586. PMID: 33688812; PMCID: PMC7948759.
- Dara M, Ehsani S, Mozalevskis A, et al. Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in eastern Europe and Central Asia: high time for integrated and people-centred services. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb;20(2):e47-e53. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30524-9. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31740252.
- Diriba K, Awulachew E. Associated risk factor of tuberculosis infection among adult patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia. *SAGE Open Med*. 2022 Mar 25;10:20503121221086725. doi: 10.1177/20503121221086725. PMID: 35356810; PMCID: PMC8958711.
- Gopalaswamy R, Dusthacker VNA, Kannayan S, Subbian S. Extrapulmonary Tuberculosis—An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance. *J Respir*. 2021;1(2):141–164. doi: 10.3390/jor1020015.
- Institute of Pneumophthysiology Chiril Draganiuc of the Republic of Moldova. Report 2023. [https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport\\_2022.pdf](https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2022.pdf).
- Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, et al. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):293-306. doi: 10.1016/j.bpa.2020.11.009. Epub 2020 Nov 17. PMID: 34511220; PMCID: PMC7670225.
- Khan FY. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup. *J Family Community Med*. 2019 May-Aug;26(2):83-91. doi: 10.4103/jfcm.JFCM\_106\_18. PMID: 31143078; PMCID: PMC6515764.
- Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015 Apr;78(2):47-55. doi: 10.4046/trd.2015.78.2.47. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25861336; PMCID: PMC4388900.
- Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:828939. doi: 10.1155/2013/828939. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23476764; PMCID: PMC3583136.
- Ribeiro S, Trabulo D, Cardoso C, Oliveira A, Cremers I. Disseminated tuberculosis in an immunocompetent patient: the answer is in the liver. *GE Port J Gastroenterol*. 2015 Dec 3;23(4):208-13. doi: 10.1016/j.jpge.2015.10.002. PMID: 28868461; PMCID: PMC5580109.
- Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium tuberculosis resistance — stages of drug resistance formation (Review). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;2:68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020-2021. Available on <https://www.who.int/about/accountability/results/who-results-report-2020-2021>.
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2022. Available on <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2023. Available on <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

Е. Леснік<sup>1</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>2</sup>, І.О. Сем'янів<sup>2</sup>, А. Нігулеану<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державний університет медицини та фармації Ніколая Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Вплив чинників ризику на генералізацію туберкульозної інфекції під час пандемії COVID-19

Епідеміологічні показники захворюваності на туберкульоз під час пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) свідчили про підвищення кількості занедбаних форм туберкульозу з множинним ураженням легень і несприятливим результатом лікування.

**Мета роботи** — встановити вплив чинників ризику на прогресування та генералізацію туберкульозної інфекції в епідеміологічному контексті пандемії COVID-19 (2020–2023) для визначення цільових втручань з метою зменшення впливу пандемії на зусилля з контролю як клінічних, так і соціальних детермінант туберкульозу.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження типу «випадок—контроль», в яке було залучено 270 хворих на туберкульоз легень, зареєстрованих у 2020–2023 рр. у Республіці Молдова під час пандемії COVID-19. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 84 пацієнти з легеневою локалізацією та принаймні 2 позалегеновими локалізаціями (генералізований туберкульоз), і контрольну — 186 хворих із діагностованим туберкульозом легень.

**Результати та обговорення.** Основними чинниками ризику прогресування та генералізації туберкульозної інфекції в позалегенових локалізаціях були: чоловіча стать, несприятливий соціально-економічний стан хворого, шкідливі звички (тютюнокуріння та зловживання алкоголем). Пізнє виявлення було спричинене перешкодами в доступі до медичних послуг, характерними для періоду пандемії COVID-19, відсутністю медичного страхування та низьким рівнем мікробіологічно підтверджених випадків. Отримано сильний кореляційний зв'язок між несприятливим результатом лікування та незадовільним соціально-економічним станом пацієнта, шкідливими звичками й деструкцією легень.

**Висновки.** Чинниками ризику генералізації туберкульозної інфекції є незадовільний соціально-економічний стан із супутніми шкідливими звичками та умови, що визначають низьку доступність до медичних послуг. Рекомендовано проводити щорічний скринінг пацієнтів із зазначеними чинниками ризику та сприяти їхньому доступу до спеціалізованих медичних послуг для ранньої діагностики та забезпечення успіху лікування.

**Ключові слова:** туберкульоз, чинники ризику, результат лікування.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Леснік Евеліна Володимирівна, к. мед. н., доц. кафедри пневмофізіології  
<https://orcid.org/0000-0002-4259-0227>  
MD 2001, Республіка Молдова, м. Кишинів, бульв. Штефан чел Маре, 165  
E-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Стаття надійшла до редакції/Received 24.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 21.10.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Lesnic E, Todoriko LD, Semianiv IO, Niguleanu A. The Impact of the Risk Factors on Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:5-11. doi: 10.30978/TB2024-4-5.
- Lesnic E, Todoriko LD, Semianiv IO, Niguleanu A. The Impact of the Risk Factors on Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:5-11. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-5>.



З.І. Піскур<sup>1</sup>, М.І. Сахелашвілі<sup>1</sup>, О.Є. Бєгоулев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Клініко-діагностична характеристика туберкульозного менінгоенцефаліту в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією

Установлено, що в усіх країнах світу туберкульоз (ТБ) є найчастішою опортуністичною інфекцією у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Поширення епідемії ТБ/інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), є загрозою національного масштабу та негативно впливає на працездатний і репродуктивний потенціал населення багатьох країн.

**Мета роботи** — проаналізувати клініко-діагностичні вияви туберкульозного менінгоенцефаліту у пацієнтів на тлі ВІЛ-інфекції.

**Матеріали та методи.** Проаналізували медичні дані пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу специфічного процесу в Львівському регіональному фтизіопульмонологічному центрі з 2020 до 2023 р. Відібрали 31 медичну карту пацієнтів із туберкульозним ураженням центральної нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції. Проводили загальноклінічне, мікроскопічне, молекулярно-генетичне, культуральне, морфологічне дослідження, лінійний зонд-аналіз і рентгенологічно-інструментальні обстеження згідно з чинними стандартами.

**Результати та обговорення.** Аналіз структури специфічного ураження центральної нервової системи виявив, що у 97 % випадків клінічною формою у ВІЛ-позитивних осіб був ТБ-менінгоенцефаліт, який у 86 % випадків поєднувався з ураженнями інших органів (легень, різних груп лімфатичних вузлів (ЛВ)). Найчастіше діагностували ураження аксиллярних та мезентеріальних ЛВ, у 57,1 % випадків — різне поєднання кількох груп периферичних ЛВ. ТБ-ураження головного мозку частіше діагностували у ВІЛ-позитивних чоловіків, мешканців міста, працездатного віку. У більшості пацієнтів (80,6 %) специфічний процес виявили вперше. У 13 % випадків діагностували хіміорезистентні форми. Двоє пацієнтів, госпіталізованих у стані середньої тяжкості, відзначали погіршення загального стану протягом останніх 6 міс, однак по медичну допомогу не зверталися, а в 29 % випадків специфічний процес тривав від 2 до 3 міс, що призвело до генералізації ТБ-інфекції в різні органи, розвитку ускладнень у 16,7 % випадків, тривалого стаціонарного лікування та зниження/втрати працездатності у кожного другого ВІЛ-інфікованого пацієнта. У 45,2 % випадків збудника ТБ виявили у спинномозковій рідині і/або харкотинні за допомогою методу GeneXpert МТВ/Rif. Супутня патологія була наявна в 80,7 % випадків, майже у кожного другого спостерігали захворювання органа зору, шлунково-кишкового тракту і кровоносної системи. Найчастішими рентгенологічними ознаками ураження органів дихання у ВІЛ-позитивних осіб із ТБ-менінгоенцефалітом були вогнищеві тіні м'якої та середньої інтенсивності, іноді — зливного характеру, підсилення легеневого малюнка або його деформація за рахунок інтерстиційних, перибронхіальних змін, елементів фіброзу, або поєднання зазначених змін. У половини пацієнтів корені були неструктурні.

**Висновки.** Слід вжити активних цілеспрямованих діагностично-лікувально-профілактичних заходів щодо ко-інфекції ТБ/ВІЛ-інфекції, для цього необхідні оновлення інформації і глибокі знання спеціалістів різних рівнів надання медичної допомоги.

### Ключові слова

Ко-інфекція, туберкульоз, ВІЛ-інфекція, специфічний менінгоенцефаліт.

У сучасних умовах туберкульоз (ТБ) залишається однією з основних причин смерті в усьому світі, а у 2022 р. посів друге місце після коронавірусної хвороби [12]. Щороку понад 10 млн осіб хворіють на ТБ, що впливає на соціально-економічний розвиток суспільства. Установлено, що в усіх країнах ТБ є найчастішою опортуністичною інфекцією, яку реєструють у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [4, 5]. Поширення епідемії ТБ/ВІЛ-інфекції є загрозою національного масштабу та продовжує негативно впливати на працездатний і репродуктивний потенціал населення багатьох країн [1]. Україна за темпами зростання епідемії ТБ/ВІЛ-інфекції/синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) посідає одне з перших місць у Східноєвропейському регіоні [12].

За світовими даними, кожна четверта людина на землі інфікована *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ) [8]. Різними патогенетичними механізмами МВТ із первинного вогнища інфекції поширюються, долають захисні бар'єри, проникають у центральну нервову систему (ЦНС), уражаючи мозкові оболони і тканини головного мозку (ГМ) [6]. Туберкульозний менінгіт/менінгоенцефаліт (ТБМ/ТБМЕ) є клінічною формою туберкульозу, яка найчастіше призводить до інвалідизації та летального наслідку [10]. Діагностика ТБМ/ТБМЕ часто утруднена через різноманіття варіантів перебігу, технологічно складніший забір зразків для лабораторних досліджень, олігобацилярність у пацієнтів, часто спостерігається у ВІЛ-позитивних осіб, у яких смертність може перевищувати 50 %, незважаючи на ефективну антимікобактеріальну хіміотерапію [9, 11]. Різноманіття супутніх захворювань і генералізація специфічного процесу часто призводить до діагностичних помилок [3], розвитку ускладнень і несвоєчасного призначення раціонального протитуберкульозного лікування. У сформованих умовах боротьба з ко-інфекцією потребує життєво активних і цілеспрямованих діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів, для реалізації яких необхідні глибокі знання спеціалістів усіх лікувальних закладів. У зв'язку з цим вивчення клініко-діагностичних ознак ТБМ/ТБМЕ має важливе значення при встановленні діагнозу та безпосередньо впливає на ефективність лікування, збереження працездатності й життя пацієнта.

**Мета роботи** — проаналізувати клініко-діагностичні вияви туберкульозного менінгоенцефаліту в пацієнтів на тлі ВІЛ-інфекції.

### Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізували медичну документацію пацієнтів, які перебували на стаціо-

нарному лікуванні з приводу специфічного процесу в Львівському регіональному фтизіопульмонологічному центрі з 2020 до 2023 р. Відібрали 31 медичну карту пацієнтів із туберкульозним ураженням ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції. Пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, мікроскопічне (за Цілем—Нільсеном), молекулярно-генетичне (GeneXpert MTB/Rif) і культуральне дослідження на твердих (Левенштейна—Єнсена) та рідких (BactecMGIT 960) живильних середовищах, а також лінійний зонд-аналіз (Hain Lifesciences) спинномозкової рідини, харкотиння/промивних вод бронхів, біопсійного/резекційного матеріалу та інших рідин згідно з чинними стандартами. У разі отримання позитивного результату молекулярно-генетичного та/або культурального дослідження проводили тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП). Застосовували магнітно-резонансну томографію (МРТ) ЦНС, спинномозкову пункцію, рентгенографію та комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) лімфатичних вузлів, морфологічне дослідження біопсійного/резекційного матеріалу та інші необхідні обстеження.

За даними історій хвороби аналізували такі показники: стать, місце проживання, вік, тип ТБ-процесу, клінічні форми специфічного ураження, їхню поширеність, супутню патологію, тяжкість стану, клінічні синдроми, їхні ознаки на момент госпіталізації до спеціалізованого медичного закладу, дані неврологічного огляду, результати МРТ голови, рентгенологічного і КТ досліджень органів грудної клітки, тривалість процесу до встановлення діагнозу, кількість ліжко-днів, наявність офіційного працевлаштування та факт встановлення тривалої втрати працездатності.

### Результати та обговорення

Аналіз структури специфічного ураження ЦНС у ВІЛ-позитивних пацієнтів у 2020—2023 рр. (під час пандемії коронавірусної хвороби) виявив, що майже в усіх осіб (97 %) клінічною формою був ТБМЕ, в одному випадку — ТБ-енцефаліт. Це свідчить про несприятливий патоморфоз захворювання в сучасних умовах, що може бути пов'язано з перебоями в роботі ТБ-служби через коронавірусну хворобу, оскільки менінгоенцефаліт є варіантом прогресування ТБ-менінгіту. Лише в 13 % випадків ТБМЕ діагностували як самостійну форму, у 32,2 % виявили поєднання ТБМЕ з дисемінованим ТБ легень, у 2 із них мало місце ускладнення специфічним плевритом, в одному випадку — з ТБ периферичних лімфатичних вузлів (ПЛВ). Крім того, в 13 (41,9 %) осіб ТБМЕ поєднувався з міліарним

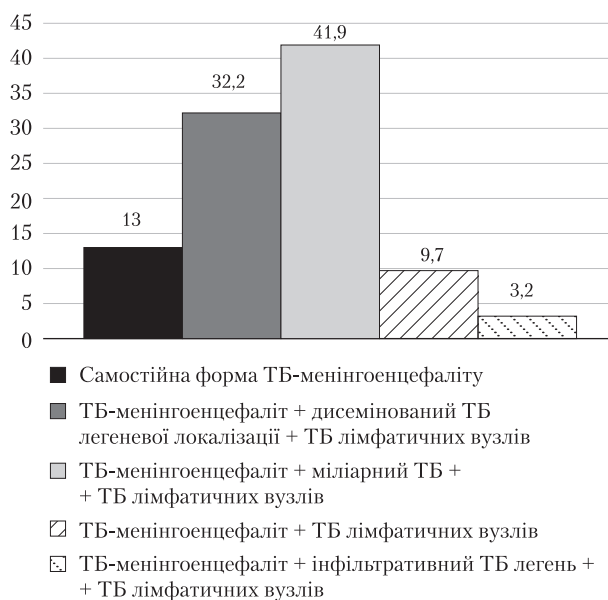


Рис. 1. Локалізація туберкульозного процесу у ВІЛ-позитивних пацієнтів, %

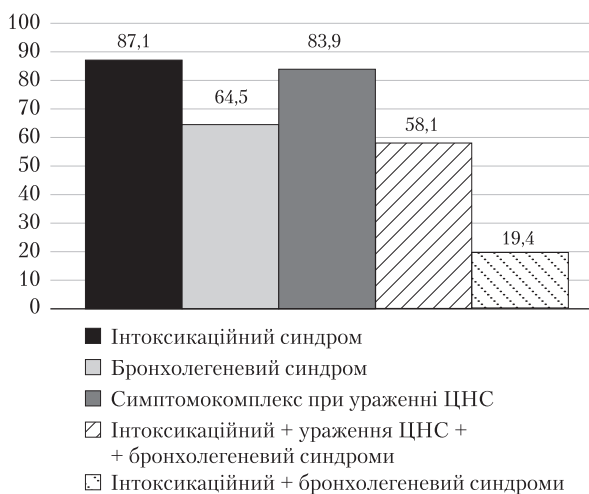


Рис. 2. Клінічні синдроми у ВІЛ-позитивних пацієнтів із туберкульозним менінгоенцефалітом при госпіталізації в спеціалізований стаціонар, %

процесом у легенях, з них у 6 випадках у процес були залучені ПЛВ, у 3 – внутрішньогрудні лімфатичні вузли (ВГЛВ), у 1 – відбулося поширення на правий нижньочастковий бронх, ще в 1 – на всі групи лімфатичних вузлів (ВГЛВ, аксиллярні, мезентеріальні, заочеревинні, малого таза). Інфільтративний ТБ правої легені, ПЛВ, поєднаний з ТБМЕ діагностували лише в одного пацієнта. У трьох осіб виявлено ТБ усіх груп лімфатичних вузлів (ЛВ) без ТБ легеневої локалізації (рис. 1). Щодо специфічного процесу ПЛВ, то найчастіше діагностували ураження аксиллярних (28,6 %) і мезентеріальних (21,4 %) ЛВ. У 8 (57,1 %) пацієнтів виявили різне поєднання специфічного ураження кількох груп ПЛВ.

Щодо ускладнень, то ТБМЕ ускладнився в 5 (16,7 %) осіб набряком/набуханням ГМ, геміплегією, афазією, парепарезами.

Розподіл пацієнтів залежно від типу туберкульозного процесу: у 80,6 % специфічний процес діагностували вперше, у 10 % – тип ТБ-ураження визначили як рецидив, у 1 – як ризик мультирезистентного ТБ, ще в 1 – як прерозширену резистентність ТБ, у 2 діагностували ТБ із множинною лікарською стійкістю МБТ до проти-туберкульозних препаратів.

Установлено, що серед 31 ВІЛ-позитивного пацієнта зі специфічним ураженням мозкових оболонок і ЦНС переважали чоловіки (77,4 %) та міське населення (80,6 %). Віковий профіль – від 27 до 55 років, середній вік – 39 років.

При госпіталізації в спеціалізований медичний заклад у більшості (58,1 %) пацієнтів загальний стан був середньої тяжкості, у 41,9 % – тяжким. Водночас 20 (64,5 %) осіб відзначали гострий початок захворювання, у решти хвороба розпочалася поступово. Найчастіше (87,1 %) у пацієнтів клінічно спостерігали інтоксикаційний симптомокомплекс, у 83,9 % – виразні вияви ураження ЦНС, у 20 (64,5 %) – симптоми бронхолегеневого синдрому (рис. 2). У 58,1 % випадків зареєстровано поєднання всіх зазначених синдромів, у 19,4 % – поєднання клінічних симптомів інтоксикаційного синдрому з бронхолегеневими. Найчастішим клінічним виявом інтоксикаційного синдрому була загальна слабкість (96,3 %), субфебрилітет зафіксували в 26 % пацієнтів, втрату маси тіла – у 22,2 % (деякі пацієнти різко втрачали масу тіла), пітливість – у 18,5 %, фебрильне підвищення температури тіла – у 18,5 %, у поодиноких випадках – серцебиття, зниження апетиту, виразну втомлюваність. Бронхолегеневий синдром характеризувався наявністю кашлю (у 65 %), задишкою при фізичному навантаженні (у 45 %) та в спокої (у 25 %), в одному випадку – болям у грудній клітці. Найчастішими виявами ураження ЦНС були головний біль (73,1 %) та запаморочення (57,7 %), з однаковою частотою зареєстрували порушення пам'яті та нудоту (по 25 %). У поодиноких випадках виявляли порушення мови, сну, блювання (по 11,5 %), а також збудженість (7,7 %), судомні скорочення, оніміння кінцівок, зниження слуху (по одному випадку). На біль у кінцівках і збільшення аксиллярних ЛВ скаржилися по два пацієнти.

При неврологічному огляді виявили, що в 11 (35,5 %) пацієнтів було порушення свідомості, у 45,5 % із них – сплутана свідомість (обнубіляція), 54,5 % перебували в сопорі. В одного пацієнта виявили галюцинації. Шість (19,4 %) осіб

при вступі до стаціонару були в стані збудження, 16,1 % — некритичні щодо свого стану, у 13,0 % спостерігали зниження інтелекту, у 16,1 % — двобічну підкоркову симптоматику, у 35,5 % — інтестичійний тремор кінцівок. У 9 (29 %) пацієнтів сухожилкові рефлексії були високі, у 19,4 % — полікінетичні, по одному випадку — низькі та відсутні. Асиметрію обличчя виявили в 6 (19,4 %) осіб, атаксію і парез стопи — з однаковою частотою (по 9,7 %). П'ять (16,1 %) пацієнтів на огляд реагували загальною гіперстезією. У поодиноких випадках зареєстрували горизонтальний ністагм, однобічний геміпарез, афазію, пірамідні знаки з обох боків, гіпертонус м'язів руки. Позитивні симптоми Керніга і Брудзинського виявляли з однаковою частотою (по 32,3 %). У 8 (25,8 %) пацієнтів спостерігали позитивний симптом Бабінського, у 7 (22,6 %) — позитивний симптом Штрюмпеля, у 1 — позитивний симптом Россоліно. У 5 (16,1 %) осіб установили ригідність м'язів потилиці +3 см.

Для уточнення специфічного ураження 11 (35,5 %) пацієнтам виконали МРТ голови, із них у двох випадках із контрастуванням. У 45,5 % хворих виявлено множинні вогнищеві тіні речовини ГМ різної інтенсивності та локалізації, що в 2 із них трактували як ознаки нейроінфекції ГМ — нейротоксоплазмоз. Рідко діагностували ознаки мультифокального ураження супратенторіальних та інфратенторіальних відділів ГМ із порушенням гематоенцефалічного бар'єра, замісну зовнішню гідроцефалію, нейродегенеративні зміни, гіперостоз лобної кістки, двобічні плащоподібні субдуральні гематоми, атрофію півкуль мозочка.

Аналіз даних оглядової рентгенографії органів грудної клітки показав, що найчастішими рентгенологічними ознаками були вогнищеві тіні м'якої та середньої інтенсивності (у 12 (46,2 %) пацієнтів), при цьому ще у 5 (19,2 %) хворих вогнищеві тіні зливалися, а в 1 мали поліморфний характер. Інфільтративні зміни діагностували в одному випадку. Крім того, виявляли посилення легеневого малюнка в 10 (38,5 %) осіб, легеневиї малюнок, деформований за рахунок інтерстиційних змін, — ще в 10 пацієнтів, легеневиї малюнок, деформований за рахунок перибронхіальних змін, — у 3, елементи фіброзу — у 2, поєднання інтерстиційних, пневмосклеротичних, перибронхіальних змін та елементів фіброзу — у 5. Дані щодо дифузної збагаченого легеневого малюнка виявлено в 5 осіб. У половини пацієнтів (13) корені були неструктурні, у 3 — однобічне розширення кореня і його інфільтрація, у 2 — корені були тяжисті, у 1 — ущільнені. Однобічну запальну реакцію плеври з можливою наявністю

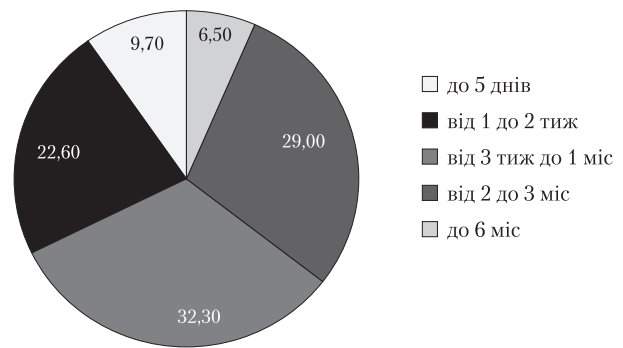


Рис. 3. Тривалість туберкульозного процесу до встановлення специфічного діагнозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів, %

ексудату діагностували в 2 випадках, однобічну облітерацію косто-діафрагмального синуса та сплющення діафрагми з підтягуванням купола вгору — по 1 випадку.

Крім того, 9 пацієнтам провели КТ органів грудної клітки та зареєстрували вогнищеві тіні в 5 випадках, у 2 із них із лімфаденопатією середостіння, пневмонієподібний інфільтрат з лімфаденопатією середостіння — у 2, ознаки бронхоальвеоліту специфічної природи — ще у 2. Проведення УЗД лімфатичних вузлів у 9 пацієнтів виявило ознаки лімфаденопатії залежно від локалізації процесу.

Провели аналіз тривалості ТБ процесу від появи перших симптомів хвороби до встановлення специфічного діагнозу (рис. 3). Найменша тривалість — 5 днів була в 3 пацієнтів із гострим початком, госпіталізованих у тяжкому стані (двоє) і в стані середньої тяжкості. Тривалість від 1 до 2 тиж — у 7 (22,6 %) пацієнтів, від 3 тиж до 1 міс — у 10 (32,3 %), від 2 до 3 міс — у 9 (29 %). Двоє пацієнтів, госпіталізованих у стані середньої тяжкості, відзначали погіршення загального стану протягом останніх 6 міс, однак по медичну допомогу не зверталися.

Вартий уваги факт, що в жодного пацієнта ТБ-процес будь-якої локалізації не діагностували у фазі деструкції. При цьому МБТ виявили у 45,2 % випадків, у всіх пацієнтів — за допомогою молекулярно-генетичного методу (GeneXpert MTB/Rif) спинномозкової рідини і/або харкотиння. Крім того, виявлено по одному випадку позитивного результату при бактеріоскопічному дослідженні ліквору і харкотиння. Діагноз підтвердили за допомогою культурального дослідження харкотиння (у 5 осіб) і ліквору (у 3). Двом пацієнтам виконали гістологічне дослідження біопсійного матеріалу бронха і ЛВ для встановлення специфічного характеру ураження.

У 80,7 % випадків, крім ко-інфекції ТБ/ВІЛ, була наявна супутня патологія. Так, в 11 (44 %)

осіб виявили захворювання органа зору у вигляді ангіопатії сітківки, атрофії зорового нерва, короткозорості, у 40 % — патологію шлунково-кишкового тракту (токсико-аліментарний гепатит, цироз, панкреатит, холецистит), у 10 пацієнтів — патологію кровотворної системи (анемія різного генезу, неходжкінська лімфома), у поодиноких випадках — хвороби серцево-судинної та ендокринної систем, органа слуху, паразитарні захворювання, кахексію, наркоманію.

Ургентною госпіталізація була в 12 (38,7 %) осіб, решту пацієнтів госпіталізовано планово. Тривалість перебування в стаціонарі становила від 23 до 199 днів, у середньому — 75 ліжко-днів. У понад половини (58,1 %) пацієнтів була встановлена група інвалідності, із них під час перебування в спеціалізованому закладі 12 (66,7 %) «оголосили» присвоєння групи в зв'язку з наявністю ознак тривалої втрати працездатності, решта пацієнтів були комісовані з визнанням непрацездатними до вступу в стаціонар. Лише 9 (29 %) осіб працездатного віку були офіційно працевлаштовані, через ТБ у них виникли незворотні зміни, які призвели до втрати працездатності та встановлення групи інвалідності.

Таким чином, ТБ у ВІЛ-позитивних осіб є однією з важливих проблем не лише в Україні, а й у світі. У зв'язку з пандемією коронавірусної хвороби у світі спостерігають підвищення захворюваності ВІЛ-інфекції і ТБ, а також частоти їхнього поєднання [7, 12]. У нашому дослідженні встановлено, що найчастішою клінічною формою був менінгоенцефаліт, який поєднувався переважно з дисемінованим і міліарним ураженням органів дихання, а з позалегенових локалізацій частіше виявляли ТБ ПЛВ, що узгоджується з даними В.П. Мельника і співавт. [2]. У порівняльному аналізі клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і ТБ, проведеному в Києві, виявлено значну частку генералізованих і позалегенових форм ТБ [1], що є складними для своєчасної діагностики. Майже у кожного другого ВІЛ-позитивного пацієнта ТБ-ураження підтверджували молекулярно-генетичним методом. Клінічна картина і характер перебігу ТБМЕ у ВІЛ-позитивних пацієнтів різноманітні в результаті поліморфізму патоморфологічних змін і залежать від багатьох причин. Гострий початок ТБ, наявність у більшості ВІЛ-позитивних осіб виявів інтоксикаційного синдрому, у 83,9 % — ознак ураження ЦНС та в кожного другого — поєднання кількох синдромів при госпіталізації в стаціонар, наявність супутніх захворювань, олігобацилярність, невиразні рентген-томографічні ознаки ураження органів дихання спричинили діагностичні помилки, більшу тривалість

ТБ-процесу (від 2 до 6 міс) у 35,5 % випадків, поширення ТБ-інфекції, розвитку ускладнень, тривалого (понад 2,5 міс) перебування в стаціонарі та зниження/втрати працездатності в 58,1 % випадків.

Поглиблення проблеми поєднання двох медико-соціальних інфекцій на сучасному етапі зумовлює актуальність боротьби з ними як важливого компонента контролю за станом епідемії у світі та зокрема в Україні, складову комплексної медичної допомоги пацієнтам, їхнього догляду та підтримки, особливо в умовах війни в Україні.

## Висновки

Установлено, що в 97 % випадків клінічною формою у ВІЛ-позитивних осіб був ТБМЕ, що в 86 % випадків поєднувався з ураженнями інших органів, зокрема легень — у 88,9 %, різних груп ЛВ — у 51,9 %. Найчастіше діагностували ураження аксиллярних ЛВ (28,6 %) та мезентеріальних ЛВ (21,4 %), у 57,1 % випадків — різне поєднання специфічного ураження кількох груп ПЛВ. Туберкульозне ураження ГМ частіше діагностували у ВІЛ-позитивних чоловіків (77,4 %), мешканців міста (80,6 %), середній вік яких — 39 років. У більшості пацієнтів (80,6 %) специфічний процес виявили вперше. У 13 % випадків діагностували хіміорезистентні форми.

Двоє пацієнтів, госпіталізованих у стані середньої тяжкості, відзначали погіршення загального стану протягом останніх 6 міс, однак по медичну допомогу не зверталися, а в 29 % випадків специфічний процес тривав від 2 до 3 міс, що призвело до генералізації ТБ-інфекції в різні органи, розвитку ускладнень у 16,7 % випадків, тривалого стаціонарного лікування та зниження/втрати працездатності у кожного другого ВІЛ-інфікованого пацієнта.

Туберкульозний процес будь-якої локалізації у фазі деструкції не діагностували. У 45,2 % випадків МБТ виявили у спинномозковій рідині і/або харкотинні за допомогою методу GeneXpert MTB/Rif. Для встановлення специфічного характеру ураження двом пацієнтам провели гістологічне дослідження біопсійного матеріалу бронха і ЛВ.

На процес діагностики специфічного ураження впливає наявність супутньої патології, яку виявили в 80,7 % випадків. Майже в кожного другого ВІЛ-позитивного пацієнта мало місце захворювання органа зору, шлунково-кишкового тракту і кровотворної системи.

Найчастішими рентгенологічними ознаками ураження органів дихання у ВІЛ-позитивних осіб із ТБМЕ були вогнищеві тіні м'якої та середньої інтенсивності (у 46,2 %), вогнищеві

тіні зливного характеру (у 19,2 %), підсилення легеневого малюнка (у 38,5 %), деформований легеневий малюнок за рахунок інтерстиціальних змін (у 38,5 %) або внаслідок перибронхіальних змін (у 3 випадках), елементи фіброзу (у 2),

поєднання інтерстиціальних, пневмосклеротичних, перибронхіальних змін та елементів фіброзу (у 5), дифузно збагачений легеневий малюнок (у 5). У половини пацієнтів корені були неструктурні.

#### Конфлікт інтересів немає.

**Участь авторів:** розробка концепції дослідження, набір матеріалу, аналіз даних, написання тексту – З.І. Піскур; огляд літератури – З.І. Піскур, О.Є. Бегоулев; редагування тексту, фінальне затвердження – М.І. Сахелашвілі.

#### Список літератури

1. Вінницька ОВ, Климанська ЛА, Голубовська ОА. Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3(54): 86-92. doi: 10.30978/ТВ-2023-3-86.
2. Мельник ВП, Хурса ТГ, Якимова ЯО, Солонинка ГЯ. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104): 604-608. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.
3. Панасюк ОВ, Ничипоренко ЛС, Коломійчук ЛА, Євдокимов АС, Радиш ГВ. Унікальний клінічний випадок ко-інфекції: туберкульоз із багатоорганним ураженням і глибоким імунodefіцитом, що вилікуваний ізоніазидом на тлі антиретровірусної терапії з приводу ВІЛ-інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;4(27):45-53. [https://tubvil.vitapol.com.ua/en/svizhij\\_nomer.php?nid=27](https://tubvil.vitapol.com.ua/en/svizhij_nomer.php?nid=27).
4. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 102 від 19 січня 2023 року. [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/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf).
5. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2016 Oct 27;12(11):662-674. doi: 10.1038/nrneuro.2016.149.
6. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. J. Leukoc. Biol. 2019 Feb;105(2):267-280. doi: 10.1002/JLB.MR0318-102R.
7. Epidemiological fact sheet: HIV statistics, globally and by WHO region. July 2023. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393_7).
8. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>).
9. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. PLoS One. 2011;6(5):e20077. doi: 10.1371/journal.pone.0020077.
10. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. Rev. Neurol. (Paris). 2019 Sep-Oct;175(7-8):451-457. doi: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.
11. Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, Proops D, Ahuja S. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. Clin. Infect. Dis. 2017;64(4):401-7. doi: 10.1093/cid/ciw763.
12. World health organization 2023. Global tuberculosis report 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

Z.I. Piskur<sup>1</sup>, M.I. Sakhelashvili<sup>1</sup>, O.Ye. Biehouliev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Clinical and Diagnostic Characteristics of Tuberculosis Meningoencephalitis among Patients with HIV Infection

Tuberculosis (TB) is the most frequent opportunistic infection among HIV-positive patients in all countries of the world. The spread of the TB/HIV epidemic is an objective threat on a national scale and continues to negatively affect the working and reproductive potentials of the population of many countries of the world.

**Objective** – to analyze the clinical and diagnostic manifestations of tuberculous meningoencephalitis in patients with HIV infection.

**Materials and methods.** We analyzed the medical data of patients who were in hospital for a specific process at the Lviv Regional Anti-TB Center from 2020 to 2023. 31 medical records of patients with TB of the central nervous system (CNS) against the background of HIV infection were selected. General clinical, microscopic, molecular genetic, cultural, morphological studies, linear probe analysis and X-ray instrumental examinations were carried out according to current standards.

**Results and discussion.** The analysis of the structure of a specific lesion of the CNS found that in 97 % of cases the clinical form of HIV-positive was TB meningoencephalitis, which in 86 % was combined with lesions of other organs (lungs, different groups of lymph nodes (LN)). Axillary and mesenteric LN lesions

were most often diagnosed, and 57.1 % of cases revealed a different combination of several groups of peripheral LNs. TB brain damage was more often diagnosed in HIV-positive men, city residents, of working age. In most patients (80.6 %) a specific process was detected for the first time, in addition, chemoresistant forms were diagnosed in 13 % of cases. It is important that two patients admitted in a state of moderate severity noted a deterioration in their general condition over the past 6 months, however, they did not seek medical help, and in 29 % of cases the specific process lasted from 2 to 3 months, which contributed to the generalization of TB infection in various organs, the development of complications in 16.7 %, as well as prolonged inpatient treatment and reduction/loss of ability to work of every second HIV-infected patient. In 45.2 % of cases TB agent was detected in the cerebrospinal fluid and/or sputum using the method GeneXpert MTB/Rif. Concomitant pathology was in 80.7 % of cases, almost every second observed diseases of eyes, gastrointestinal tract and hematopoietic system. The most common radiological signs of respiratory lesions in HIV-positive with TB meningoencephalitis were focal shadows of mild and moderate intensity, sometimes of a confluent nature, increased pulmonary pattern or its deformation due to interstitial, peribronchial changes, fibrosis elements, or a combination of these changes, half of the patients had non-structural roots.

**Conclusions.** It is necessary to implement active, targeted diagnostic, treatment and preventive measures for TB/HIV co-infection, for the implementation of which it is necessary to update information and deep knowledge of specialists at different levels of medical care.

**Keywords:** co-infection, tuberculosis, HIV infection, specific meningoencephalitis.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Піскур Зоряна Іванівна, к. мед. н., доц. кафедри фізйотрії і пульмонології  
<https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69  
E-mail: zorjanapiskur@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 21.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.07.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Піскур ЗІ, Сахелашвілі МІ, Бегоулев ОЄ. Клініко-діагностична характеристика туберкульозного менінгоенцефаліту в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:12-18. doi: 10.30978/TB-2024-4-12.
- Piskur ZI, Sakhelashvili MI, Biehouliev OYe. [Clinical and Diagnostic Characteristics of Tuberculosis Meningoencephalitis among Patients with HIV Infection]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:12-18. <http://doi.org/10.30978/TB-2024-4-12>. Ukrainian.



І.Д. Дужий<sup>1</sup>, Л.Н. Приступа<sup>1</sup>, Р.З. Еластал<sup>1</sup>, В.Я. Пак<sup>1</sup>,  
І.М. Медведєва<sup>2</sup>, О.Є. Бєгоулев<sup>3</sup>, Ю.О. Гречанюк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сумський державний університет

<sup>2</sup> КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Особливості розвитку легеневої гіпертензії при плевриті та синдромі плеврального випоту туберкульозного генезу

Легенева гіпертензія (ЛГ) як синдром може супроводжувати низку захворювань. Перехід ЛГ у легенева гіпертонію складно визначити, оскільки її формування відбувається поступово та охоплює значну кількість захворювань. З огляду на це European Society of Cardiology запропонувала класифікацію ЛГ: судинні захворювання легень, хвороби лівих відділів серця, легенева гіпоксія, хронічний тромбоз легеневої артерії, деякі захворювання (саркоїдоз, гістіоцитоз, фіброзувальний медіастиніт, нейрофіброматоз), які не завжди ідентифікують. Однак місце захворювань плеври у формуванні легеневої артеріальної гіпертензії не визначено, що зумовлює актуальність проблеми.

**Мета роботи** — визначити роль захворювань плеври й синдрому плеврального випоту туберкульозного генезу у формуванні легеневої гіпертензії та легеневої артеріальної гіпертензії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 198 хворих із синдромом плеврального випоту (СПВ), з них у 138 верифіковано туберкульозний плеврит. Правобічна локалізація захворювання мала місце в 97 (70,3 %) осіб, лівобічна — у 41 (29,7 %). Артеріальний легеневий (ЛА) тиск визначали за методикою Душаніна.

**Результати та обговорення.** У разі перебігу захворювання до 20 днів і правобічному СПВ ЛА тиск становив у середньому 33,5 мм рт. ст., у випадках лівобічного СПВ — 35,5 мм рт. ст. За тривалості захворювання понад 20 днів правобічний СПВ супроводжувався ЛА тиском у середньому 52 мм рт. ст., а лівобічний — 48 мм рт. ст. Після аспірації випоту справа тиск у ЛА зменшувався на 12,0 мм рт. ст., після аспірації випоту зліва — на 9 мм рт. ст.

**Висновки.** Легенева артеріальна гіпертензія має тенденцію до збільшення. Основними її причинами є системні захворювання сполучної та судинної систем. За нашими даними, одним із тригерів цього ускладнення є захворювання плевральної порожнини, що супроводжуються СПВ.

### Ключові слова

Легенева артеріальна гіпертензія, захворювання плеври, синдром плеврального випоту.

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), як і легенева гіпертензія (ЛГ), є патологічними процесами, які в «паралельному режимі» супроводжуються розвитком хронічного легеневого серця (ХЛС) [4]. Отже, ХЛС є поєднаним патологічним процесом, початок і тривалість якого важко визначити, оскільки зміни в правих відділах серця, переважно в правому шлуночку (ПШ), розвиваються при цій формі захворювання повільно, що асоціюється з хронічним перебігом захворювання. «Серцева складова» хвороби

супроводжується зміною серцевого (шлуночкового) м'яза за типом його гіпертрофії, у подальшому — дилатації з дистрофічними перетвореннями внаслідок гіпоксії та розвитком його недостатності з летальним наслідком. «Легенева складова» ХЛС — зміни будови середніх і дрібних судин малого кола кровообігу, які супроводжуються зменшенням їхнього просвіту, порушеннями процесу оксигенації на рівні артеріола—альвеола, відповідно, гіпоксемії, яка спричиняє явища бронхоспазму й артеріолоспазму.

Патофізіологічно це супроводжується підвищенням тиску в малому колі кровообігу, який передається на легеневу артерію (ЛА). Постійна робота м'яза правого шлуночка з подолання опору підвищеного тиску спричиняє в ньому зазначені зміни. Таким чином, патофізіологічні порушення в малому колі кровообігу та серцевому м'язі об'єднуються в єдиний патологічний комплекс, вивченню якого присвячене це дослідження [3].

Частота ХЛС в останні десятиліття має тенденцію до зростання, оскільки вона, як частково обґрунтовано вище, ґрунтується на змінах інтерстицію легеневої паренхіми. Легенева паренхіма становить собою суміш повітря та крові, яка міститься у величезному за об'ємом судинному басейні. Саме ця судинна мережа є першопричиною підвищення тиску в ЛА та впливає на «зусилля» ПШ подолати цей тиск, тобто опір, до заповнення кров'ю басейну малого кола кровообігу, оскільки всі судини локалізуються в інтерстиціальній тканині легень. Саме в ній розвиваються легеневі патологічні процеси, які останніми роками отримали узагальнюючу назву «інтерстиціальні захворювання», зокрема до них належать системні захворювання сполучної тканини та системні судинні захворювання, етіологію яких не встановлено. До цих захворювань також відносять медикаментозно індуковані інтерстиціальні захворювання та первинний інтерстиціальний фіброз. Патологічне підвищення тиску в ЛА, яке супроводжує зазначені системні патологічні процеси, може траплятися і при деяких інших хворобах легень і легневих судин та захворюваннях серця, що зумовило необхідність провести систематизацію ЛГ. European Society of Cardiology запропонувала таку класифікацію ЛГ:

1. ЛАГ, до якої віднесено венооклюзивну хворобу та гемангіоматоз легневих капілярів.
2. ЛГ, спричинена хворобами лівих відділів серця (вади клапанів, лівого шлуночка тощо).
3. ЛГ унаслідок захворювань легень та гіпоксемії.
4. Хронічна тромбоемболічна ЛГ.
5. Легенева гіпертензія з багатьох причин, зокрема неідентифікованих (хронічна гемолітична анемія, стан після спленектомії, саркоїдоз, гістіоцитоз із клітин Лангерганса, нейрофіброматоз, хвороби щитоподібної залози, фіброзувальний медіастиніт тощо) [1].

Наведена класифікація ЛГ свідчить про різноманіття захворювань, які можуть призвести до поступового формування гіпертензії в малому колі кровообігу. Оскільки патологічні зміни при всіх зазначених захворюваннях локалізуються переважно в судинах легень, патогенетично ці процеси об'єднують у групу інтерстиціальних

захворювань. Це значно ускладнює діагностику та диференційну діагностику [10], оскільки підвищений тиск у ЛА і, відповідно, у малому колі кровообігу в усіх хворих формується поступово. З огляду на значний об'єм цього кола кровообігу компенсаторні механізми з вирівнювання тиску спрацьовують потужно, тривалий час утримуючи його на рівні < 25 мм рт. ст., що достатньо для задовільного самопочуття пацієнтів [10]. У цей період відбувається порушення функції судинного епітелію, під час якого в кров'яне русло надходить збільшена кількість вазоактивних речовин, що супроводжується спазмом дрібних і середніх артеріол, які на тлі блокування фібринолітичної системи (за рахунок інгібування тканинного активатора плазміногену) формують *in situ* мікротромби, що трансформують легенеve судинне русло із притаманного йому антикоагулянтного налаштування на прокоагулянтне [6, 7]. Під час трансформації малого кола кровообігу в 75 % хворих, зокрема на червоний вовчак, виявили венозно-венулярну легеневу обструкцію. Інші автори в усіх пацієнтів із системною склеродермією також виявили таку реконструкцію легневих вен і венул [8, 9]. Однак з огляду на нечіткість клінічного перебігу, подібність при інших захворюваннях та відсутність у більшості випадків можливості застосувати золотий стандарт його верифікації діагностувати зазначений синдром складно. Особливо це стосується фізичної клініки, а тим більше — хірургічної фізіопульмонології, оскільки підвищення тиску в ЛА до 50 мм рт. ст. при розширених резекційних втручаннях, як і при пневмонектомії та плевректомії, що є дуже травматичними, можуть супроводжуватися непередбачуваними ускладненнями переважно з боку серця. З огляду на це в значній кількості хворих встановлення показань до оперативного втручання та особливо визначення його обсягу є складним завданням. Враховуючи мету нашого дослідження, ми наголошуємо саме на плевректомії, яка, на нашу думку, є функціонально відновним втручанням, що звільняє легеню від фіброзно переродженого вісцерального та парієтального листків плеври, що формує у таких хворих фіброторакс і нерухливість діафрагми. Останніх два артефакти блокують функцію зовнішнього дихання в зоні патологічно зміненого геміторакса й за рахунок гіпоксемії та гіпоксії поступово призводять до розвитку гіпертензії в малому колі кровообігу й ЛАГ. Несвоєчасна діагностика захворювань плеври, які супроводжуються синдромом плеврального випоту (СПВ), і нехтування профілактикою ЛАГ у значної частини таких хворих через 2–3 роки спричинюють летальний наслідок [4].

Таблиця 1. Тиск у малому колі кровообігу при госпіталізації хворих на туберкульозний плеврит

Показник	Права плевральна порожнина		Ліва плевральна порожнина	
	< 20	≥ 20	< 20	≥ 20
Тривалість випоту, доба	< 20	≥ 20	< 20	≥ 20
Тиск, мм рт. ст.	24–43	48–60	27–48	24–43
Середнє значення, мм рт. ст.	33,5 ± 6,72	52,0 ± 4,69	35,5 ± 5,79	38,0 ± 7,87

Примітка. Тиск у ЛА в здорових осіб — 22 мм рт. ст. Так само в табл. 2.

Подолати таку ситуацію можливо лише розуміючи патогенез ЛГ і ЛАГ.

**Мета роботи** — визначити роль захворювань плеври й синдрому плеврального випоту туберкульозного генезу у формуванні легеневої гіпертензії та легеневої артеріальної гіпертензії.

### Матеріали та методи

Обстежено 198 хворих. Туберкульозний плеврит виявлено в 138 осіб (103 (74,6 %) чоловіків та 35 (25,4 %) жінок). Провідними скаргами в усіх хворих була задишка різного ступеня, тиснучий біль за грудниною чи у лівій половині гемітораку, що можна пояснити наявністю СПВ. Хворих з іншими процесами (злоякісні утворення — у 23 (16,7 %), захворювання серця — у 22 (15,9 %), інші патологічні процеси — у 15 (10,9 %)) у дослідження не залучали.

Окрім використання стандартних методів дослідження, у 29 хворих визначили вміст загальної лактатдегідрогенези (ЛДГ) і сироватковий рівень сечової кислоти (ССК) — відповідно 250–400 ОД/л і 8,6–9,5 ммоль/л. Рівень тиску в ЛА вивчали за Душанінім (за даними системного артеріального тиску (АТ) та електрокардіограми за спеціальною формулою). Коливання легеневого АТ вивчали залежно від тривалості СПВ, який супроводжував туберкульозний плеврит у фізіотерапевтичних хворих [2].

З огляду на воєнний стан і обмеження комунікативних можливостей, що не дає змоги проводити своєчасного обстеження й лікування пацієнтів, ми вважали за доцільне застосовувати непрямі методи діагностики легеневої гіпертензії.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з кількома порівняннями з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 8.0. Відмінність між показниками вважали статистично значущою при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та обговорення

Правобічну локалізацію СПВ при туберкульозному генезі встановлено у 97 (70,3 %) осіб, тривалість захворювання до 20 днів зафіксована у 40 (41,2 %) пацієнтів, понад 20 днів — у 57

(58,8 %). Лівобічну локалізацію діагностовано в 41 (29,7 %) обстеженого: до 20 днів — у 28 (68,3 %), понад 20 днів — у 13 (31,7 %).

Середня кількість плеврального випоту, виділена в одного хворого чоловічої статі, при правобічній локалізації становила 1009 мл, при лівобічній локалізації — 1395 мл, в однієї жінки — відповідно 690 і 935 мл.

За тривалості випоту в правій плевральній порожнині до 20 днів тиск у ЛА становив 24–43 мм рт. ст. (у середньому — 33,5 мм рт. ст.), понад 20 днів — 48–60 мм рт. ст. (у середньому — 52 мм рт. ст.) (табл. 1). Тиск у ЛА > 60 мм рт. ст. зареєстровано в 6 хворих: у 3 (у середньому — 56,5 мм рт. ст.) — при туберкульозі легень, у 1 хворої (75 мм рт. ст.) — при лейоміоматозі легень, ще в 1 хворої (76,5 мм рт. ст.) — при системному червоному вовчаку, у 1 чоловіка (100 мм рт. ст.) — при полісерозиті.

Випіт у лівій плевральній порожнині за тривалості до 20 днів спричинив підвищення тиску в ЛА 27–48 мм рт. ст. (у середньому — 35,5 мм рт. ст.) у 22 осіб, 46–60 мм рт. ст. (у середньому — 50 мм рт. ст.) — у 12, > 60 мм рт. ст. — у 2 (95 і 105 мм рт. ст. при туберкульозному плевриті).

За тривалості СПВ у лівій плевральній порожнині понад 20 днів тиск у ЛА 24–43 мм рт. ст. (у середньому — 38 мм рт. ст.) зареєстровано в 10 обстежених, 44–60 мм рт. ст. (у середньому — 48 мм рт. ст.) — у 3.

Евакуація випоту із правій плевральній порожнині, що сприяло розправленню легень та «поверненню» середостіння у фізіологічне положення, зменшила тиск у ЛА в середньому на  $(12,0 \pm 1,5)$  мм рт. ст. у 54 (39,1 %) хворих (табл. 2). Тиск зменшувався у хворих, у яких він становив до евакуації випоту > 30 мм рт. ст., не змінився тиск у 22 пацієнтів, підвищився тиск у середньому на  $(9 \pm 6)$  мм рт. ст. у 21 хворого, що, імовірно, можна пояснити зміщенням середостіння, яке навіть після повернення його органів у фізіологічне положення може патологічно рефлексувати. Отже, тиск знизився у більшості хворих (54 (39,1 %)), що підтверджує нашу думку щодо впливу внутрішньоплеврального тиску як одного з чинників на гіпертензійну реакцію малого кола кровообігу.

Таблиця 2. Тиск у малому колі кровообігу після аспірації випоту у хворих на туберкульозний плеврит

Показник	Права плевральна порожнина		Ліва плевральна порожнина	
	< 20	≥ 20	< 20	≥ 20
Тривалість випоту, доба				
Середній тиск у ЛА до аспірації, мм рт. ст.	33,5 ± 6,72	52,0 ± 4,69	35,5 ± 5,79	38,0 ± 7,87
Величина зменшення тиску в ЛА, мм рт. ст.	12	14	9	6
Середнє значення, мм рт. ст.	21,50 ± 2,12	38,00 ± 3,54	26,50 ± 0,35	32,00 ± 2,83
Тиск у легенях, мм рт. ст.	18,5–24,5	33,0–43,0	26,0–27,0	28,0–36,0

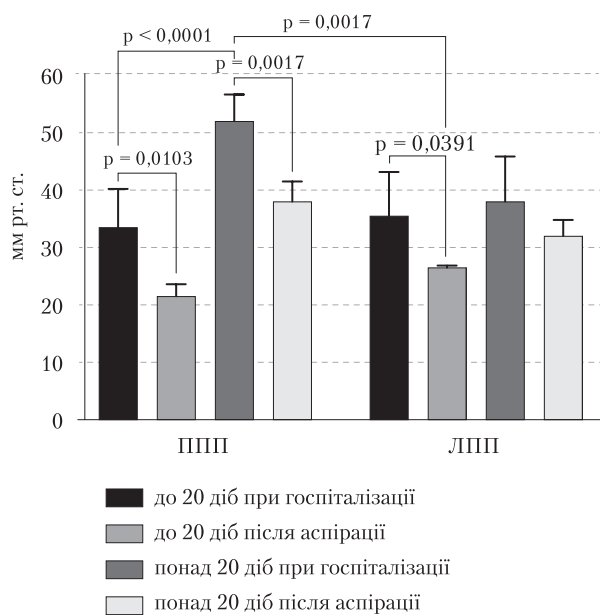


Рисунок. Порівняння змін тиску в легеневій артерії після аспірації випоту у хворих на туберкульозний плеврит

Примітка. ППП — права плевральна порожнина; ЛПП — ліва плевральна порожнина.

Після евакуації випоту із лівої плевральної порожнини тиск у ЛА зменшився на 5,0–12 мм рт. ст. (у середньому — на 9 мм рт. ст.) у 23 хворих. Не змінився АТ у 16 хворих, підвищився (у середньому на 5 мм рт. ст.) — у 2 (рисунок).

Отже, евакуація випоту із плевральних порожнин при правобічній і лівобічній локалізації супроводжувалася зменшенням ЛГ. Кількість випоту в правій плевральній порожнині була значно більшою, ніж у лівій, що, імовірно, можна пояснити значно більшим (на 1/3) її об'ємом. Відповідно, тиск плеврального вмісту на легенево-паренхіму справа перевищував такий зліва. Венозний судинний басейн удвічі більший за артеріальний, оскільки одну артерію в малому колі супроводжують дві вени. Венозні судини не мають суцільного м'язового шару і, відповідно, легше піддаються зовнішньому тиску, що спричинює збільшення тиску в малому колі кровообігу.

Зміщення середостіння впливає на положення серця й магістральних судин, які від нього відходять, що впливає на тиск у ЛА. У деяких хворих евакуація випоту супроводжувалася не лише зменшенням тиску в ЛА, а й його тимчасовим підвищенням, що, на нашу думку, залежало саме від зміщення середостіння. При аспірації випоту зліва ЛГ збільшилася в 2 хворих, а після аспірації випоту справа — у 21. Цей феномен ми пояснюємо саме зміщенням середостіння, яке при правобічних маніпуляціях перевищує таке при лівобічних процедурах з огляду на значно більшу кількість випоту справа. Ці чинники, на нашу думку, є додатковими тригерними чинниками збільшення ЛГ при захворюваннях плеври туберкульозного генезу, які супроводжуються СПВ.

## Висновки

1. Артеріальна легенева гіпертензія в останніх 20–30 років має тенденцію до збільшення поширення. Причиною цього більшість авторів вважають системні захворювання сполучної тканини, системні захворювання судин, саркоїдоз, деякі отруєння та лікарські препарати. Однак повідомлень про вплив на ЛГ захворювань плевральної порожнини немає.
2. Захворювання плеври в усіх випадках супроводжуються накопиченням плеврального випоту, який тисне на паренхіму легень, що супроводжується зменшенням просвіту судин малого кола кровообігу, порушеннями ендотелію судин, спастичними явищами з боку дрібних бронхів і судин та порушеннями окиснення гемоглобіну. Це спричинює місцеву гіпоксію та гіпоксемію, які підтримують спастичні явища в малому колі кровообігу, що передається на ЛА, збільшуючи її тонус і підвищуючи тиск.
3. Зміщення середостіння спричинює зміну розташування серця, порушення нормального ходу магістральних судин, що супроводжується патологічною імпульсацією з боку серця і магістральних судин.
4. Тривалість випоту в правій плевральній порожнині до 20 діб підвищила тиск у ЛА в середньому до (33,5 ± 5,0) мм рт. ст. у 40 хворих, понад 20 діб — до (52 ± 4) мм рт. ст.

у 51 пацієнта, що свідчить про вплив механічного тиску на формування ЛГ. Випіт у лівій плевральній порожнині за тривалості до 20 діб спричинив підвищення тиску в ЛА до 35,5 мм рт. ст. у 20 осіб, до 50 мм рт. ст. — у 4, > 60 мм рт. ст. — у 2.

5. Через 10 днів після евакуації випоту з плевральних порожнин зареєстровано зменшення тиску в ЛА за тривалості випоту до 20 діб на

(12,0 ± 1,5) мм рт. ст., за тривалості випоту понад 20 діб — на (8 ± 4) мм рт. ст. У частини хворих тиск не змінився, що, на нашу думку, підтверджує вплив СПВ на формування ЛГ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні стану малого кола кровообігу у віддалений період після плевриту та характеру тиску в ЛА за наявності хронічного плевриту, тобто у хворих хірургічного профілю.

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

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий, Л.Н. Приступа; збір та опрацювання матеріалу — Р.З. Еластал, І.М. Медведєва, О.Є. Бєгоулев, Ю.О. Гречанюк; написання тексту — Р.З. Еластал, В.Я. Пак; редагування тексту — І.Д. Дужий, В.Я. Пак.

## Список літератури

1. Головач ІЮ, Єгудіна ЄД. Легенева гіпертензія, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини: сучасні підходи до ранньої діагностики. *Практикуючий лікар*. 2019;8(1):10-9.
2. Дужий ІД. Особливості діагностики хвороб плеври. Суми: Сумський державний університет; 2021. 716 с.
3. Дужий ІД, Піддубна ГП, Бондаренко ЛА, Глазунова НІ, Ель-Асталь РЗ. До характеристики поєданого хронічного плевриту і туберкульозу легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012;4(11):65–71.
4. Конопльова ЛФ, Коваленко ВМ, Амосова КМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Кричинська ІВ. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легневих гіпертензій. *Укр кардіол журн*. 2014;3:3-40.
5. Яковлева ЛМ. Огляд сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією. *Ліки України*. 2022;(9-10):31-42. doi: 10.37987/1997-9894.2022.9-10(265-6).271849.
6. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1940-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202489.
7. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Dec 31;2014(4):382-93. doi: 10.5339/gcsp.2014.53.
8. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):487-92. doi: 10.1164/ajrcm.160.2.9812078.
9. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):371-9. doi: 10.1183/09031936.00106008.
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
11. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492.

I.D. Duzhyi<sup>1</sup>, L.N. Prystupa<sup>1</sup>, R.Z. Elastal<sup>1</sup>, V.Ya. Pak<sup>1</sup>, I.M. Medvedeva<sup>2</sup>, O.Ye. Biehouliev<sup>3</sup>, Yu.O. Hrechanuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Profit Enterprise «Sumy Regional Clinical Hospital», Sumy, Ukraine

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Development Features of Pulmonary Hypertension in Pleurisy and Syndrome of Tuberculous Pleural Effusion

Pulmonary hypertension (PH) as a syndrome can accompany a number of various diseases. Distinguishing the transition to pulmonary arterial hypertension is not easy, as its formation occurs gradually and encompasses a significant number of diseases. In this regard, ESC has proposed a classification of PH, which includes five positions, among which are pulmonary vascular diseases, diseases of the left half of the heart, pulmonary hypoxia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, some diseases (sarcoidosis, histiocytosis, fibrosing mediastinitis, neurofibromatosis) that are not always identified. However, the role of pleural diseases in the formation of PH is not defined, justifying the relevance of the problem and the aim of our study.

**Objective** — to determine the role of pleural diseases and the syndrome of tuberculous pleural effusion in the formation of pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension.

**Materials and methods.** We examined 198 patients with pleural effusion syndrome (PES), 138 of whom had verified tuberculous pleurisy. Right-sided localization of the disease was present in 97 (70.3 %) individuals, left-sided in 41 (29.7 %). Arterial pulmonary pressure was determined by the Dushanin's method.

**Results and discussion.** In the course of the disease up to 20 days and with right-sided PES, the mean pulmonary arterial pressure was 33.5 mm Hg, in cases of left-sided PES it was 35.5 mm Hg. After 20 days of the disease course, right-sided PES was accompanied by a mean pulmonary arterial pressure of 52 mm Hg, and left-sided by 48 mm Hg. After aspiration of effusion on the right, the pressure in the pulmonary artery decreased by 12 mm Hg, and with aspiration of effusion on the left, the pressure in the pulmonary artery decreased by 9 mm Hg.

**Conclusions.** Pulmonary arterial hypertension tends to increase. The main causes remain systemic diseases of the connective and vascular systems. We have found that one of the triggers of this complication is pleural cavity diseases accompanied by PES.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, pleural diseases, pleural effusion syndrome.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотрії  
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>  
40007, м. Суми, вул. Харківська, 116  
E-mail: [gensurgery@med.sumdu.edu.ua](mailto:gensurgery@med.sumdu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції/Received 10.06.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 19.07.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Дужий ІД, Приступа ЛН, Еластал РЗ, Пак ВЯ, Медведєва ІМ, Бєгоулев ОЄ, Гречанюк ЮО. Особливості розвитку легеневої гіпертензії при плевриті та синдромі плеврального випоту туберкульозного генезу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:19-24. doi: 10.30978/TB2024-4-19.
- Duzhyi ID, Prystupa LN, Elastal RZ, Pak VYa, Medvedeva IM, Biehouliev OYe, Hrechaniuk YuO. Development Features of Pulmonary Hypertension in Pleurisy and Syndrome of Tuberculous Pleural Effusion. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:19-24. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-19>. Ukrainian.



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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Роль ендотелію в патогенезі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 за результатами дослідження біомаркера Е-селектину

**Мета роботи** — оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із коронавірусною хворобою-2019 (COVID-19) шляхом визначення зв'язку Е-селектину з маркерами ураження нервової системи нейронспецифічною енолазою та білком S100.

**Матеріали та методи.** Проведено пілотне обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в дітей проводили забір сироватки крові для визначення методом імуноферментного аналізу рівня біомаркерів — нейронспецифічної енолази (NSE), S100 та Е-селектину. Використовували набори CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для NSE, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40,0 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл. Статистичну обробку результатів проведено за допомогою статистичної ліцензованої програми Statistical software EZR v. 1.54.

**Результати та обговорення.** Виявлено прямо пропорційний зв'язок середнього ступеня виразності ( $p < 0,0001$ ) між біомаркером Е-селектином та нейромаркерами NSE і S100. Значення коефіцієнта кореляції для NSE становило 0,435 (95% довірчий інтервал 0,25–0,59), для S100 — 0,525 (95% довірчий інтервал 0,36–0,66).

**Висновки.** Виявлений зв'язок між Е-селектином і NSE та білком S100 дає підставу стверджувати про залучення ендотелію в патогенез ураження нервової системи при COVID-19 у дітей.

### Ключові слова

COVID-19, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, біомаркер, нейромаркер, Е-селектин, діти, пандемія, нервова система, ендотелій.

Пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, продовжує викликати серйозну стурбованість серед лікарів та науковців у світі. Це зумовлено не лише продовженням поширення вірусу, а і його всебічним впливом на здоров'я дітей. Станом на серпень 2024 р. у світі зареєстровано понад 775 млн лабораторно підтвердже-

них випадків COVID-19, з них 7 млн завершилися летально, в Україні — відповідно понад 5,5 млн випадків захворювання та понад 110 тис. летальних наслідків [36].

Хоча прийнято вважати, що основні клінічні вияви та ускладнення COVID-19 у дітей зазвичай мають респіраторний характер, дані літератури дедалі частіше свідчать про виникнення уражень

у нервовій системі [14, 16, 17, 29]. У зв'язку з цим зростає потреба у вивченні нових діагностичних підходів.

Неврологічні ускладнення COVID-19 можуть мати значний вплив на якість життя дітей і потребують комплексного підходу до діагностики. Для цього важливо застосовувати показники, що дають змогу вчасно виявити можливі порушення функції нервової системи та взяти необхідних заходів для їхнього усунення. Застосування біомаркерів є актуальним напрямом у різних галузях медицини [34, 35].

Як відомо, Е-селектин є маркером пошкодження ендотелію судин, а нейронспецифічна енолаза (NSE) і білком S100 — маркери, що візуалізуються в крові при ураженні нейронів, свідчать про функціональні та деструктивні порушення структур нервової системи. Нейромаркери потрапляють у кров через порушення функції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [6, 15]. До деструкції ГЕБ призводить ендотеліальна дисфункція, що підвищує проникність судин та спричинює виникнення системного запального процесу [1, 12].

Виділяють такі види ендотеліальної дисфункції, як гемостатична, адгезивна, вазомоторна й ангіогенна. Гемостатична ендотеліальна дисфункція призводить до порушень у згортальній системі та утворення тромбів, адгезивна — до запалення в просвіті судини внаслідок прилипання лейкоцитів до судинної стінки, вазомоторна — до спазму судин і, як наслідок, — до артеріальної гіпертензії, ангіогенна характеризується сповільненням відновлення судин [3].

У дослідженні М.С. Pelle та співавт. детально описано патофізіологічні механізми, що лежать в основі ураження ендотелію при COVID-19. Неврологічні вияви при COVID-19 (атаксія, судоми, невралгія, втрата свідомості, енцефалопатія, енцефаліт тощо) пояснюють кількома механізмами (пряма дія вірусу, опосередкована розподілом рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) у мозку та нервах, а також поширенням вірусу аксонами нюхового нерва) [19]. Окрім того, через вірусну гіперкоагуляцію виникає ішемічний інсульт, що впливає на васкуляризацію головного мозку та ГЕБ і призводить до пошкодження центральної та периферичної нервової системи [4, 26, 27].

За результатами останніх досліджень, ускладнений перебіг COVID-19 та поява в пацієнтів симптомів із боку нервової системи асоціюються з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Установлено, що при зростанні рівня NSE > 15 мкг/л та Е-селектину > 25 нг/мл у пацієнтів статистично значущо частіше спостерігали симптоми з боку нервової системи

(головний біль, міалгія, агевзія, аносмія, судоми) та ускладнений перебіг COVID-19 у вигляді енцефалопатії із судомним синдромом ураження I та IX пар черепних нервів ( $p < 0,05$ ). Кореляцію цих виявів із маркером S100 відзначено при збільшенні його вмісту > 150 нг/л для появи клінічних симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ) та тенденції до виникнення ускладнень ( $p < 0,1$ ) [23].

У дослідженні бразильських вчених вивчали зв'язок рівня нейромаркерів S100 і NSE при COVID-19 із ймовірністю ураження нервової системи. Пацієнтів розділили на групи залежно від тяжкості стану та ускладненого перебігу. У всіх пацієнтів визначали рівень нейромаркерів. Спостерігались такі симптоми, як головний біль, аносмія, агевзія та міалгія. Установлено, що вищі показники S100 та NSE у сироватці крові були характерні для пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19 ( $p = 0,04$ ) [24].

Американські вчені досліджували рівень нейромаркерів ураження мозку, маркерів ураження ендотелію та запалення в зразках плазми 57 дорослих пацієнтів із діагнозом COVID-19 (основна група) та 20 здорових осіб (контрольна група). Виявлено, що показники NSE, S100 та інших нейромаркерів, маркерів ураження ендотелію та запалення були значно підвищені в основній групі порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ). Установлено статистично значущий зв'язок між маркерами в основній групі порівняно з контрольною. Асоціація між зазначеними маркерами в основній групі пацієнтів підтверджує пошкодження мозку та ендотелію [22].

Ураження ендотелію при COVID-19 вивчено за допомогою маркера Е-селектину в роботі А.Г. Vassiliou та співавт. Автори досліджували зв'язок ендотеліопатії зі смертністю пацієнтів. У дослідження було залучено 38 тяжкохворих дорослих пацієнтів із COVID-19, із них 10 померли у відділенні інтенсивної терапії. Рівень Е-селектину був значно підвищеним у пацієнтів, які померли, порівняно з тими, хто одужав. За даними аналізу Каплана—Мейєра вміст Е-селектину був пов'язаний із вищою ймовірністю смерті в тяжкохворих пацієнтів, а прогностичне значення за даними ROC-кривих перевищувало 0,85. Дослідники дійшли висновку, що підвищення рівня цього маркера ендотеліальної дисфункції може бути предиктором смертності в пацієнтів із COVID-19 [32].

Залучення ендотеліальної дисфункції в патогенез COVID-19 було також підтверджене в когортному дослідженні D.M. Smadja та співавт. Обстежено 40 дорослих пацієнтів із COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Половину пацієнтів було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії, у них частіше спостерігали лімфопенію, зниження  $SpO_2$  і підвищення рівня D-димеру, C-реактивного білка та креатиніну. У цих пацієнтів зареєстровано значно вищий рівень розчинного E-селектину ( $p = 0,009$ ) [25].

Незважаючи на зазначене вище, наукових досліджень використання сучасних біомаркерів бракує. Недостатньо знань щодо застосування біомаркерів у педіатричній популяції. Також у літературі відсутні дані щодо порівняння або виявлення взаємозв'язку E-селектину та нейромаркерів при COVID-19. Патогенез COVID-19 добре описано й вивчено, але мало досліджень ролі дисфункції ендотелію при ураженні нервової системи в дітей. З огляду на залучення ендотеліальної дисфункції в порушення ГЕБ ми вирішили перевірити наявність кореляції між E-селекцином і маркерами NSE та S100 у дітей із COVID-19.

**Мета роботи** — оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 шляхом визначення зв'язку E-селектину з маркерами ураження нервової системи NSE та S100.

### Матеріали та методи

Проведено пілотне обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в дітей проводили забір сироватки крові для визначення методом імуноферментного аналізу рівня біомаркерів NSE, S100 та E-селектину в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Використовували набори CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для NSE, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40,0 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл.

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

Критерії виключення: вік пацієнтів понад 18 років, не підтверджений або заперечений діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на

участь у дослідженні, відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні. Не залучали осіб із вродженими або супутніми ураженнями нервової та серцево-судинної системи, хронічними ураженнями легень, туберкульозом, онкологічними захворюваннями в анамнезі, неврологічними симптомами, що виникли до госпіталізації пацієнтів, оскільки зазначені стани можуть впливати на рівень досліджуваних маркерів.

Пацієнтів розподілили на дві групи за перебігом захворювання: основна — 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19 та контрольна — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання.

Між пацієнтами груп дослідження суттєвої різниці за гендерною та віковою характеристикою не виявлено. Середній вік пацієнтів основної групи становив ( $5,50 \pm 1,17$ ) року, контрольної — ( $5,30 \pm 0,97$ ) року. Розподіл пацієнтів на підгрупи за віком не проводили, оскільки, за даними, наявними в літературі, досліджувані біомаркери не мають суттєвої залежності від віку в дитячій популяції [9].

Обидві групи були порівнянними за всіма показниками. Усі діти були виписані із поліпшеним станом. Летальних наслідків не було.

Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Виконання роботи було ухвалене локальним етичним комітетом Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні

Статистичну обробку результатів роботи проведено за допомогою статистичної ліцензованої програми Statistical software EZR v.1.54. Використовували аналітичні, статистичні та емпіричні методи дослідження, провели інтервальну оцінку розподілу, розрахували медіану (Me), стандартне відхилення (SD), 95 % довірчий інтервал (ДІ) та показник лінійної кореляції Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при значенні похибки  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Дані щодо ускладнень, виявлених у дітей основної групи, наведено на рис. 1. Серед них переважали респіраторні у вигляді бактеріальних пневмоній. У 1 (2,4 %) пацієнта діагностовано гнійний туботит. Також виявлено ураження нервової системи: енцефалопатію із судомним синдромом і ураження I та IX пар черепних нервів.

Симптоми з боку нервової системи спостерігали в 46 із 68 (67,6 %) випадків в основній та контрольній групах. Зазначені симптоми не оцінювали в дітей віком до 3 років (рис. 2). Найчастішим симптомом у дітей із COVID-19

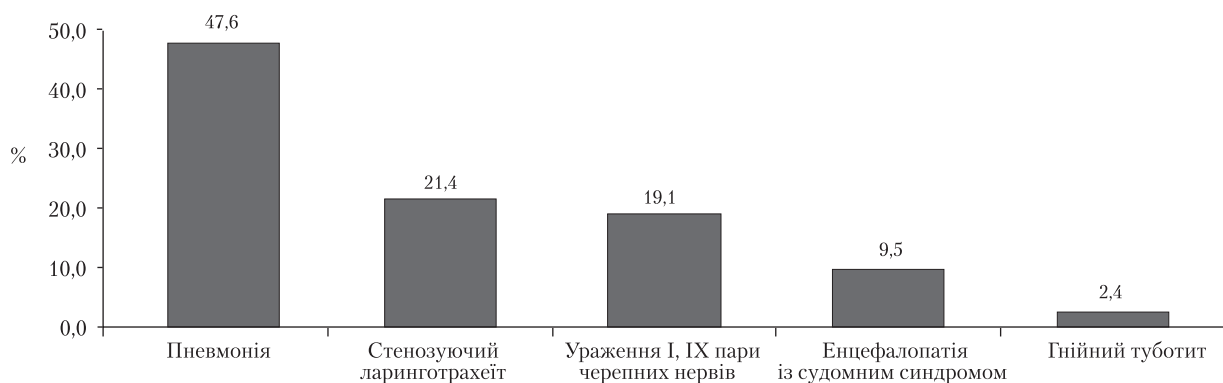


Рис. 1. Структура ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи

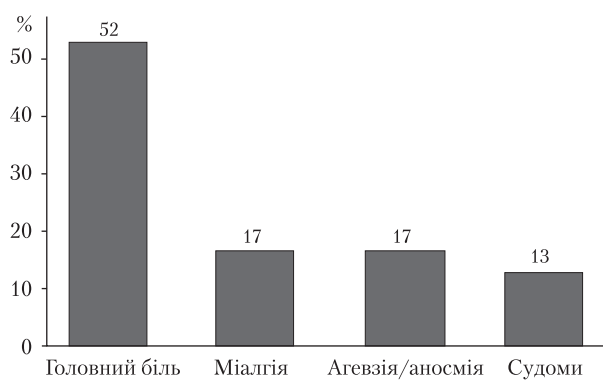


Рис. 2. Неврологічні симптоми в пацієнтів груп дослідження

був головний біль (52 %). Рідше діагностували міалгії та агевзію/аносмію. У 6 (13 %) дітей зареєстровано судоми.

Для визначення рівня NSE, S100 та Е-селектину в групах дослідження провели розрахунок інтервальної оцінки біомаркера в пацієнтів із COVID-19 (таблиця).

У пацієнтів основної групи зареєстровано статистично значущо більші значення NSE порівняно з контрольною групою ( $p = 0,04$ ). Статистично значущої різниці за показником S100 між групами не виявлено ( $p = 0,5$ ). У пацієнтів основної групи зареєстрували статистично зна-

чущо ( $p = 0,03$ ) більші значення Е-селектину порівняно з контрольною групою (див. табл. 1).

Для оцінки ролі ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 проведено аналіз зв'язку Е-селектину з маркерами ураження нервової системи (NSE та S100) за допомогою лінійної кореляції Пірсона.

Виявлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок середнього ступеня між біомаркером Е-селектином і нейромаркером NSE ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3). Значення коефіцієнта кореляції 0,435 (95 % ДІ 0,25–0,59) статистично значущо відрізнялося від 0.

Також встановлено лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня між Е-селектином і нейромаркером S100 ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4). Значення коефіцієнта кореляції 0,525 (95% ДІ 0,36–0,66) статистично значущо відрізнялося від 0.

Отримані результати свідчать про те, що підвищення показника Е-селектину в дітей із COVID-19 статистично значущо ( $p < 0,0001$ ) частіше фіксували при вищих значеннях нейромаркерів S100 та NSE.

Проведено одноцентрове пілотне дослідження на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні, яка під час пандемії була основним профільним госпіталем для боротьби з COVID-19 серед дитячого населення м. Києва.

Таблиця. Інтервальна оцінка біомаркерів у пацієнтів із COVID-19

Показник	Група	Me $\pm$ SD	Min	Max	95 % ДІ
NSE, мкг/л	Контрольна	12,1 $\pm$ 1,2	4,8	28,5	9,1–14,7
	Основна	16,9 $\pm$ 1,5	5,3	31,2	12,3–20,9
S100, нг/л	Контрольна	164 $\pm$ 8,2	107,7	307,1	155,7–179,9
	Основна	165,9 $\pm$ 6,9	121,5	309,5	154,9–176,9
Е-селектин, нг/мл	Контрольна	12,02 $\pm$ 1,7	0,61	31,3	8,9–15,7
	Основна	15,04 $\pm$ 1,9	4,7	33,3	10,2–24,8

Примітка. Діапазон референтних значень для NSE становить  $< 10$  мкг/л, для S100  $< 105$  нг/л. Робочий діапазон вимірювань Е-селектину — 0,1–40 нг/мл.

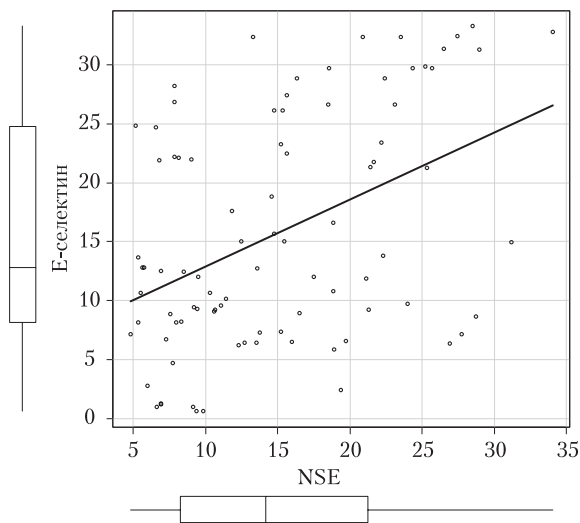


Рис. 3. Поле кореляції показників Е-селектину та NSE ( $r = 0,435$ , відмінний від нуля,  $p < 0,0001$ )

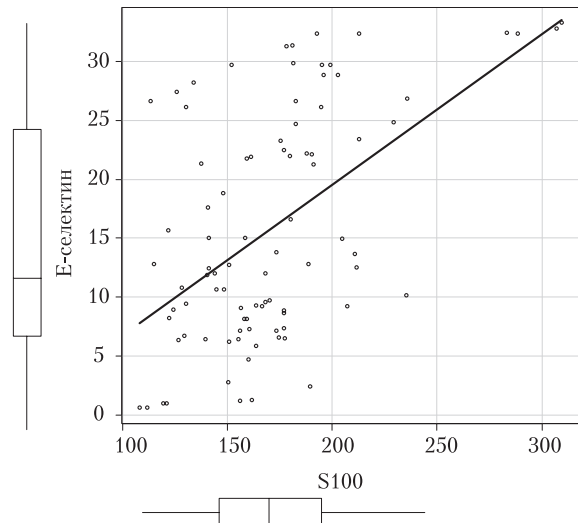


Рис. 4. Поле кореляції показників Е-селектину та S100 ( $r = 0,525$ , відмінний від нуля,  $p < 0,0001$ )

З огляду на збільшення частоти ускладнених випадків COVID-19 у дітей та відсутність даних у літературі щодо застосування біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину при COVID-19 у педіатрії ми вирішили провести дослідження цих маркерів, дослідити їхній взаємозв'язок та оцінити значення ендотелію.

За час активної циркуляції вірусу SARS-CoV-2 вчені детально дослідили патофізіологічні механізми поширення вірусу та впливу на нервову систему. Важливе значення в цьому має ураження ендотелію. Ендотеліальна дисфункція лежить в основі цереброваскулярних ускладнень при COVID-19. Дослідники вважають гематогенний шлях одним із імовірних способів проникнення вірусу SARS-CoV-2 у нервову систему. Вірус пошкоджує ендотелій судин, спричинює набряк і потрапляє в кровообіг у мозку [7, 8, 11].

Також провідну роль у патогенезі відіграє АПФ-2. Це біологічний фермент, що експресується ендотеліальними клітинами в серці, судинах, кишечнику, нирках і мозку та перетворює ангіотензин (Ang)-2 на Ang-(1-7) [33]. Вірус SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 як клітинний рецептор для проникнення всередину організму. Таким чином, вірус спричинює зниження регуляції АПФ-2, Ang-(1-7) і протизапальних цитокінів, а також збільшення рівня Ang-2, що призводить до появи прозапальних цитокінів. Тому інфекція SARS-CoV-2 призводить до виникнення ендотеліопатії та нейрозапалення при багатьох нейродегенеративних захворюваннях (інсульт, енцефаліт та демієлінізувальні розлади центральної нервової системи) [2, 7, 8, 11, 28].

З наведеного можна зробити висновок, що порушення ендотелію безпосередньо впливає на

ураження нервової системи. Ендотеліальна дисфункція призводить до окисного стресу, підвищення судинного тону, пошкодження ГЕБ і тромбоваскулярних ускладнень у мозку [5].

J. Meinhardt та співавт. оприлюднили дані про випадки мікротромбів і локалізованих інфарктів мозку (18%), усередині яких були імунореактивні ендотеліальні клітини S протеїну вірусу SARS-CoV-2 [13]. В іншому дослідженні, присвяченому COVID-19, спостерігали церебральний крововилив, вогнищевий ішемічний некроз, а також набряк і застій у судинах, що підтверджує ураження ендотелію [21].

Прямий вплив вірусної інфекції на ендотелій головного мозку був підтверджений також виявленням периваскулярних і внутрішньопаренхімальних мікрокровотеч у поєднанні з внутрішньосудинним тромбозом і трансендотеліальною лімфоцитною та моноцитарною інфільтрацією в зразках мозку пацієнтів із COVID-19 [10].

У контексті ураження нервової системи та залучення в цей процес ендотелію має значення також розвиток гіпоксії. У дослідженні A. Varatharaj та співавт. описані гіпоксична ішемічна енцефалопатія та енцефаліт, пов'язані з нейропсихіатричними симптомами, які спостерігали в 31% пацієнтів із неврологічними ускладненнями, пов'язаними з COVID-19. Тривала гіпоксія, яка виникає при інфекції SARS-CoV-2, може спричинити загибель олігодендроцитів і подальшу демієлінізацію, а також мікрокрововиливи білої речовини. У літературі також описано вплив тривалої гіпоксії на ендотелій головного мозку, що призводить до руйнування ГЕБ і пошкодження капілярів та може спричинити мікрокрововиливи [18, 20, 31].

З огляду на адгезивні властивості Е-селектину, а також порушення функції ендотелію в патогенезі ураження нервової системи при COVID-19 ми вирішили перевірити наявність кореляційного зв'язку Е-селектину з нейромаркерами, тобто оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей з COVID-19. У результаті розрахунку показника лінійної кореляції Пірсона виявлено лінійну кореляцію середнього ступеня між Е-селектином і маркерами NSE та S100 ( $p < 0,0001$ ). З огляду на це, можна стверджувати про залучення ендотелію в ураження нервової системи в дітей із COVID-19.

Це дослідження є пілотним, оскільки нам не вдалося знайти аналогічні вітчизняні або зарубіжні дослідження маркерів при COVID-19 у дітей для проведення порівняння. Однак ми виявили дослідження Min-Jung Kim та співавторів. Ці автори визначали зв'язок між Е-селектином і S100 та неврологічними виявами в пацієнтів, які перенесли зупинку серця. Було підтверджено зв'язок маркера ендотеліальної дисфункції та

маркера пошкодження нейронів. Установлено, що в осіб після зупинки серця виникає пошкодження ГЕБ, з яким значною мірою пов'язана ендотеліальна дисфункція [16].

Робота мала певні обмеження: одноцентровість, тобто виконане на базі лише однієї клініки, не було залучено пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні та в постковідний період, аналізували рівні S100, NSE та Е-селектину лише в гострий період COVID-19. Рівень маркерів визначали одноразово — у перший день госпіталізації пацієнтів і тому не мали можливості провести динамічне спостереження за експресією показників. Недостатність аналогічних досліджень у дітей також є обмежувальним чинником.

## Висновки

Виявлено зв'язок між Е-селектином і NSE ( $r = 0,435$ ;  $p < 0,0001$ ) та S100 ( $r = 0,525$ ;  $p < 0,0001$ ), що дає підставу стверджувати про залучення ендотелію в патогенез ураження нервової системи при COVID-19 у дітей.

**Джерело фінансування.** Робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проекту.

**Конфлікту інтересів немає.**

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

## Список літератури

- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jan;7(1):41-53. doi: 10.1038/nrn1824.
- Arac A, Grimaldeston MA, Galli SJ, Bliss TM, Steinberg GK. Meningeal mast cells as key effectors of stroke pathology. *Front Cell Neurosci.* 2019 Apr 3;13:126. doi: 10.3389/fncel.2019.00126.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The vascular endothelium and coagulation: homeostasis, disease, and treatment, with a focus on the von Willebrand factor and factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 27;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Front. Public Health.* 2021;9:711616. doi: 10.3389/fpubh.2021.711616.
- Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res.* 2017;120:449-71. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
- Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125-43.
- Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscience.* 2020;1-13. doi: 10.1177/1073858420941476.
- Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
- Kim MJ, Kim T, Suh GJ, et al. Association between the simultaneous decrease in the levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and S100 protein and good neurological outcomes in cardiac arrest survivors. *Clin Exp Emerg Med.* 2018 Dec;5(4):211-8. doi: 10.15441/ceem.17.267.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Jane Rushing E, et al. Intracerebral endothenitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021;47:454-9. doi: 10.1111/nan.12677.
- Lima M, Siokas V, Aloizou A.-M, Liampas I, Mentis A.-FA, Tsouris Z. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22:1-15. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
- Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta.* 2004 Apr;342(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.cccn.2003.12.008.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24:168-75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
- Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2021;79(23):e2269-e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930.
- Oliva A, Rando E, Al Ismail D, et al. Role of serum E-selectin as a biomarker of infection severity in coronavirus disease 2019. *J Clin Med.* 2021 Sep 6;10(17):4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
- O'Loughlin L, Alvarez Toledo N, Budrie L, Waechter R, Rayner J. A Systematic review of severe neurological manifestations in pediatric patients with coexisting SARS-CoV-2 infection. *Neurol Int.* 2021 Aug 17;13(3):410-27. doi: 10.3390/neurolint13030041.
- Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmaa070. doi: 10.1093/tropej/fmaa070.
- Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Neurological dysfunction in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Acad Radiol.* 2020;27:1329-30. doi: 10.1016/j.acra.2020.05.024.

19. Pelle MC, Zaffina I, Lucà S, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Potential mechanisms and possible therapeutic options. *Life (Basel)*. 2022 Oct 14;12(10):1605. doi: 10.3390/life12101605.
20. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140:1-6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2.
21. Rimmelink M, De Mendonça R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
22. Savarraj J, Park ES, Colpo GD, et al. Brain injury, endothelial injury and inflammatory markers are elevated and express sex-specific alterations after COVID-19. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):277. doi: 10.1186/s12974-021-02323-8.
23. Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, et al. The value of NSE, S100, and E-selectin biomarkers for predicting the course and severity of COVID-19 in children. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:20-31. doi: 10.30978/TB-2023-3-20.
24. Silva RC, da Rosa MM, Leão HI, et al. Brain damage serum biomarkers induced by COVID-19 in patients from northeast Brazil. *J Neurovirol*. 2023. doi: 10.1007/s13365-023-01119-1.
25. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020;23(4):611-20. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.
26. Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol*. 2020;229:e13473. doi: 10.1111/apha.13473.
27. Tan Y-K, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: A systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
28. Tanzadehpanah H, Lotfian E, Avan A, et al. Role of SARS-CoV-2 and ACE2 in the pathophysiology of peripheral vascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023 Oct;166:115321. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115321.
29. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May;8(5):416-27. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
30. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Front. Neurol*. 2017;8:300. doi: 10.3389/fneur.2017.00300.
31. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, et al.; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
32. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cells*. 2021;10(1):186. doi: 10.3390/cells10010186.
33. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
34. Vrettou CS, Vassiliou AG, Pratikaki M, et al. Comparative evaluation and prognostic utility of neuronal injury biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study. *Shock* 2022;58(6): 507-13. doi: 10.1097/SHK.0000000000002017.
35. Wang KK, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(2):165-80. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089.
36. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2024. <https://covid19.who.int>.

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

## The Role of The Endothelium in the Pathogenesis of Damage to the Nervous System in Children with COVID-19 According to the Results of the E-Selectin Biomarker Study

**Objective** – to assess the role of the endothelium in the structure of the nervous system damage in children with COVID-19 by determining the relationship of E-selectin with the markers of nervous system damage neuron-specific enolase and S100.

**Materials and methods.** We conducted a pilot observational study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19. All patients were receiving inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital, Ukraine. During the first day of stay in the hospital, blood serum was collected from the examined children to determine the level of biomarkers NSE, S100 and E-selectin by enzyme immunoassay. CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Sweden) with a working measurement range of 1–150 µg/L for the NSE marker, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Sweden) with a working measurement range of 1–3500 ng/L for the S100 marker and Human were used. E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, China) with a working measurement range of 0.1–40 ng/ml and a sensitivity of 0.055 ng/ml. Statistical processing of the work results was performed using the statistical package «Statistical software EZR v. 1.54». The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The execution of the work was approved by the Local Ethics Committee of the hospital.

**Results and discussion.** During the study of the correlation of the biomarker E-selectin with the neuromarkers NSE and S100, we found a linear correlation of moderate severity ( $p < 0.0001$ ). The value of the correlation coefficient for NSE is  $r = 0.435$  (95 % CI 0.25–0.59), for S100 it is  $r = 0.525$  (95 % CI 0.36–0.66), statistically significantly different from 0.

**Conclusions.** The endothelium is involved in the pathogenesis of damage to the nervous system in children with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, biomarker, neuromarker, E-selectin, children, pandemic, nervous system, endothelium.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Серякова Ірина Юріївна, асист. кафедри дитячих інфекційних хвороб  
<https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>  
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 23  
E-mail: ikovaliukh@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 30.08.2024.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.10.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Серякова ІО, Крамарьов СО, Євтушенко ВВ. Роль ендотелію в патогенезі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 за результатами дослідження біомаркера Е-селектину. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:25-32. doi: 10.30978/TB2024-4-25.
- Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV. [The Role of The Endothelium in the Pathogenesis of Damage to the Nervous System in Children with COVID-19 According to the Results of the E-Selectin Biomarker Study]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:25-32.<http://doi.org/10.30978/TB2024-4-25>. Ukrainian.



І.Д. Дужий<sup>1</sup>, В.В. Глиненко<sup>1</sup>, П.Ф. Миронов<sup>1</sup>, О.Є. Бєгоулев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сумський державний університет

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Вплив пандемії (епідемії) COVID-19 та воєнного стану на динаміку туберкульозу в Сумській області

**Мета роботи** — проаналізувати вплив екстремальних ситуацій (пандемії-епідемії коронавірусної інфекції та воєнного стану, зумовленого вторгненням російських окупантів на нашу країну) на динаміку туберкульозу в північно-східному регіоні Сумщини у 2018–2023 рр.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 3379 хворих на туберкульоз та 131 144 хворих на коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19). Хворих на туберкульоз розподілили на три групи по два роки у кожній: 2018–2019 рр. (1-ша група, n = 1445), 2020–2021 рр. (2-га група, n = 895), 2022–2023 рр. (3-тя група, n = 1039). Вивчено вплив на епідеміологічні показники з туберкульозу в Сумській області в 2018–2023 рр. на тлі пандемії-епідемії COVID-19 та воєнного стану.

**Результати та обговорення.** У 2018–2019 рр. на туберкульоз захворіло в 1,6 разу більше осіб, ніж у 2020–2021 рр., та в 1,3 разу більше, ніж у 2022–2023 рр. Найбільша захворюваність зареєстрована у 2018 р. (69,7 на 100 тис. населення), найменша — у 2020 р. (41,9 на 100 тис. населення). Показник смертності поступово знижувався: у 2018–2019 рр. у середньому він становив 11,2 на 100 тис. населення, у 2020–2021 рр. — 8,75 на 100 тис. населення, у 2022–2023 рр. — 5,64 на 100 тис. населення. Наведене свідчить про поступове зменшення захворюваності з 2019–2022 рр., що можна пояснити карантинними заходами стосовно COVID-19 та зменшенням міграційних процесів за рахунок воєнних дій.

**Висновки.** У Сумській області зареєстровано зменшення захворюваності на туберкульоз у 2020–2023 рр., що можна пояснити пандемією-епідемією коронавірусної інфекції та повномасштабним вторгненням російської федерації в Україну, але вже у 2023 р. відзначено тенденцію до збільшення захворюваності з прогностичним зростанням на 2024 і 2025 роки.

### Ключові слова

Туберкульоз, коронавірусна інфекція, воєнний стан, захворюваність, смертність.

Інфекції дихальних шляхів залишаються основною причиною захворюваності та смертності від інфекційних захворювань у всьому світі. До кінця грудня 2019 р. три патогени згадано в списку проєктів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для досліджень і розробок: коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому, коронавірус респіраторного синдрому Близького Сходу та мікобактерії туберкульозу. На початку 2020 р. до списку пріоритетів було додано вірус SARS-CoV-2. У країнах із високим

рівнем поширення туберкульозу, до яких належить Україна, відзначено тенденцію до поширення захворюваності на коронавірусну інфекцію (COVID-19) [9]. Уже тоді припускали, що COVID-19 може прискорити активацію латентного туберкульозу, який нині вразив чверть населення світу [9]. Автори стверджують, що новий коронавірус може активувати значну частину сплячих інфекцій, що може спричинити тимчасовий імунодепресивний ефект, унаслідок якого латентно-персистувальні бактеріальні

інфекції «оживають», що може вплинути не лише на охорону здоров'я, а й на економіку в цілому. З огляду на це особи, які страждають на туберкульоз, при зараженні вірусом SARS-CoV-2 можуть мати значно гірший прогноз щодо лікування, особливо в разі його переривання [4, 5, 9]. Отже, хворі на туберкульоз мають вживати запобіжних заходів, рекомендованих органами охорони здоров'я, із захисту від COVID-19 і продовжувати лікування відповідно до приписів [3, 4, 9]. До інших чинників ризику гіршого перебігу COVID-19 і туберкульозу належать літній вік, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, оскільки такі особи найлегше піддаються вірусному інфікуванню [2, 6, 8, 10].

У хворих на COVID-19 і туберкульоз у більшості випадків спостерігають подібні симптоми, такі як кашель, лихоманка, утруднене дихання та пітливість, що спричинює труднощі з диференційною діагностикою в умовах епідемії, помилкову інтерпретацію отриманих даних та, відповідно, помилковий діагноз, що однаково небезпечно як для туберкульозу, так і для коронавірусної інфекції [5, 7, 10].

З іншого боку, туберкульозна інтоксикація на тлі гіпоксемії, характерної для COVID-19, змінює перебіг туберкульозу, що додатково ускладнює його діагностику й лікування та протитуберкульозну роботу загалом в умовах реорганізації протитуберкульозної допомоги [5, 8, 11]. Ми свідомо не використали термін «медична допомога», оскільки туберкульоз як соціальне захворювання потребує насамперед організаційних заходів, а реформи медицини та фтизіатрії позбавили населення саме цього елемента допомоги, який у всі часи був пріоритетом і гарантувався в нашій країні для усіх верств населення. Епідемія коронавірусу через впровадження карантинних заходів створила перешкоди для своєчасного виявлення та лікування хворих на туберкульоз [9]. Погіршив цей процес і злодійський напад РФ та введення воєнного стану, що обмежило мобільність населення [6].

За прогнозом фахівців ВООЗ, на тлі пандемії COVID-19 смертність від туберкульозу зросте вдвічі в Україні, якщо не вжити рішучих дій. Значно ускладнює протиепідемічні заходи ведення війни проти московського агресора [7, 9, 11].

У віддаленій перспективі є тривожніші прогнози, оскільки для більшості збудників у сучасному біоценозі, зокрема мікобактерії туберкульозу, які розвинули здатність виживати, незважаючи на медикаментозну терапію, характерне успадкування резистентності [3, 4, 6, 9]. Отже, число стійких форм захворювання на туберкульоз збільшиться.

З огляду на наведене інфекційні захворювання та їхні ускладнення є такими, що потребують від світової спільноти значних зусиль для їхнього подолання [4]. Провідним серед цих захворювань залишається туберкульоз, оскільки смертність від нього перевершує таку від усіх інших інфекцій разом [1, 4, 8, 10]. Незважаючи на зусилля урядів і медичних закладів, подолати тягар туберкульозу в країнах, що розвиваються, не вдається. Україна належить до цих країн [2, 5, 7]. Є дві причини такого стану проблеми [7]. Провідною є війни, які нав'язує на постійній основі світовому товариству російський фашизм, починаючи з війни в Кореї 1953 р. [4]. З того часу незліченні валютні запаси викидалися і продовжують викидатися в жерло воєнного монстра на всіх континентах [3]. І це тоді, коли мільйони мешканців азійських і африканських регіонів потерпають від голоду та відсутності елементарних людських благ [2].

Епідемія коронавірусної інфекції на тлі реформування медичної галузі ускладнює доступ до користування медичною допомогою та консультаціями в разі потреби. В Україні в умовах несвоєчасно розпочатої та незакінченої реорганізації системи охорони здоров'я, на яку витрачено величезні кошти без натяку на поліпшення організаційних питань, без яких вирішити і зменшити тягар туберкульозу практично неможливо. А вирішувати питання потрібно, оскільки держава «взяла» на себе таке зобов'язання і перед платниками податків, і перед світовою спільнотою, зокрема перед Європейським Союзом.

Наведене вище обґрунтовує актуальність проблеми.

**Мета роботи** — проаналізувати вплив екстремальних ситуацій (коронавірусної інфекції та воєнного стану) на динаміку туберкульозу в північно-східному регіоні Сумщини у 2018–2023 рр.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 3379 хворих на туберкульоз легень. Хворих розподілили на три групи: 2018–2019 рр. (1-ша група, n = 1445), 2020–2021 рр. (2-га група, n = 895), 2022–2023 рр. (3-тя група, n = 1039) (рис. 1).

Вивчали вплив на епідеміологічні показники (захворюваність та смертність) з туберкульозу в Сумській області в 2018–2023 рр. пандемії COVID-19 та воєнного стану.

### Результати та обговорення

У першій групі в 2019 р. виявлено хворих на туберкульоз менше, ніж у 2018 р., на 77 осіб (таблиця). У другій групі кількість хворих була менше, ніж у 1-й групі, на 550 осіб. У 2020 р.

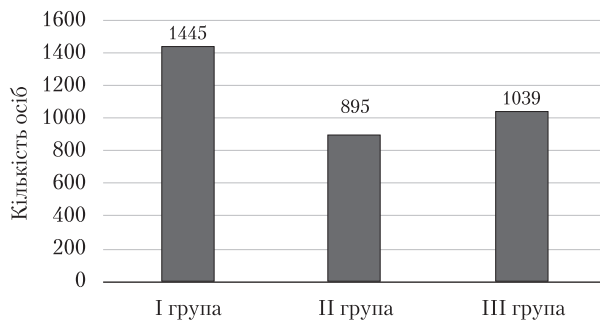


Рис. 1. Кількість хворих у групах

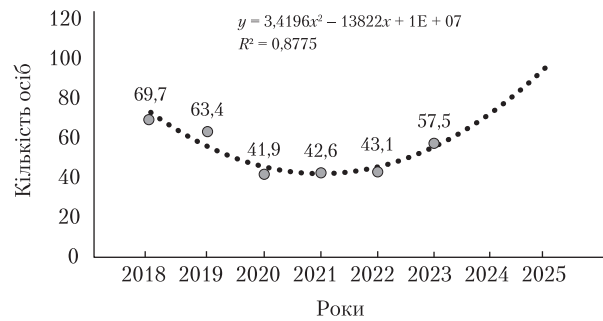


Рис. 2. Захворюваність на туберкульоз у 2018—2023 рр. (на 100 тис. населення)

Таблиця. Захворюваність на туберкульоз у 2018—2023 рр. у Сумській області

Показник	Рік						Разом
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Абсолютна кількість вперше виявлених	761	684	447	448	445	594	3379
Показник на 100 тис. населення	69,7	63,4	41,9	42,6	43,1	57,5	53
Туберкульоз РТБ типу	149	134	90	94	87	126	680
Разом	1445		895		1039		

кількість випадків на 100 тис. населення була дещо меншою, ніж у 2021 р. У третій групі кількість захворівших була меншою на 406 осіб порівняно з 1-ю групою, але більшою на 144 порівняно з 2-ю групою. Кількість виявлених хворих у 2022 р. не відрізнялася від такої в два попередніх «ковідних» роки. У 2023 р. цей показник збільшився на 149 осіб порівняно з 2021 та 2022 р. (див. таблицю). Відзначено тенденцію до збільшення кількості виявлених хворих на туберкульоз у 2022 р. порівняно з пандемією COVID-19, що можна пояснити «карантинними» заходами, а вже наступного року — значне збільшення цього показника, імовірно, свідчить про те, що хворим не стали на заваді в отриманні допомоги обмеження в мобільності за воєнного стану. Можна припустити, що в 2020—2023 рр. було недовиявлення хворих (25—50 %).

У трьох групах були також особи із рецидивними формами туберкульозу (РТБ). Кількість останніх у 2018 р. була більшою, ніж у 2019 р. (див. таблицю). У подальшому зберігалася тенденція до зменшення кількості виявлених хворих, але в 2023 р. кількість РТБ хворих збільшилася до 126 осіб.

Установити справжні причини такої динаміки можна буде через 2—3 роки спостереження. Зменшення виявлених хворих може бути наслідком карантину, а збільшення — наслідком впливу на імунорезистентність населення вірусної епідемії (пандемії?). Яка роль у цьому про-

цесі воєнних дій, згодом буде з'ясовано. Проте загальний вплив на динаміку зменшення виявлення захворівших на туберкульоз досить чіткий: їхня кількість у перші роки епідемії COVID-19 зменшилася (0,011 % від загальної кількості населення), але в подальшому продовжувала зростати (0,0086 % від загальної кількості населення). Незважаючи на деяке збільшення кількості виявлених хворих у 2023 р., загальна кількість виявлених хворих продовжувала зменшуватися (до 0,001 %). Що це означає? Зменшення захворюваності на туберкульоз чи значне недовиявлення хворих? Відповідь на це може дати лише час. Підтвердженням цієї думки є збільшення виявлених хворих із РТБ до 126 осіб у 2023 р.

Наводимо динаміку туберкульозу в Сумській області з прогнозом на 2024 і 2025 р. Відзначено тенденцію до зростання захворюваності (рис. 2).

## Висновки

У 2018—2019 рр. у Сумській області виявлено 1445 хворих на туберкульоз, або 0,011 % від загальної кількості населення, у 2020—2021 рр. — 895 осіб, або 0,0086 % від загальної кількості населення, у 2022—2023 рр. — 1039 осіб, або 0,001 % від загальної кількості населення. Отже, виявлено вплив на зменшення кількості виявлених хворих COVID-19 і воєнного стану. Подальші дослідження дадуть змогу цю тезу уточнити або заперечити, що навряд чи можливо.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовжити вивчення і виявлення хворих на туберкульоз легень протягом останніх років війни. Дослідження із залученням також хворих на позалегенові форми туберкульозу дасть змогу

виявити вплив на цей процес карантинних заходів і воєнного стану.

Нашим завданням у перспективі буде вивчення кількісних показників захворюваності на туберкульоз та порівняння їх із діаграмою прогнозування.

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

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та опрацювання матеріалу — В.В. Глиненко; статистичне опрацювання даних — П.Ф. Миронов; написання тексту — П.Ф. Миронов, В.В. Глиненко; огляд літератури — О.Є. Бегоульєв; редагування тексту — І.Д. Дужий.

## Список літератури

1. Веселовський ЛВ. Смертність хворих на туберкульоз легень, її структура, причини та організаційні заходи щодо зниження [автореф. дис.]. К.: НАМН України, Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського; 2018. 18 с.
2. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Аналітично-статистичні матеріали з ТБ. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
3. Дужий ІД, Олещенко ГП. Захворюваність на туберкульоз медичних працівників Сумської області за останнє десятиріччя. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:64-9. doi: 10.30978/TB2020-4-64.
4. Дужий ІД, Олещенко ГП. Порівняння ефективності лікування хворих на туберкульоз легень в умовах реорганізації фтизіатричної служби. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:37-44. doi: 10.30978/TB2020-2-37.
5. Звіт України про досягнутий прогрес у досягненні цілей політичної декларації, прийнятої під час наради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН з туберкульозу 26 вересня 2018 року, Звітний період: 2019–2020 рр. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_zvit\\_UA\\_2019\\_2020.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_zvit_UA_2019_2020.pdf).
6. Константиновська ОС. Ефективність лікування нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу мікобактерій туберкульозу [автореферат]. К.: НАМН України, Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, Харківська мед. акад. післядипломної освіти М-ва охорони здоров'я України; 2018. 20 с.
7. Лесна АС. Соціальна структура вперше діагностованих хворих на туберкульоз в Україні. В: Епідеміологічні дослідження в профілактичній та клінічній медицині [Інтернет]; 6 червня 2018 року; Харків. Планета-Прінт; 2018. С. 39.
8. Рогожин АВ. Прогнозування тяжкості перебігу та ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу легень в залежності від різних генотипів мікобактерій туберкульозу [автореферат]. К.: НАМН України, Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, Харківська мед. акад. післядипломної освіти М-ва охорони здоров'я України; 2018. 20 с.
9. Чорний ОВ. Державна політика у галузі охорони здоров'я в період викликів пандемії COVID-19: соціально-економічні та гуманітарні аспекти [монографія]. Дрогобич: Міжрегіон. акад. упр. персоналом; 2021. 319 с.
10. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) / News. [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).
11. WHO. Global tuberculosis reports 1997–2021. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.

I.D. Duzhy<sup>1</sup>, V.V. Hlynenko<sup>1</sup>, P.F. Myronov<sup>1</sup>, O.Ye. Biehouliev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Impact of the COVID-19 Pandemic and Martial Law on the Dynamics of Tuberculosis in Sumy Region

**Objective** – to track the impact of extreme situations (pandemic-epidemic of coronavirus infection and martial law caused by the invasion of our country by Russian occupiers) on the dynamics of tuberculosis in the northeastern region of Sumy during the period 2018–2023 based on key epidemiological indicators.

**Materials and methods.** We observed 3,379 patients with tuberculosis and 131,144 patients with COVID-19. Tuberculosis patients were divided into three groups with a duration of two years: 2018–2019 (group 1), 2020–2021 (group 2), 2022–2023 (group 3). During the development of the topic, the leading epidemiological indicators of tuberculosis in Sumy region from 2018 till 2023 were studied, related to the imposition of martial law and the spread of the coronavirus infection.

**Results and discussion.** The first group of the study included 1,445 individuals, the second group — 895, and the third group — 1,039. Thus, during 2018–2019, the absolute number of tuberculosis cases was 1.6 times higher than in the second group and 1.3 times higher than in the third group. The highest incidence rate was recorded in 2018 — 69.7 per 100,000 population, while the lowest incidence was in 2020 — 41.9 per 100,000 population. The mortality rate gradually decreased: in group 1 — it averaged 11.2 per 100,000 population, in group 2 — 8.75 per 100,000 population, and in group 3 — 5.64 per 100,000

population. The impact on the epidemiological indicators of tuberculosis in the Sumy region in 2018–2023 against the background of the COVID-19 pandemic-epidemic and martial law was studied. The above indicates a gradual decrease in morbidity from 2019–2022, which can be explained by quarantine measures regarding COVID-19 and a decrease in migration processes due to military actions.

**Conclusions.** In Sumy region, a decrease in tuberculosis morbidity was registered in 2020–2023, which can be explained by the pandemic-epidemic of coronavirus infection and the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine, but already in 2023 a tendency to increase in morbidity was noted with a forecast increase for 2024 and 2025.

**Keywords:** tuberculosis, coronavirus infection, martial law, incidence, mortality.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотрії  
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>  
40022, м. Суми, вул. Троїцька, 48  
E-mail: [gensurgery@med.sumdu.edu.ua](mailto:gensurgery@med.sumdu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції/Received 24.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.10.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Дужий ІД, Глиненко ВВ, Миронов ПФ, Бегоулев ОЄ. Вплив пандемії (епідемії) COVID-19 та воєнного стану на динаміку туберкульозу в Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:33-37. doi: 10.30978/TB2024-4-33.
- Duzhyi ID, Hlynenko VV, Myronov PF, Bichouliev OYe. Impact of the COVID-19 Pandemic and Martial Law on the Dynamics of Tuberculosis in Sumy Region. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:33-37. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-33>. Ukrainian.



Y.I. Feshchenko<sup>1</sup>, M.O. Polianska<sup>1</sup>, V.I. Ignatieva<sup>1</sup>,  
G.L. Gumeniuk<sup>1,2</sup>, S.G. Opimakh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SO «National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology  
named after F.G. Yanovskyi NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

# Screening for and Treatment of Epstein—Barr Virus Infection Reactivation as Rehabilitation Tool in Uncontrolled Asthma Patients Who Have Had COVID-19

**Objective** — to evaluate the frequency of the reactivation of Epstein—Barr virus (EBV) infection among patients with uncontrolled asthma who have had COVID-19 and to determine its treatment effectiveness as a rehabilitation tool.

**Materials and methods.** The study included 25 uncontrolled asthma patients with post-COVID syndrome. For all patients, we determined the presence of active EBV infection by polymerase chain reaction of saliva and nasopharyngeal samples. For the treatment of uncontrolled asthma patients with post-COVID syndrome and reactivation of EBV infection acyclovir 400 mg 4 times a day for 20 days, proteflazid 15 drops twice daily for 2 months, dexamethasone 0.02 % solution nebulizer therapy for 10 days were prescribed. Before and after the therapy, the patients completed the Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Questionnaire (ACQ-7). In addition, we performed spirometry and the 6-Minute Walk Test (6MWT) to assess the treatment efficacy.

**Results and discussion.** Reactivation of EBV infection was detected in 19 (76.0 ± 8.5) % of patients with uncontrolled bronchial asthma who have had COVID-19. For these 19 patient we prescribed therapy as listed in materials and methods. Under the treatment, there was a decrease in the severity of respiratory symptoms and an improvement in the control of bronchial asthma symptoms. After two months of treatment, the patients had a statistically significant enhancement in the control of asthma symptoms: ACT increased from (11.8 ± 0.7) to (19.3 ± 0.7) points, ACQ-7 decreased from (2.6 ± 0.1) to (1.1 ± 0.1) points with clinically important and statistical significance ( $p < 0.05$ ). The pulmonary function, namely the vital and forced vital capacity and the bronchial patency (forced expiratory volume in the first second) improved under the study treatment. The small airways obstruction (mid-expiratory flow) decreased with a statistically significant difference. There was a physical exercise tolerance improvement by the 6MWT.

**Conclusions.** Reactivation of EBV infection is often (76 %) complication of COVID-19. The use of acyclovir, proteflazid and topical dexamethasone therapy for these patients allows improving in asthma control according to the ACT and ACQ-7 questionnaires. With the improvement of the pulmonary function test, the exercise tolerance of the patients became better. Screening for and treatment of EBV infection reactivation is a possible rehabilitation element in uncontrolled asthma patients who have had COVID-19.

## Keywords

COVID-19, Epstein—Barr virus, rehabilitation, uncontrolled asthma.

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic had a negative impact on the asthmatic patients. The course of bronchial asthma (BA) worsened in people who suffered from COVID-19. Although asthma did not become a factor of the

more severe COVID-19 infection, people with asthma have had COVID-19 like the other population [10].

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is notable for causing long-term

complications in many patients. The condition, when the symptoms that occurred during the acute phase of COVID-19 persist for more than 12 weeks, and has no other alternative diagnoses, experts defined as post-COVID syndrome [6]. The overall prevalence of new or persistent symptoms 12 or more weeks after acute SARS-CoV-2 infection is up to 50.9 % in patients with COVID-19, including 58.2 % of patients with severe pneumonia, 36.6 % of patients with mild pneumonia, and 37.0 % of patients without pneumonia in acute period of the disease [14]. The prevalence of post-COVID syndrome among asthma patients is up to 56.0 % [15].

The primary goal of BA patients' treatment is to achieve complete control over symptoms and minimize the future risks of asthma-related mortality, exacerbations, persistent airflow limitation, and adverse effects of therapy. Despite the availability of effective treatments for asthma, asthma control in real life is lower, than expected [7]. There are both general and pandemic-related barriers to achieving the goal of treating BA. In most patients, the causes for the lack of asthma control are incorrect inhaler technique, poor adherence to treatment, overuse of short-acting bronchodilators, comorbidities, the influence of adverse environmental conditions and psychosocial factors [7]. The COVID-19 pandemic has affected the asthma control through quarantine restrictions and the influence of post-acute COVID-19 disorders [1]. On the one hand, quarantine restrictions had a positive effect on the asthma course: there was a decrease in the seasonal respiratory viral infections frequency and the asthma exacerbations number [4]. On the other hand, pandemic significantly affected asthma patients due to a high level of stress, anxiety and limited access to regular medical care [5]. Health disorders in post-COVID-19 period negatively influence the control of BA. After recovery from the acute COVID-19, a large proportion of asthma patients experienced poorer control and need for increased asthma maintenance therapy [13].

COVID-19 predisposes patients to secondary viral, bacterial and other infections. Epstein–Barr virus (EBV) infection reactivation is one of them and the part of the pathogenesis mechanisms of post-COVID syndrome. This complication occurs in two-thirds of people who undergo long-term consequences of COVID-19 [16].

The symptoms of post-COVID syndrome (fatigue, dyspnea, cough, sore throat, brain fog, dizziness, loss of attention, confusion, myalgia, arthralgia, chest pain, tachycardia, palpitations, anxiety, depression, insomnia), significantly deteriorate the daily activity, ability to work and quality of life of the patients [6]. The signs of EBV infection reactivation are similar: poor concentration, sleep disturbance,

musculoskeletal pain, pharyngitis and severe fatigue, brain fog, headaches [16]. That is why people with such disorders need rehabilitation. The actual questions are how often the asthma patients has EBV infection reactivation after COVID-19, can EBV reactivation lead to loss of the asthma control in BA patients and how the treatment of this complication can influence asthma control.

**Objective** – to evaluate the frequency of the reactivation of Epstein–Barr virus infection among patients with uncontrolled asthma who have had COVID-19 and to determine its treatment effectiveness as rehabilitation tool.

## Materials and methods

To select the patients for the study, we examined 132 patients who received hospital treatment due to post-COVID syndrome at the SO «National Scientific Center of Phthiatriy, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».

**Compliance with ethical requirements.** The study carried out in accordance with the standards set forth in the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles for conducting scientific medical research involving human subjects». The study was approved with the local Medical Ethics Committee of the Center. Participants (or their legal representatives) familiarized themselves with the study protocol and signed an informed consent form to participate in the study.

The inclusion criteria for the study were:

- 1) men or women over the age of 18 years;
- 2) the diagnosed uncontrolled BA despite adequate maintenance therapy;
- 3) COVID-19 in the anamnesis according to the criteria defined in the Order of the Ministry of Health of Ukraine «Clinical management of patients with COVID-19: clinical guidelines».

The exclusion criteria were:

- 1) the presence of other serious diseases (tuberculosis, malignancy, AIDS, etc.), which significantly affect patient's condition, clinical parameters, treatment and may affect the analysis and interpretation of the results;
- 2) contraindications to the use of antiviral medicines;
- 3) refusal of patients to carry out additional methods of examination, as well as refusal of the patient to participate in scientific clinical research.

For all patients we determined the presence of active EBV infection by polymerase chain reaction of saliva and nasopharyngeal samples.

For the treatment of uncontrolled asthma patients with post-COVID syndrome and reactivation of EBV infection, we proposed the following scheme: acyclovir 400 mg 4 times a day for 20 days, proteflazid 15 drops twice daily for 2 months. As EBV

persists not only in human B cells, but also in the oropharyngeal epithelial cells [17], we prescribed the additional topical treatment with the decamethoxin 0.02 % solution nebulizer therapy twice daily for 10 days. All patients continued their maintenance and rescue asthma treatment according to current guidelines [7].

Before and after two months from the start of therapy the patients completed Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) [11]. In addition, we performed spirometry to assess the treatment efficacy. We evaluated the following spirometry parameters: the vital capacity (VC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), maximal expiratory flow (MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> and MEF<sub>25</sub>), the flows where 75 %, half or 25 % of forced vital capacity remains to be exhaled. All data are presented as percentages of predicted values [9]. The patients underwent the 6-Minute Walking Test (6MWT) to analyze the hypoxemia and functional performance capacity [12].

Data collection and statistical analysis were carried out using licensed software products, Microsoft Office Professional and MS Excel, with mathematical and statistical functions. The studied data were evaluated by determining the mean (M) and its standard error (m). To compare the parameters the paired samples t-test used [22]. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was set at 0.05.

## Results and discussion

According to the inclusion and exclusion criteria, 25 patients (12 men and 13 women, average age  $50.3 \pm 3.1$ ) years) with uncontrolled asthma who have had COVID-19 and had clinical signs of post-COVID syndrome were selected for further investigation. They received patient education, checked the inhalation technique and corrected maintenance treatment (inhaled corticosteroids plus long-acting  $\beta_2$ -agonists controller and reliever) for at least 4 weeks before the study started. The characteristic of the participants are shown in Table 1.

The study population had tendency to have excessive body weight or to be obese. Smoking status in the study group is presented in Figure. The mean smoking experience among current and ex-smokers was  $(16.0 \pm 7.3)$  pack-years.

All of these 25 patients, who failed to achieve asthma control with standard therapy, were screened for reactivation of EBV infection. According to the polymerase chain reaction laboratory results, reactivation of chronic EBV infection was detected in 19 ( $76.0 \pm 8.5$ ) % of patients with uncontrolled BA who have had COVID-19. For these 19 patient

Table 1. The characteristic of the participants

Characteristics	Diapason min—max	Mean $\pm$ mean error
Age, years	18–72	$50.3 \pm 3.1$
Height, cm	156–200	$172.9 \pm 2.4$
Weight, kg	65–113	$87.5 \pm 3.1$
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	18.6–39.1	$29.4 \pm 1.1$
ACT, points	6.0–19.0	$11.2 \pm 0.7$
ACQ, points	1.14–4.43	$2.7 \pm 0.1$
VC, %	51.7–121.8	$84.3 \pm 3.9$
FVC, %	50.6–127.7	$85.3 \pm 4.0$
FEV <sub>1</sub> , %	38.4–114.8	$69.1 \pm 3.8$
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	48.7–91.7	$67.4 \pm 2.3$
MEF <sub>75</sub> , %	19.1–94.0	$52.6 \pm 4.2$
MEF <sub>50</sub> , %	14.3–89.9	$39.4 \pm 4.0$
MEF <sub>25</sub> , %	11.5–83.2	$33.6 \pm 3.8$

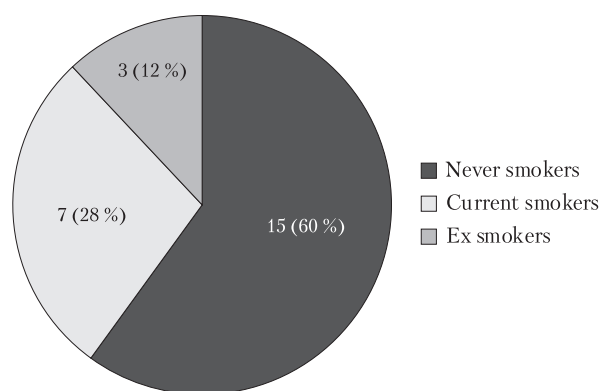


Figure. Smoking status of studied patients

we prescribed acyclovir, proteflazid and nebulizer decamethoxin therapy as listed in materials and methods.

As a result, it was found that during the treatment there was a decrease in the severity of respiratory symptoms and an improvement in the control of BA symptoms (Table 2). After two months of treatment, the patients had a statistically significant enhancement in the control of asthma symptoms: ACT increased from  $(11.8 \pm 0.7)$  to  $(19.3 \pm 0.7)$  points, ACQ-7 decreased from  $(2.6 \pm 0.1)$  to  $(1.1 \pm 0.1)$  points with statistical significance,  $p < 0.05$ . These results are also clinically significant because the minimum clinically important difference for the ACT score is 3 points, and for the ACQ-7 – 0.5 points [3].

The pulmonary function also improved under the study treatment. Most parameters of spirometry have positively changed, namely the vital and forced vital capacity of the lungs and the bronchial patency (FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>75</sub>). Small airways obstruction decreased, as indicated by MEF<sub>50</sub> and MEF<sub>25</sub>, with

Table 2. Asthma control and spirometry dynamics before and after treatment (M ± m)

Parameters	Before treatment	After treatment	P
ACT, points	11.8 ± 0.7	19.3 ± 0.7	0.001**
ACQ, points	2.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.001**
VC, %	79.2 ± 3.9	90.4 ± 4.1	0.001*
FVC, %	79.8 ± 3.9	92.0 ± 4.2	0.001*
FEV <sub>1</sub> , %	64.4 ± 3.8	78.1 ± 3.7	0.001*
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	67.5 ± 2.8	71.1 ± 3.0	0.056
MEF <sub>75%</sub> , %	49.9 ± 4.6	63.3 ± 4.9	0.001*
MEF <sub>50%</sub> , %	38.2 ± 4.5	56.0 ± 5.4	0.001*
MEF <sub>25%</sub> , %	30.8 ± 3.5	41.9 ± 5.2	0.001*

Note. \* Statistically significant difference before and after treatment, p < 0.05; \*\* clinically important difference before and after treatment.

Table 3. 6MWT dynamics before and after treatment (M ± m)

Parameters	Before treatment	After treatment	P
Borg Dyspnea Scale before test, points	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.1	0.083
SpO <sub>2</sub> before test, %	97.7 ± 0.2	97.9 ± 0.2	0.215
Walking distance, m	383.6 ± 19.6	392.1 ± 17.8	0.085
Borg Dyspnea Scale after test, points	3.9 ± 0.2	3.6 ± 0.2	0.015*
SpO <sub>2</sub> after test, %	95.9 ± 0.2	96.5 ± 0.2	0.007*

Note. \* Statistically significant difference before and after treatment, p < 0.05.

a statistically significant difference (p < 0.05). At the same time due to symptoms reduction, and the lung function enhancement, there was a physical exercise tolerance improvement in all parameters by the 6MWT (Table 3). So the breathlessness after the test decreased from (3.9 ± 0.2) to (3.6 ± 0.2) points with a statistically significant difference, p < 0.05. SpO<sub>2</sub> also improved significantly after the test (95.9 ± 0.2) to (96.5 ± 0.2) %, p < 0.05.

With proper treatment of BA, patients have the opportunity to feel good, to work, and to perform family and social activities. In the treatment of BA, it is necessary and worthwhile to achieve the goal of the best possible results for the patient. Despite the availability of effective treatment options the definite part of the patients is out of asthma control [7]. The burden of uncontrolled asthma causes economic losses at the level of 15 billion dollars per year in the United States. Unfortunately, uncontrolled asthma can cause disability [21]. The problem of disability due to uncontrolled asthma has become more complex due to the impact of the consequences of the COVID-19 pandemic. Moreover, the long-COVID itself is a condition that causes loss of

working capacity [19]. Of course, patients with disabilities need recovery and rehabilitation either in asthma or in long-COVID and more in both.

COVID-19 negatively affects the functions of many organs and systems of the body. Because of the adverse impact on immunity, patients have reactivation of chronic latent infections, which dramatically worsens the status of patients with concomitant asthma. In literature data, the EBV infection reactivation takes place in 66.7 % patients with post-COVID syndrome [8]. On another trial, the frequency of EBV reactivation was 42.6 % whereas EBV plus type 6 herpes virus reactivation found in 32.4 % of these post-COVID patients [23]. This data corresponds with our study, where the frequency of reactivation of chronic EBV infection is 76.0 % among asthma patients. We did not find other data regarding EBV reactivation in the BA patient population.

The essence of rehabilitation in medicine is to optimize functioning and reduce disability in individuals with health conditions [18]. Clinicians recognized the importance of multidisciplinary rehabilitation for post-COVID patients since the beginning of the pandemic, but detailed guidelines for rehabilitation procedures and resources have taken some time to develop [20].

Both in uncontrolled asthma and in post-COVID syndrome alternative diagnosis should be excluded [6, 7]. So screening for EBV infection reactivation is useful for clarifying the cause of both conditions. Treatment of EBV infection reactivation is a complex challenge. The fact is that most antiviral drugs suppress the replication of EBV *in vitro*, but have not demonstrated clinical efficacy. The most effective drug with the best safety profile for the treatment of EBV is acyclovir, which inhibits virus replication in the nasopharynx. The problem of such therapy is the resumption of viral shedding after drug withdrawal due to immunological reasons [2]. That is why, in our study, we additionally to acyclovir used not only proteflazid for the purpose of immunocorrection, but also local therapy of the nasopharynx to reduce the degree of local inflammation and inhibit virus replication.

EBV exacerbation treatment improved clinical and functional health signs in patients with BA. This, in turn, improved the physical exercise tolerance, which was objectively reflected in the 6-minute walking test. Improvement in the functional status evidences the achievement of a rehabilitation effect in the patients.

Prospects for further research. The perspective of further research is to investigate the role of other secondary infection complications after acute COVID-19 in asthma control deterioration and to

to develop algorithms for the rehabilitation of uncontrolled asthma patients with post-COVID syndrome.

## Conclusions

In (76.0 ± 8.5) % of the patients with uncontrolled asthma who have had COVID-19, reactivation of chronic EBV infection took place.

The use of acyclovir, proteflazid and topical decamethoxin therapy for these patients allows improve-

ment in asthma control according to the ACT and ACQ-7 questionnaires.

With the improvement of the pulmonary function test, the exercise tolerance of the patients became better.

Screening for and treatment of EBV infection reactivation is a possible rehabilitation element in uncontrolled asthma patients who have had COVID-19.

## No conflict of interests.

**Funding sources.** This article is a fragment of the scientific research work of SO «National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergy named after F.G. Yanovskyi NAMS of Ukraine» «To study the features of the pathogenesis of lung emphysema in the patients with bronchial asthma who have had a COVID-19 and to work out the technology for their treatment (clinical and experimental studies)», state registration number 0122U000576 and was financed from the state budget of Ukraine.

**Author contributions:** work concept and design, final approval of the article – Y.I. Feshchenko; critical review – M.O. Polianska; data collection and analysis – V.I. Ignatieva; writing the article – G.L. Gumeniuk; responsibility for statistical analysis – S.G. Opimakh.

## References

1. Фещенко ЮІ, Полянська МО, Опімах СТ, Москаленко СМ, Зволь ІВ. Перешкоди у досягненні контролю бронхіальної астми в клінічній практиці в умовах пандемії COVID-19. Укр пульмонолог журн. 2023;31(2):5-12. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-5-12.
2. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein–Barr virus. *Molecules*. 2019 Mar 12;24(5):997. doi: 10.3390/molecules24050997. PMID: 30871092; PMCID: PMC6429425.
3. Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, Baiardini I, Braido F, Caminati M, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev*. 2020 Jun 3;29(156):190137. doi: 10.1183/16000617.0137-2019. PMID: 32499305; PMCID: PMC9488652.
4. de Boer G, Braunstahl GJ, Hendriks R, Tramper-Stranders G. Asthma exacerbation prevalence during the COVID-19 lockdown in a moderate-severe asthma cohort. *BMJ Open Respir Res*. 2021 May;8(1):e000758. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000758. PMID: 33952584; PMCID: PMC8102860.
5. Eldeirawi KM, Nyenhuis SM, Huntington-Moskos L, Polivka BJ. Coronavirus disease 2019-related anxiety is associated with uncontrolled asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jul;129(1):109-11. doi: 10.1016/j.anaai.2022.04.011. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470038; PMCID: PMC9033292.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621. PMID: 33807869; PMCID: PMC7967389.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
8. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of LONG COVID prevalence and its relationship to Epstein–Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021 Jun 17;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763. PMID: 34204243; PMCID: PMC8233978.
9. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151; PMCID: PMC6794117.
10. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021 Mar 4;57(3):2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020. PMID: 33154029; PMCID: PMC7651839.
11. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):695-703. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.023. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23058645.
12. Kammin EJ. The 6-Minute Walk Test: Indications and Guidelines for Use in Outpatient Practices. *J Nurse Pract*. 2022 Jun;18(6):608-10. doi: 10.1016/j.nurpra.2022.04.013. Epub 2022 May 12. PMID: 35578650; PMCID: PMC9095083.
13. Kwok WC, Tam TCC, Lam DCL, et al. Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong. *Respir Res*. 2023 Feb 14;24(1):53. doi: 10.1186/s12931-023-02363-z. PMID: 36788605; PMCID: PMC9927038.
14. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-83. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33450302; PMCID: PMC7802523.
15. Philip KEJ, BATTERY S, Williams P, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir Res*. 2022 Jan;9(1):e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056. PMID: 35027428; PMCID: PMC8762134.
16. Sausen DG, Bhutta MS, Gallo ES, Dahari H, Borenstein R. Stress-induced Epstein–Barr virus reactivation. *Biomolecules*. 2021 Sep 18;11(9):1380. doi: 10.3390/biom11091380. PMID: 34572593; PMCID: PMC8470332.
17. Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. The role of Epstein–Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol*. 2023 Feb 9;14:1116143. doi: 10.3389/fmicb.2023.1116143. PMID: 36846758; PMCID: PMC9947861.
18. Swarnakar R, Yadav SL. Rehabilitation in long COVID-19: A mini-review. *World J Methodol*. 2022 Jul 20;12(4):235-45. doi: 10.5662/wjm.v12.i4.235. PMID: 36159093; PMCID: PMC9350732.
19. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Justice. Guidance on «Long COVID» as a Disability Under the ADA, Section 504, and Section 1557. Available from: <https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html>.
20. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.
21. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 1;200(9):1102-1112. doi: 10.1164/rccm.201901-0016OC. PMID: 31166782; PMCID: PMC6888652.
22. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common

problems in medical or biomedical science research. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2017 Nov 1;9(5):157-63. PMID: 29209453; PMCID: PMC5698693.

23. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V.

Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. Rheumatol Int. 2022 Sep;42(9):1523-30. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35650445; PMCID: PMC9159383.

Ю.І. Фещенко<sup>1</sup>, М.О. Полянська<sup>1</sup>, В.І. Ігнат'єва<sup>1</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>1,2</sup>, С.Г. Опімах<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

## Скринінг та лікування реактивації Епштейна—Барр вірусної інфекції як елемент реабілітації в пацієнтів із неконтрольованою бронхіальною астмою, які перенесли COVID-19

**Мета роботи** — оцінити частоту реактивації Епштейна—Барр вірусної (ЕБВ) інфекції в пацієнтів із неконтрольованою бронхіальною астмою, які перенесли коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), та визначити ефективність її лікування як засобу реабілітації.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 25 пацієнтів із неконтрольованою астмою та постковідним синдромом. У всіх пацієнтів методом полімеразної ланцюгової реакції в зразках слини та мазках із носоглотки визначали наявність активної ЕБВ-інфекції. Для лікування хворих на неконтрольовану астму з постковідним синдромом та реактивацією ЕБВ-інфекції призначали ацикловір по 400 мг 4 рази на добу впродовж 20 днів, протеплазид по 15 крапель двічі на добу впродовж 2 міс, декаметоксин 0,02 % розчин для небулайзерної терапії впродовж 10 днів. До і після терапії пацієнти заповнювали астма-контрольний тест (АКТ) і анкету контролю астми (АСQ-7). Крім того, проведено спірометрію та тест із 6-хвилинною ходьбою для оцінки ефективності лікування.

**Результати та обговорення.** У 19 (76,0 ± 8,5) % хворих на неконтрольовану бронхіальну астму, які перенесли COVID-19, виявлено реактивацію хронічної ЕБВ-інфекції. Цим хворим призначено терапію ацикловіром, протеплазидом та декаметоксином. Під час лікування відзначено зменшення респіраторних симптомів і поліпшення контролю симптомів БА. Через 2 міс лікування в пацієнтів зафіксували статистично значуще поліпшення контролю симптомів астми: результат АКТ підвищився з (11,8 ± 0,7) до (19,3 ± 0,7) бала, оцінка за АСQ-7 зменшилася з (2,6 ± 0,1) до (1,1 ± 0,1) бала ( $p < 0,05$ ). Функція легень, а саме життєва та форсована життєва ємність, а також бронхіальна прохідність (об'єм форсованого видиху за першу секунду) поліпшилися. Обструкція малих дихальних шляхів (середні експіраторні потоки) статистично значущо зменшилася. Зафіксовано поліпшення толерантності до фізичних навантажень за всіма параметрами тесту з 6-хвилинною ходьбою.

**Висновки.** У (76,0 ± 8,5) % пацієнтів із неконтрольованою БА, які перенесли COVID-19, виявлено реактивацію хронічної ЕБВ-інфекції. Застосування ацикловіру, протеплазиду та місцевої терапії декаметоксином дає змогу поліпшити контроль бронхіальної астми в цих пацієнтів. З поліпшенням показників функції легень збільшилася толерантність до фізичних навантажень. Скринінг та лікування реактивації ЕБВ-інфекції є можливими методами реабілітації пацієнтів із неконтрольованою бронхіальною астмою, які перенесли COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, Епштейна—Барр вірус, реабілітація, неконтрольована астма.

### Контактна інформація / Corresponding author

Опімах Світлана Генріхівна, PhD, ст. наук. співр. відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень

<https://orcid.org/0000-0002-4631-2048>

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

E-mail: sveta\_infodoc@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 28.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 30.09.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Feshchenko YI, Polianska MO, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, Opimakh SG. Screening for and Treatment of Epstein—Barr Virus Infection Reactivation as Rehabilitation Tool in Uncontrolled Asthma Patients Who Have Had COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;4:38-43. doi: 10.30978/TB2024-4-38.
- Feshchenko YI, Polianska MO, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, Opimakh SG. Screening for and Treatment of Epstein—Barr Virus Infection Reactivation as Rehabilitation Tool in Uncontrolled Asthma Patients Who Have Had COVID-19. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;4:38-43. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-38>.



I.O. Semianiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

# Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus

**Objective** – to examine the pathomorphological changes in lung tissue in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus.

**Materials and methods.** A prospective pathomorphological study was conducted of 60 cases of death of patients who died from various causes, in which pulmonary tuberculosis and type II diabetes appeared as the main disease in the final clinical and patho-anatomical diagnoses.

The patients were divided into three groups, the first subgroup consisted of 20 cases in which a diagnosis of pulmonary tuberculosis was established without pronounced accompanying pathology; the second subgroup included 20 cases of the combined pathology of tuberculosis and type II diabetes; to the third – 20 cases of patients with type II diabetes without tuberculosis. The types of patients of both groups were representative in terms of age and sex.

**Results and discussion.** The results of the pathomorphological examination of the lung tissue of patients with tuberculosis without accompanying diabetes showed that in 90 % of cases the capillaries of the lung parenchyma structure were not changed, except for those areas that were involved in a specific classical tuberculosis inflammation.

According to the results of the study of the histological material of the 2<sup>nd</sup> group, it was established that one of the key pathomorphological changes in the comorbidity of tuberculosis/diabetes is the development of pulmonary microangiopathy, which was characterized by a marked violation of the structure of small blood vessels of the microcirculatory channel of the lungs. Thus, the analysis of autopsy morphological material showed that there is a histological picture of a change in the structure of the capillary channel: zones of complete obliteration of capillaries appear, unevenness of the caliber of microvessels is observed, and the number of functioning capillaries decreases. It was found that in patients of the 3<sup>rd</sup> group, probably ( $p < 0.05$ ) 85 % more often compared to 15 % in the 1st group, changes in the alveolar epithelium were observed.

**Conclusions.** Pathomorphological changes in the lungs in patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> examination groups include microangiopathy, pulmonary fibrosis, degeneration of the alveolar epithelium and, as a result, respiratory tract dysfunction. These changes contribute to the development of serious complications and require special attention in the treatment of patients with TB/DM co-infection to prevent further deterioration of lung tissue.

## Keywords

Morphology, tuberculosis, diabetes, microangiopathy, fibrosis.

There has been a changing trend in the morphological pattern of pulmonary tuberculosis (TB) over the years [3]. Tuberculosis is a socially determined disease with a high prevalence in the Eastern European Region [7]. Diabetes mellitus has always

been a commonly associated co-morbid condition with TB over the years. In recent years, more and more studies are appearing that indicate changes in the pathogenetic course of the inflammatory reaction in patients with pulmonary TB and diabetes

mellitus (DM). There are few studies dedicated to the study of the mutually aggravating effect of diabetes on pathomorphological changes in the lungs during TB infection [11].

Pathomorphological changes in the lungs in TB are diverse and have many features. They range from the formation of granulomas and necrotic processes to the development of caverns and fibrosis, which together form a complex of destructive changes in lung tissue [10]. Pathomorphological changes in the lung tissue of patients with TB are important in the formation of the clinical picture, influencing its course and complicating the process of its treatment [1, 9].

Morphological changes in the structure of lung tissue in DM are characterized by a complex of structural and functional disorders associated with the long-term consequences of impaired carbohydrate metabolism of varying complexity and the formation of insulin resistance, including at the level of peripheral tissues [4, 8].

**Objective** – to examine the pathomorphological changes in lung tissue in patients with pulmonary TB and diabetes mellitus.

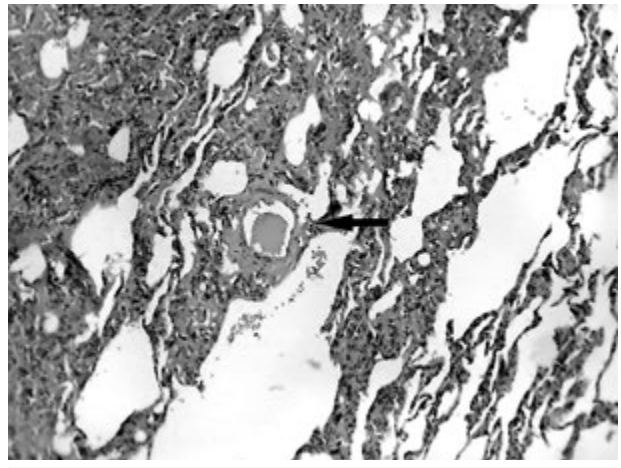
### Materials and method

A prospective pathomorphological study was conducted of 60 cases of death of patients who died from various causes, in which pulmonary TB and type II diabetes appeared as the main disease in the final clinical and patho-anatomical diagnoses.

Primary medical accounting documentation was studied: medical cards of inpatients (f. No. 003/o) and protocols of pathological examinations (f. No. 103/o). The collection of autopsy material (comparison and main groups) was carried out on the basis of the Chernivtsi Regional Pathological Anatomical Clinic during 2021–2024, taking into account the «Law of Ukraine on Burials and Funeral Matters as amended according to the Law N1102-IV from 09.08.2024».

Material for research was collected no later than 6–12 hours after the onset of biological death. The material was fixed for 48 hours in a 10 % solution of neutral buffered formalin, dehydrated in an ascending battery of alcohols and paraffin embedded at a temperature of 54 °C. They were stained according to the following methods: hematoxylin-eosin (for inspection purposes), vanGieson's picrofuchsin with additional staining of cell nuclei with Weigert's hematoxylin (to assess the degree of development of scleroplasic processes), chromotrope-aqueous blue according to the method of N.Z. Slinchenko (for the identification of fibrin and the fibrous component of the stroma) [5].

When performing histological studies, a Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED biological microscope was used; magnification  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,



**Fig. 1. Histological micropreparation**

A capillary with a preserved muscular layer of the endothelium, whole blood, erythrocytes in the lumen, no pathological changes in the capillaries. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .

$\times 400$ ,  $\times 600$ ,  $\times 1000$  (eyepiece  $\times 10$ ; lenses  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 60$ ,  $\times 100$ ) [10]. Digital copies of the optical image of the sections of the microscopic preparations were obtained using an Olympus C740UZ digital camera using different microscope lenses depending on the purpose of the analysis.

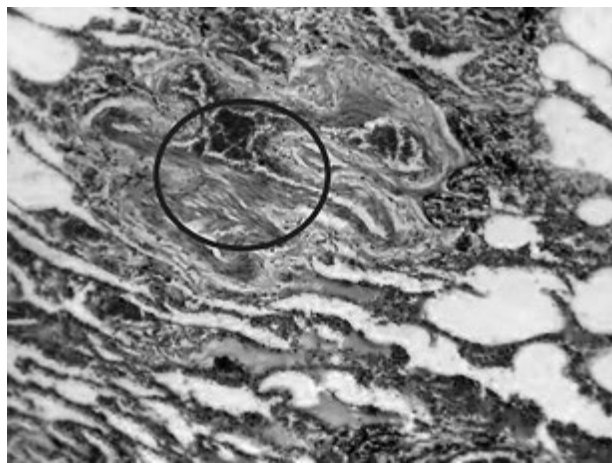
The randomization of the cases selected for the study made it possible to form three groups: the first group consisted of 20 cases in which the diagnosis of pulmonary TB was established without DM; the second group included 20 cases of the combined pathology of TB and diabetes; to the third group 20 cases with diabetes but without concomitant TB. The types of cases selected for the study were representative in terms of age and sex.

### Results and discussion

The results of the pathomorphological examination of the lung tissue of patients with TB without accompanying diabetes showed that in 90 % of cases the capillaries of the lung parenchyma structure were not changed, except for those areas that were involved in a specific classical TB inflammation (Fig. 1).

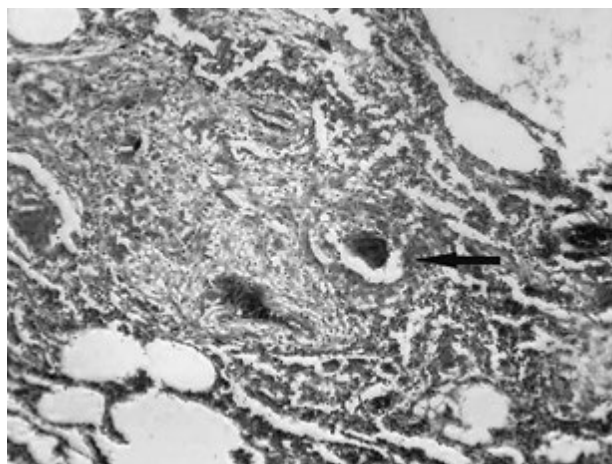
The results of the histological examination showed that the remodeling of the connective tissue stroma of the lung tissue, which is the cause of the emergence of various variants of residual changes in the lungs, was also detected in the vast majority of patients of the 1<sup>st</sup> group (95 %) vs (5 %) patients of the 3<sup>rd</sup> group (Fig. 2).

According to the results of the study of the histological material of the 2<sup>nd</sup> group, it was established that one of the key pathomorphological changes in the comorbidity of TB/diabetes is the development of pulmonary microangiopathy (Fig. 3), which was characterized by a marked violation of the structure of small blood vessels of the microcirculatory chan-



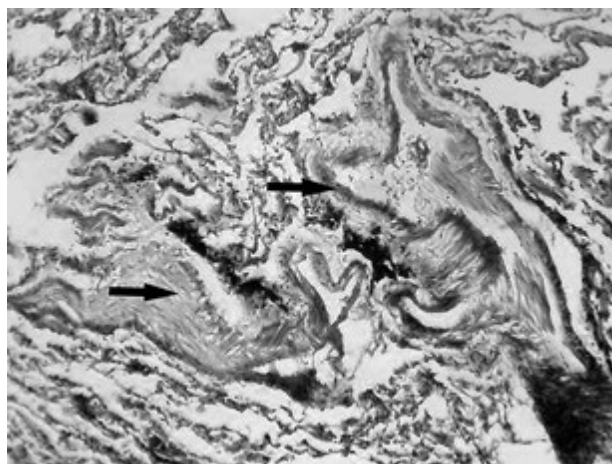
**Fig. 2. Histological micropreparation**

The Pirogov—Langhans cell is an epithelioid-lymphoid tubercle, is a cluster of cells, and connective tissue of various degrees of maturity is also visualized. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .



**Fig. 3. Histological preparation of lung tissue — sclerosis of the capillary wall, decrease in the number of smooth muscle cells, hyalinosis of the wall, flattening of the endothelium**

Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .



**Fig. 4. Histological micropreparation**

Capillary wall thickening, sclerosis, focal endothelial proliferation, congestion. Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .

nel of the lungs. Thus, the analysis of autopsy morphological material showed that there is a histological picture of a change in the structure of the capillary channel: zones of complete obliteration of capillaries appear, unevenness of the caliber of microvessels is observed, and the number of functioning capillaries decreases. The changes that were found included an increase in the size and sclerosis of the capillaries, as well as the accumulation of collagen in the walls of the vessels, which is known [2] to cause a decrease in their elasticity and impaired blood circulation.

The identified changes were noted in 7 patients (35 %) of the 1<sup>st</sup> group, 19 patients (95 %) of the 2<sup>nd</sup> group, and 13 patients (65 %) of the 3<sup>rd</sup> group of the study, and it can be assumed that these changes cause the development of massive pulmonary fibrosis, which impairs the functional capacity of the lungs in case of tuberculous inflammation against the background of diabetes.

During the morphological study, we discovered various degrees of degenerative processes in the alveolar cells, which are pathogenetically the cause of gas exchange disorders and a decrease in the respiratory function of the lungs, including in the form of a decrease in the ability to oxygenate the blood and an increase in the partial pressure of carbon dioxide in the blood.

It was found that in patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, probably ( $p < 0.05$ ) 90 % and 85 % more often compared to 15 % in the 1<sup>st</sup> group, changes in the alveolar epithelium were observed (Fig. 4). In particular, degenerative processes in alveolar cells, which pathogenetically caused a gas exchange violation and a decrease in the respiratory function of the lungs in the form of a decrease in the ability to oxygenate the blood and an increase in the level of carbon dioxide in the body.

Focal sclerosis and hyalinosis of the vessel wall, flattening of the endothelium, focal areas of inflammation, single lymphocytes, uneven thickening of the capillary wall — all these changes are typical for most patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> study groups. However, in patients with TB, without accompanying diabetes, damage to blood vessels was observed extremely rarely. The majority of pathomorphological changes in histological preparations in such patients indicated the presence of a muscle layer in the vessel, with normal-sized endothelial cells, and the absence, in the vast majority of cases, of excess connective tissue in the vessel wall. These changes contribute to the development of serious complications and require special attention in the treatment of patients with TB/DM coinfection to prevent further deterioration of lung tissue.

## Conclusions

1. The results of the histological examination showed that the remodeling of the connective tissue stroma of the lung tissue, which is the cause of the appearance of various variants of residual changes in the lungs, was detected in the vast majority of patients of the 1<sup>st</sup> group (95 %), compared to 5 % of patients in the 3<sup>rd</sup> group.

2. Pathomorphological changes in the lungs in patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> examination groups include microangiopathy, pulmonary fibrosis, and degeneration of the alveolar epithelium. Also, we have

established changes in the structure of the capillary channel: zones of complete obliteration of capillaries appear, there is an unevenness of the caliber of microvessels, the number of functioning capillaries decreases. The changes that were found included an increase in the size and sclerosis of the capillaries, as well as the accumulation of collagen in the walls of the vessels.

3. It was found that in patients of the 3<sup>rd</sup> group, probably ( $p < 0.05$ ) 85 % more often compared to 15 % in the 1<sup>st</sup> group, changes in the alveolar epithelium were observed.

No conflict of interest.

## References

- Ліскіна ІВ, Загаба ЛМ. Аналіз сучасних клініко-анатомічних показників випадків туберкульозу легень з морфологічними ознаками його прогресування (за операційним матеріалом). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;2:18-24.
- Ankrah AO, van der Werf TS, de Vries EF, Dierckx RA, Satheghe MM, Glaudemans AW. PET/CT imaging of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Transl Imaging. 2016;4:131-44. doi: 10.1007/s40336-016-0164-0.
- Desai HM, Vaideeswar P, Gaikwad M, Amonkar GP. Pathology of pulmonary tuberculosis: has the tiger changed its stripes? Autops Case Rep. 2022;12:e2021370. Published 2022 Apr 14. doi: 10.4322/acr.2021.370.
- Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. Int J Mol Sci. 2021 Jul 16;22(14):7644. doi: 10.3390/ijms22147644.
- Greenwood N, Fox H. A comparison of methods for staining tubercle bacilli in histological sections. J Clin Path. 1973;26:253-7. doi: 10.1136/jcp.26.4.253.
- Karimi S, Pourabdollah M, Karbasi M, Bahadori M. Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis. Int J Mycobacteriol. 2016;5(1):234-5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.001.
- Lesnic E, Todoriko LD, Yeremenchuk IV, Shevchenko OS, Slyvka VI. The role of microbiological and radiological tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the conditions of the pandemic COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;(2):37-43. doi: 10.30978/TB2024-2-37.
- Pitocco D, Fuso L, Conte EG, et al. The diabetic lung — A new target organ? Rev Diabet Stud. 2012;(9):23-35. PMID: 22972442; PMCID: PMC3448171.
- TeKippe EM. Granuloma formation and host defense in chronic Mycobacterium tuberculosis infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1. PLoS ONE. 2010;5(8). doi: 10.1371/journal.pone.0012320.
- Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnic E. Mycobacterium tuberculosis resistance — stages of drug resistance formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;(2):68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report; WHO: Geneva, Switzerland, 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

I.O. Сем'янів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Патоморфологічні зміни в легенях у хворих на коморбідність туберкульоз легень та цукровий діабет

**Мета роботи** — визначити патоморфологічні зміни легеневої тканини в пацієнтів із туберкульозом та супутнім цукровим діабетом.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 випадків смерті хворих, що померли з різних причин та в яких в остаточному клінічному та патологоанатомічному діагнозі як основне захворювання зазначено туберкульоз легень і цукровий діабет 2 типу.

Хворих розподілили на три групи: перша — 20 випадків туберкульозу легень без виразної супутньої патології, друга — 20 випадків поєднання туберкульозу та цукрового діабету 2 типу, третя — 20 випадків цукрового діабету 2 типу без туберкульозу. Усі групи були репрезентативними за віком та статтю.

**Результати та обговорення.** Результати патоморфологічного дослідження легеневої тканини пацієнтів із туберкульозом без супутнього цукрового діабету свідчили про те, що в 90 % випадків капіляри структури легеневої паренхіми були не змінені, окрім ділянок, залучених у специфічне класичне туберкульозне запалення.

Дослідження гістологічного матеріалу другої групи виявило, що однією з основних патоморфологічних змін при коморбідності туберкульоз/цукровий діабет є розвиток легеневої мікроангіопатії, яка характеризується виразним порушенням структури дрібних кровоносних судин мікроциркуляторного русла легень. Аналіз автопсійного морфологічного матеріалу показав, що має місце гістологічна картина зміни структури капілярного русла: з'являються зони повної облітерації капілярів, спостерігається нерівномірність калібру мікросудин, зменшується кількість капілярів, що функціонують. У хворих третьої групи достовірно на 85 % частіше порівняно з пацієнтами першої спостерігалися зміни альвеолярного епітелію.

**Висновки.** Патоморфологічні зміни легень у пацієнтів другої та третьої груп представлені мікроангіопатіями, легневим фіброзом, дегенерацією альвеолярного епітелію, що призводить до порушення функції дихальних шляхів. Зазначені зміни спричинюють розвиток серйозних ускладнень і потребують особливої уваги при лікуванні пацієнтів із поєднанням туберкульозу та цукрового діабету для запобігання подальшому погіршенню стану легеневої тканини.

**Ключові слова:** морфологія, туберкульоз, цукровий діабет, мікроангіопатії, фіброз.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Сем'янів Ігор Олександрович, к. мед. н., доцент  
<https://orcid.org/0000-0003-0340-0766>  
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: igor\_semianiv@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 16.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 28.10.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Semianiv IO. Pathomorphological Changes in The Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:44-48. doi: 10.30978/TB2024-4-44.
- Semianiv IO. Pathomorphological Changes in The Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:44-48.<http://doi.org/10.30978/TB2024-4-44>.



E.I. Dubrovskiy, T.I. Drevytska, A.G. Portnychenko, V.Ye. Dosenko  
Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Science, Kyiv, Ukraine

# The Expression Levels of HIF-1 $\alpha$ and the Long Non-Coding RNA HIF1A-AS1 in the Buffy Coat as Prognostic Markers for Severe COVID-19 Outcomes in Patients with Diabetes and Obesity

**Objective** – study of pathogenetic mechanisms and the search for effective prognostic markers for COVID-19 are highly relevant.

**Materials and methods.** Thirty-six patients with comorbidities—obesity (BMI over 30), arterial hypertension, and subcompensated type 2 diabetes—were hospitalized in the infectious disease department of Kyiv City Clinical Hospital No. 4 after 7–12 days of outpatient treatment from the onset of the disease. All patients were confirmed to have COVID-19 by PCR. The control group included 7 practically healthy donors with a BMI < 25 and no signs of diabetes. The severity of the disease was assessed based on pulse oximetry and the duration of oxygen dependence according to WHO classification. According to these criteria, patients were divided into three groups by severity: mild (n = 8), moderate (n = 15), and severe (n = 13) according to the recommendations of the National Health Commission of Ukraine. The severity of COVID-19 was assessed at hospital discharge. Clinical analysis, RNA extraction from peripheral blood leukocytes, reverse transcription, real-time PCR, and the determination of HIF-1 $\alpha$  and HIF1A-AS1 expression levels were conducted.

**Results and discussion.** The expression level of HIF-1 $\alpha$  in patients' leukocytes varied widely from 6.8 arbitrary units to 146.9. In the control group, the expression level was (6.8  $\pm$  3.2) a. u., which is 4.3 times lower than in the mild disease group ((29.4  $\pm$  4.1) a. u.). In the moderate disease group, the expression level of HIF-1 $\alpha$  almost doubled to (55.728  $\pm$  16.8) a. u. In the severe disease group, the expression level was (146.9  $\pm$  44.9) a. u., which is 5 times higher than in the mild group and 2.6 times higher than in the moderate group (p < 0.05). The expression level of the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in the control group and patients with mild COVID-19 did not differ statistically (32.096  $\pm$  7.9 and 29.3  $\pm$  7.1). However, in the moderate disease group, the expression increased 5 times compared to the mild group, reaching 146.4  $\pm$  37.4 (p < 0.05). In severe COVID-19, the expression level increased 9.8 times compared to the mild group (p < 0.05) and 1.9 times compared to the moderate group, reaching 286.7  $\pm$  77.3.

**Conclusions.** Our data demonstrate that the expression levels of HIF-1 $\alpha$  and lnc RNA HIF1A-AS1 in blood leukocytes significantly increase in patients with moderate and severe COVID-19 at the pre-hospital stage, even before clinical deterioration occurs. This suggests that the expression levels of HIF-1 $\alpha$  and lnc RNA HIF1A-AS1 can be considered important, complementary prognostic biomarkers for severe COVID-19 in high-risk groups with comorbid conditions, particularly in cases of metabolic disorders. The role of HIF1A-AS1 in the context of respiratory diseases requires further in-depth study and analysis. Targeting HIF-1 $\alpha$  through its association with HIF1A-AS1 has the potential to become a therapeutic target in the treatment of severe respiratory diseases accompanied by ARDS.

## Keywords

HIF-1 $\alpha$ , HIF1A-AS1, hypoxia, diabetes mellitus, obesity, prognostic markers, SARS-CoV-2, COVID-19.

The COVID-19 pandemic has highlighted numerous issues in medical triage and the timely provision of care due to the massive influx of patients into healthcare facilities. Although the risk group for COVID-19 is well-defined [30], and it is well-known that age, sex, and comorbidities, including cancer, cardiovascular diseases, and especially diabetes mellitus, are major risk factors for COVID-19 patients, not all patients in the risk group experience severe disease—most recover without oxygen therapy and intensive care. To address the strain on hospital beds and expand the capacity for outpatient care, it is crucial to study the pathogenetic mechanisms and identify effective prognostic markers for COVID-19.

Established criteria for COVID-19 severity include low albumin levels, high levels of D-dimer, ferritin, procalcitonin, IL-6, C-reactive protein, lactic acid, anisocytosis, and the count of polymorphonuclear leukocytes [5, 14, 22, 26].

In our previous studies, we have thoroughly analyzed the diagnostic significance of markers such as extracellular neutrophil traps (NETs), extracellular plasma DNA, hyaluronic acid levels, and the long non-coding RNA (lncRNA) HAS2-AS in the leukocytes of COVID-19 patients [2, 3]. In this study, we examined the relationship between the expression level of the lncRNA HIF1A-AS1 and the severity of COVID-19 in high-risk patients with diabetes, obesity, and hypertension.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), a severe form of acute lung injury, is one of the life-threatening complications of viral respiratory infections, including SARS-CoV-2 infection [12]. Fluid accumulation in the alveoli during ARDS leads to severe hypoxia [16, 25]. The transcription factor HIF (hypoxia-inducible factor) is the main regulator of the body's response to hypoxia [10–17]. HIF-1 $\alpha$  transcriptional activity increases the survival of phagocyte cells and stimulates the expression of critical factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-1, and IL-12) at the infection site [18]. It has been shown in numerous studies that viral infection can induce HIF-1 $\alpha$  expression, which, upon activation, may favor the pathogen rather than the host [11, 20, 21, 24]. For instance, excessive production of pro-inflammatory cytokines, and ultimately, the cytokine storm, as a key factor in severe pneumonia in patients with H1N1 infection, is mediated by HIF-1 $\alpha$ , which can induce the production of pro-inflammatory molecules at the site of inflammation [8].

The role of HIF-1 $\alpha$  in the context of COVID-19 has also been demonstrated. Mingfu Tian et al., in their study, present findings showing that the mRNA level of HIF-1 $\alpha$  is significantly higher in peripheral

blood monocytes (PBMC) of COVID-19 patients compared to healthy individuals [30]. According to the authors, SARS-CoV-2 infection, through the transmembrane protein ORF3a, induces HIF-1 $\alpha$ , which in turn enhances viral replication and inflammatory responses [30]. In another study, Jahani also emphasizes that in severe cases of COVID-19, the activation of HIF-1 $\alpha$  is responsible for the progression of the cytokine storm [10].

Recently, considerable attention has been given to the investigation of lncRNA, which are involved in numerous physiological and pathological processes through epigenetic regulation and complex signaling pathways. The expression level of HIF-1 $\alpha$  is regulated by various factors, including, we believe, potentially through the signaling pathways of the long non-coding RNA HIF1A-AS1.

Long non-coding RNAs are generally defined as endogenous cellular RNAs longer than 200 nucleotides, which are ubiquitously found in eukaryotic genomes but lack protein-coding potential. Long non-coding RNAs play an important role in maintaining cellular homeostasis [34].

The functions of HIF1A-AS1 are still insufficiently understood. Only a few studies have documented the biological significance of HIF1-AS1. Increased expression of HIF1A-AS1 has been reported in thoracoabdominal aortic aneurysm [31]. HIF1A-AS1 has also been proposed as a biomarker for colorectal carcinoma [7]. Functionally, HIF1A-AS1 is pro-apoptotic and anti-proliferative in vascular smooth muscle cells, Kupffer cells, and umbilical vein endothelial cells [34, 37].

However, the expression of HIF1A-AS1 in COVID-19 has not been studied.

We publish the results of our own research, which show that the expression levels of HIF-1 $\alpha$  and HIF1A-AS1 increase in severe COVID-19 patients from the risk group at the pre-hospital stage, prior to the onset of clinical complications and severe hypoxia. We hypothesize that the expression level of HIF1A-AS1 could be considered a prognostic marker for severe COVID-19 at the pre-hospital stage.

**Objective** – to study of pathogenetic mechanisms and the search for effective prognostic markers for COVID-19 are highly relevant.

## Materials and methods

### Description of the Group

Thirty-six patients were hospitalized in the infectious disease department of Kyiv City Clinical Hospital No. 4 after 7–12 days of outpatient treatment from the onset of the disease. All patients had COVID-19 confirmed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The patient group included 22 men

and 14 women with comorbid conditions such as obesity (BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>), arterial hypertension, and subcompensated type 2 diabetes (average blood glucose level — 7.57 mmol/L). The average age of the patients was 61 ± 15.4 years. Glucocorticoids were not administered before hospitalization. The control group consisted of 7 practically healthy donors (average age — 59.0 ± 12.3 years) with a body mass index (BMI) < 25 kg/m<sup>2</sup> and no signs of diabetes.

The severity of the disease was assessed based on oxygen saturation levels (pulse oximetry) and the duration of oxygen dependence according to WHO classification. The severity was categorized into three groups: mild — absence of signs of viral pneumonia and hypoxia; moderate — clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, increased respiratory rate) without severe pneumonia, including SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % on room air; severe — clinical symptoms of pneumonia (fever, cough, dyspnea, increased respiratory rate) and one of the following factors: respiratory rate over 30 breaths/minute, severe respiratory distress, or SpO<sub>2</sub> < 90 % on room air. According to these criteria, patients were divided into three groups by severity: mild (n = 8), moderate (n = 15), and severe (n = 13), based on the recommendations of the National Health Commission of Ukraine. The severity of COVID-19 was assessed at the time of hospital discharge or patient death. The average duration of treatment in the mild group was 8.17 days, in the moderate group — 11.0 days, and in the severe group — 20.8 days. In the severe COVID-19 group 5 patients died.

All participants provided written informed consent. The study was reviewed and approved by the relevant national competent authorities: the Research Ethics Committee (No. 6/20 from 11.11.2020) and the Hospital Ethics Committee (No. 104/1-284 from 13.05.2021), which were used to obtain samples from patients and healthy donors.

#### RNA extraction from peripheral blood leukocytes

Total RNA was extracted from peripheral blood leukocytes using guanidine isothiocyanate-phenol-chloroform extraction with Trizol reagent (Invitrogen). The extracted RNA samples were diluted in 50 µL of distilled water, and RNA concentration was measured spectrophotometrically (NanoDrop ND1000).

#### Reverse Transcription

The reverse transcription reaction was performed in two stages. First, a mixture of 1 µL Random Hexamer primer, 6 µL total RNA, and 5 µL nuclease-free deionized H<sub>2</sub>O was prepared. The samples were incubated at 70 °C for 5 minutes using the Gene Amp® PCR System 2700 amplifier (Applied

Biosystems, USA). In the second stage, 2 µL dNTP (10x), 4 µL Buffer RT, 0.5 µL Ribo Lock RNase inhibitor, and 0.9 µL RevertAid H Minus Reverse Transcriptase were added to the mixture. The samples were then thermostatted at 42 °C for 60 minutes, followed by incubation at 70 °C for 10 minutes.

#### Real-time polymerase chain reaction

Real-time PCR was performed using the 7500 Fast Real Time PCR thermocycler (Applied Biosystems, USA). In a 96-well plate, 10 µL of a mixture containing 5 µL TaqMan Universal PCR Master Mix, 2 µL cDNA, 0.15 µL probe for lncRNA HIF1A-AS1, 0.2 µL Rox (1 : 9), and 2.65 µL H<sub>2</sub>O was added to each well. cDNA denaturation was carried out at 95 °C for 15 seconds. Probe annealing and elongation were performed at 60 °C for 1 minute. The real-time PCR program consisted of 50 cycles. The expression of HIF-1α was determined using the assay: Hs00153153\_m1. The expression of HIF1A-AS1 was determined using the assay: Assay ID: Hs04407794\_m1. The reference gene was β-actin: Human ACTB (Beta Actin) Endogenous Control (FAM™/MGB probe).

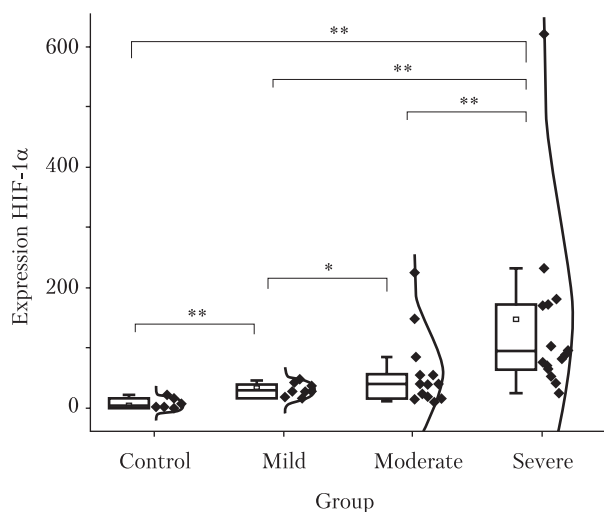
#### Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using the licensed software Origin (<https://www.originlab.com/>). To determine the significance of differences between groups with normal distribution, a two-tailed t-test was used; otherwise, the Mann–Whitney U test was applied. Correlation analysis was performed using Pearson's correlation coefficient for normally distributed data. Data are presented as mean ± SEM (standard error of the mean of random samples taken from the original population).

## Results

#### Determination of HIF-1α expression in leukocytes of COVID-19 patients

The expression level of HIF-1α in patients' leukocytes varied widely, ranging from 6.8 arbitrary units to 146.9. In the control group, the expression level was (6.8 ± 3.2) relative units (r.u.), which is 4.3 times lower than in the group of patients with mild disease ((29.4 ± 4.1) r.u.) (Fig. 1). In the moderate disease group, the expression level of HIF-1α almost doubled, reaching (55.7 ± 16.8) r.u. However, there was no statistically significant difference between the mild and moderate severity groups (p = 0.24). In patients with severe disease, the expression level of HIF-1α was 146.9 ± 44.9, which is 5 times higher than in the mild group and 2.6 times higher than in the moderate group (p = 0.04 and p = 0.05).



**Fig. 1. Expression level of HIF-1 $\alpha$  in pre-hospital COVID-19 patients**

The expression level is presented in relative units to the expression of the reference gene  $\beta$ -actin.

\*Significant difference ( $p > 0.05$ ); \*\* significant difference ( $p < 0.05$ ).

#### Determination of HIF1A-AS expression in leukocytes of COVID-19 patients

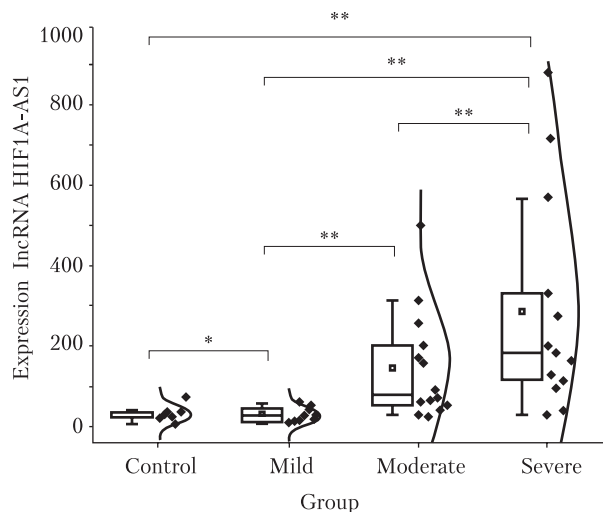
It was shown that the expression level of the lncRNA HIF1A-AS1 in the control group of volunteers and patients with mild COVID-19 did not differ statistically ( $32.1 \pm 7.9$  and  $29.3 \pm 7.1$ ) (Fig. 2). In the group of patients with moderate COVID-19, the expression increased 5 times compared to the mild group, reaching  $146.4 \pm 37.4$  ( $p < 0.05$ ). In severe COVID-19, the expression level increased 9.8 times compared to the mild group ( $p < 0.05$ ) and 1.9 times compared to the moderate group ( $p > 0.05$ ), reaching  $286.7 \pm 77.3$ .

#### Discussion

In this study, it was first established that the comorbid course of COVID-19 in the context of diabetes mellitus and obesity is accompanied by increased expression of the lncRNA HIF1A-AS1, depending on the severity of the disease course.

COVID-19 induces inflammation and hypoxia, which induces the transcriptional activity of HIF-1 $\alpha$  [35]. Despite HIF-1 $\alpha$  being a central regulator of oxygen-dependent gene expression [33], promoting phagocyte cell survival and stimulating the expression of crucial factors, in several studies, it is suggested that the role of HIF-1 $\alpha$  may also be pathological and, as a result of activation, could favor the pathogen rather than the host [20].

S. Kondo and colleagues present data indicating that the expression level of HIF-1 $\alpha$  protein is elevated due to the degradation of PHD1 and PHD3 by the latent membrane protein 1 oncoprotein of the Epstein–Barr virus [21]. Additionally, influenza viruses stabilize HIF-1 $\alpha$  by disrupting protea-



**Fig. 2. Expression level of lncRNA HIF1A-AS1 in pre-hospital COVID-19 patients**

The expression level is presented in relative units to the expression of the reference gene  $\beta$ -actin.

\*Significant difference ( $p > 0.05$ ); \*\* significant difference ( $p < 0.05$ ).

some function and reducing the expression of factor inhibiting HIF-1 $\alpha$  [8]. The excessive production of pro-inflammatory cytokines, ultimately leading to a cytokine storm — a key factor in severe pneumonia in patients with H1N1 infection — is mediated by HIF-1 $\alpha$ , which can induce the production of pro-inflammatory molecules at the site of inflammation [30]. Increased expression of HIF-1 $\alpha$ -regulated genes, including those encoding glycolytic enzymes, has been observed in cells infected with HCV. It has been demonstrated that prolonged expression of HCV protein reduces mitochondrial oxidative phosphorylation, and the enhanced utilization of the glycolysis pathway supports cell survival [10].

Phagocytes, under normal oxygen tension in the blood, typically express low levels of HIF-1 $\alpha$ . However, when exposed to low partial oxygen pressure at the site of infection, there is a marked increase in HIF-1 $\alpha$  expression, which enhances phagocytic activity [15]. The transcriptional activity of HIF-1 $\alpha$  increases the survival of phagocytes and stimulates the expression of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-1, and IL-12) at the site of infection [18].

HIF-1 $\alpha$  is already being studied in the context of COVID-19. Some studies have shown that HIF-1 $\alpha$  may enhance viral replication and inflammatory responses [30] and be responsible for the progression of the cytokine storm [10]. The activity of HIF-1 $\alpha$  may be particularly significant in comorbid conditions, especially in coronavirus infection against the background of diabetes mellitus. A.C. Codo et al. demonstrated that monocytes infected with SARS-CoV-2 lead to mitochondria-mediated ROS stabi-

lization of HIF-1 $\alpha$  and increased glycolysis [1]. The authors provide evidence that HIF-1 $\alpha$  is essential for the induction of glycolysis and the subsequent pro-inflammatory state of SARS-CoV-2-infected monocytes, ultimately contributing to increased glycolysis, which facilitated SARS-CoV-2 replication and cytokine expression. Tissue hypoxia and HIF-1 $\alpha$  may play a key role in the pathogenesis of viral infections through the modulation of glycolytic pathways, which can support viral replication. This is particularly relevant in COVID-19 and respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), where viral infections play a crucial role in exacerbations and disease progression [32, 33].

In the study by Wu Yanghe, it was reported that HIF1A-AS1 enhances apoptosis of Kupffer cells in the liver by upregulating caspase 3 expression, being induced by TNF- $\alpha$ . Inhibition of HIF1A-AS1 significantly reduced TNF- $\alpha$ -induced cell apoptosis [34].

Although the role of HIF1A-AS1 in COVID-19 has not been studied, data on the association of this non-coding RNA with TNF- $\alpha$  are critical. It is well known that TNF- $\alpha$  is one of the primary pro-inflammatory cytokines, which is upregulated in acute lung injury, induces cytokine release syndrome, and facilitates the interaction of SARS-CoV-2 infection with angiotensin-converting enzyme 2 [9]. Elevated levels of TNF- $\alpha$  correlate with the frequency of severe and critical cases of COVID-19, and its increase is associated with in-hospital mortality from this disease [27]. Therefore, it can be hypothesized that the activation of HIF1A-AS1 by TNF- $\alpha$  may exacerbate its toxic effect not only in liver cells but also in other tissues of the body, contributing to the worsening of the disease course.

Data obtained from oncology studies may contradict this hypothesis. For example, J. Zhang et al., in a large-scale study of the role of HIF1A-AS1 in pancreatic cancer, demonstrates the opposite effect of this non-coding RNA, showing that HIF1A-AS1 can induce metabolic dysfunction and disordered protein translation, thereby inhibiting the growth and progression of cancer cells, suggesting a potential therapeutic effect [36].

Our study results show that the expression levels of HIF-1 $\alpha$  and, particularly, the non-coding RNA HIF1A-AS1, are significantly increased in the blood leukocytes of patients with moderate to severe COVID-19 compared to the control group and patients with mild COVID-19. Fig. 1 and 2 demon-

strate a clear correlation between the expression levels of both markers and the severity of the disease course. We suggest that these findings may allow for the consideration of HIF-1 $\alpha$  and lncRNA HIF1A-AS1 expression levels as important, complementary prognostic biomarkers for severe COVID-19.

The study of non-coding RNAs in COVID-19 and other respiratory diseases, such as influenza, holds great promise. An increasing number of studies continue to demonstrate the interconnected involvement of non-coding RNAs in the immune response to SARS-CoV-2 infection by regulating its pathological features.

For instance, exosomal miR-424 has been shown to be an independent predictor of thromboembolic events (pulmonary embolism and acute myocardial infarction) in patients with COVID-19, while miR-103a independently regulated D-dimer levels [6]. Four other non-coding microRNAs (let-7e-5p, miR-651-5p, miR-766-3p, and miR-4433b-5p) exhibit significantly different expression levels between the healthy control group and the group of patients with signs of severe hypoxia, suggesting that these molecules may serve as potential candidates for stratifying patients by severity [4]. Additionally, the expression of several ncRNAs (miR-423-5p, miR-23a-3p, and miR-195-5p) has been proposed as an alternative to classical PCR tests for more accurate identification of COVID-19 and obtaining a detailed disease profile [19].

We hypothesize that the increased levels of lncRNA HIF1A-AS1 could be considered a diagnostic marker for predicting severe COVID-19 in high-risk groups with comorbid conditions, particularly metabolic disorders. However, the role of HIF1A-AS1 in the context of respiratory diseases requires further in-depth study and analysis. Targeting HIF-1 $\alpha$  through its association with HIF1A-AS1 is not only an advanced strategy for suppressing glycolysis in cancer treatment [38], but it also has strong potential to become a therapeutic target in the treatment of severe respiratory diseases associated with ARDS.

## Conclusions

Using the combination of HIF-1 $\alpha$  and HIF1-AS1 as early biomarkers provides a highly accurate tool for predicting the risk of developing clinical hypoxia and monitoring the severe course of COVID-19. Integrating the determination of these indicators into clinical practice will help focus on patients with poor prognosis and optimize treatment.

**Acknowledgments.** The author expresses deep gratitude to colleagues from the Department of General and Molecular Pathophysiology for their assistance in conducting the research and performing statistical analysis of the obtained results.

**Funding.** This work was carried out as part of departmental research projects of the Department of General and Molecular Pathophysiology at the Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, under project No. III-10-19: «The role of long non-coding RNAs in the mechanisms of experimental and clinical pathology development» (state registration number – 0118U007348, 2019-2023).

**No conflict of interest.**

**Author contributions:** collection of clinical data and blood samples, moderation of the study and formation of the group, laboratory performance of the study, analysis and preparation of the manuscript – E.I. Dubrovsky; idea and moderation of the study, laboratory execution of the study, review of the manuscript – T.I. Drevytska; research idea and moderation, review and approval of the final draft of the manuscript – V.Ye. Dosenko; review and approval of the final draft of the manuscript – A.G. Portnychenko.

## References

- Codo AC, Davanzo GG, de Monteiro LB, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 2020;32:1-10. doi: 10.2139/ssrn.3606770.
- Dubrovskiy E, Drevytska T, Pashevin D, Tumanovska L, Stroy D, Dosenko V. Level of cell-free DNA in plasma as an early marker of hospital course of covid-19 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Фізіологічний журнал.* 2023;69(4):74-84. doi: 10.15407/fz69.04.074.
- Dubrovskiy E, Drevytska T, Stroy D, Dosenko V. High level of RNA HAS2-AS1 in the buffy coat of a patient blood sample is a more informative prognostic marker of COVID-19 clinical course compared to the level of hyaluronic acid in plasma. *Ukr Biochem J.* 2024;96(4):62-68. doi: 10.15407/ubj96.04.062.
- Farr RJ, Rootes CL, Rowntree LC, et al. Altered microRNA expression in COVID-19 patients enables identification of SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog.* 2021 Jul 28;17(7):e1009759. doi: 10.1371/journal.ppat.1009759.
- Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058.
- Gambardella J, Sardu C, Morelli MB, et al. Exosomal MicroRNAs drive thromboembolism in COVID-19. *Circulation.* 2020;142:A221. doi: 10.1101/2020.06.16.20133256.
- Gong, W, Tian M, Qiu H, Yang Z. Elevated serum level of lncRNA-HIF1A-AS1 as a novel diagnostic predictor for worse prognosis in colorectal carcinoma. *Cancer Biomark.* 2017 Dec 6;20(4):417-424. doi: 10.3233/CBM-170179.
- Guo X, Zhu Z, Zhang W, et al. Nuclear translocation of HIF-1 $\alpha$  induced by influenza A (H1N1) infection is critical to the production of proinflammatory cytokines: HIF-1 $\alpha$  nuclear translocation induced by H1N1. *Emerg Microbes Infect.* 2017 May 24;6(5):e39. doi: 10.1038/emi.2017.21.
- Guo Y, Hu K, Li Y, et al. Targeting TNF- $\alpha$  for COVID-19: Recent advanced and controversies. *Front Public Health.* 2022 Feb 11;10:833967. doi: 10.3389/fpubh.2022.833967.
- Jahani M, Dokaneheifard S, Mansouri K. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *J Inflamm (Lond).* 2020 Oct 29;17:33. doi: 10.1186/s12950-020-00263-3.
- Kondo S, Seo SY, Yoshizaki T, et al. EBV latent membrane protein 1 up-regulates hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  through Siah1-mediated down-regulation of prolyl hydroxylases 1 and 3 in nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Res.* 2006 Oct 15;66(20):9870-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1679.
- Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 11;18(2):388. doi: 10.3390/ijms18020388.
- Leisegang MS, Bains JK, Seredinski S, et al. HIF1 $\alpha$ -AS1 is a DNA:DNA:RNA triplex-forming lncRNA interacting with the HUSH complex. *Nat Commun.* 2022;13:6563. doi: 10.1038/s41467-022-34252-2.
- Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta.* 2016 Aug 1;459:89-93. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.029.
- Nizet V, Johnson RS. Interdependence of hypoxic and innate immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Sep;9(9):609-17. doi: 10.1038/nri2607.
- Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun 15;181(12):1294-309. doi: 10.1164/rccm.200909-1427SO.
- Page LK, Staples KJ, Spalluto CM, Watson A, Wilkinson MA. Influence of hypoxia on the epithelial-pathogen interactions in the lung: implications for respiratory disease. *Front Immunol.* 2021 Mar 24;12:653969. doi: 10.3389/fimmu.2021.653969.
- Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity.* 2013 Apr 18;38(4):633-43. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.005.
- Plowman T, Lagos D. Non-coding RNAs in COVID-19: Emerging insights and current questions. *Non-Coding RNA.* 2021 Mar 24;7:54. doi: 10.3390/ncrna7030054.
- Ren L, Zhang W, Han P, et al. Influenza A virus (H1N1) triggers a hypoxic response by stabilizing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  via inhibition of proteasome. *Virology.* 2019;530:51-8.
- Ripoli M, D'Aprile A, Quarato G, et al. Hepatitis C virus-linked mitochondrial dysfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -mediated glycolytic adaptation. *J Virol.* 2010;84:647-60.
- Ruetzler K, Szarpak Ł, Ładny JR, et al. D-dimer levels predict COVID-19 severity and mortality. *Kardiol Pol.* 2021 Feb 25;79(2):217-218. PMID: 33635034.
- Sanei F, Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(4):349-67. doi: 10.1177/1753465816646050.
- Santos SA, Andrade Júnior DR. HIF-1 $\alpha$  and infectious diseases: a new frontier for the development of new therapies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017 Dec 21;59:e92. doi: 10.1590/S1678-9946201759092.
- Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India.* 2017 Jan-Feb;34(1):47-60. doi: 10.4103/0970-2113.197116. Erratum in: *Lung India.* 2017 Mar-Apr;34(2):220. doi: 10.4103/0970-2113.201292.
- Shah C, Grando DJ, Rainess RA, et al. Factors associated with increased mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:308-313. doi: 10.1016/j.amsu.2020.10.071
- Smail SW, Babaei E, Amin K, Abdulahad WH. Serum IL-23, IL-10, and TNF- $\alpha$  predict in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2023 May 22;14:1145840. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145840.
- Sullivan R, Graham C. Hypoxia-driven selection of the metastatic phenotype. *Cancer Metastasis Rev.* 2007 Jun;26(2):319-31. doi: 10.1007/s10555-007-9062-2.
- Sutherland RM. Tumor hypoxia and gene expression – implications for malignant progression and therapy. *Acta Oncol.* 1998;37(6):567-74. doi: 10.1080/028418698430278.
- Tian M, Liu W, Li X, et al. HIF-1 $\alpha$  promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:308. doi: 10.1038/s41392-021-00726-w.
- Wang S, et al. BRG1 expression is increased in thoracic aortic aneurysms and regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the long non-coding RNA HIF1A-

- AS1 in vitro. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Mar;47(3):439-46. doi: 10.1093/ejcts/ezu215.
32. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJM, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(8):871-6. doi: 10.1164/rccm.200509-1489OC.
  33. Wong BW, Marsch E, Treps L, Baes M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. EMBO J. 2017 Aug 1;36(15):2187-203. doi: 10.15252/embj.201696150.
  34. Wu Y, Ding J, Sun Q, et al. Long noncoding RNA hypoxia-inducible factor 1 alpha-antisense RNA 1 promotes tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis through caspase 3 in Kupffer cells. Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(4):e9483. doi: 10.1097/MD.00000000000009483.
  35. Xi Y, Kim T, Brumwell AN, et al. Local lung hypoxia determines epithelial fate decisions during alveolar regeneration. Nat Cell Biol. 2017 Aug;19(8):904-914. doi: 10.1038/ncb3580.
  36. Zhang J, Sun Y, Ma J, Guo X. Deciphering the molecular mechanism of long non-coding RNA HIF1A-AS1 regulating pancreatic cancer cells. Ann Med Surg (Lond). 2024 Apr 29;86(6):3367-77. doi: 10.1097/MS9.0000000000002097.
  37. Zhao Y, Feng G, Wang Y, Yue Y, Zhao W. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA HIF1A-AS1 in VSMCs: implications for TAA pathogenesis. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Oct 15;7(11):7643-52. PMID: 25550800; PMCID: PMC4270571.
  38. Zheng F, Chen J, Zhang X, et al. The HIF-1 $\alpha$  antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 $\alpha$  mediated transactivation and glycolysis. Nat Commun. 2021 Feb 26;12(1):1341. doi: 10.1038/s41467-021-21535-3.

Є.І. Дубровський, Т.І. Древицька, А.Г. Портниченко, В.Є. Досенко  
 Інститут фізіології імені О.О. Богомольця, Національна академія наук України, Київ

## Рівні експресії HIF-1 $\alpha$ та довгої РНК, що не кодує, HIF1A-AS1 як прогностичні маркери тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів із діабетом та ожирінням

Пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) виявила численні проблеми медичного сортування та своєчасного надання допомоги через масовий наплив пацієнтів у медичні заклади. Хоча визначено групу ризику розвитку COVID-19, не всі пацієнти цієї групи мають тяжкий перебіг захворювання, більшість одужують без потреби в кисневій підтримці чи інтенсивній терапії.

**Мета роботи** — вивчити взаємозв'язок між рівнями експресії HIF-1 $\alpha$  і довгої РНК, що не кодує, HIF1A-AS1 та тяжкістю COVID-19 у пацієнтів із групи високого ризику.

**Матеріали та методи.** В інфекційне відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 через 7–12 днів амбулаторного лікування після початку захворювання були госпіталізовані 36 пацієнтів із коморбідною патологією (ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>), артеріальною гіпертензією та субкомпенсованим цукровим діабетом 2 типу). У всіх пацієнтів COVID-19 був підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції. Тяжкість захворювання оцінювали за даними пульсоксиметрії та тривалістю кисневої залежності за класифікацією ВОЗ. Тяжкість захворювання визначалась ретроспективно згідно з критеріями ВОЗ по класифікації захворювання COVID-19. Згідно з ними, пацієнти були розподілені на три групи за ступенем тяжкості: легкий (n = 14), середній (n = 42) і тяжкий (n = 37). Контрольна група — 7 практично здорових донорів з індексом маси тіла < 25 кг/м<sup>2</sup> і відсутністю ознак діабету. Проведено клінічний аналіз, екстракцію РНК із лейкоцитів периферичної крові, зворотну транскрипцію, полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі та визначення рівня експресії HIF-1 $\alpha$  і HIF1A-AS1.

**Результати та обговорення.** Рівень експресії HIF-1 $\alpha$  у лейкоцитах становив від 6,8 до 146,9 у.о., у контрольній групі — (6,8  $\pm$  3,2) у.о., що в 4,3 разу нижче, ніж у групі з легким перебігом захворювання ((29,4  $\pm$  4,1) у.о.). У групі із середньотяжким перебігом рівень експресії HIF-1 $\alpha$  був майже вдвічі вищим ((55,7  $\pm$  16,8) у.о.), тоді як у групі з тяжким перебігом був у 5 разів вищим, ніж у групі з легким перебігом, і в 2,6 разу вищим, ніж у групі із середньотяжким перебігом ((146,9  $\pm$  44,9) у.о., p < 0,05). Рівень експресії РНК HIF1A-AS1 у контрольній групі та у пацієнтів із легким перебігом COVID-19 не відрізнявся статистично значущо ((32,096  $\pm$  7,9) та (29,3  $\pm$  7,1) у.о.). Однак у групі із середньотяжким перебігом рівень експресії був більшим у 5 разів порівняно з групою з легким перебігом ((146,4  $\pm$  37,4) у.о., p < 0,05). При тяжкому перебігу COVID-19 рівень експресії в 9,8 разу перевищував показник групи з легким перебігом (p < 0,05) і в 1,9 разу — показник групи із середньотяжким перебігом ((286,7  $\pm$  77,3) у.о.).

**Висновки.** Уперше встановлено, що коморбідний перебіг COVID-19 на тлі цукрового діабету та ожиріння супроводжується зростанням експресії довгої РНК, що не кодує, HIF1A-AS1 залежно від тяжкості перебігу захворювання. Рівні експресії HIF-1 $\alpha$  та HIF1A-AS1 у лейкоцитах крові значно зростають у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 на догоспітальному етапі, до настання клінічного погіршення. Це свідчить про те, що ці показники можна розглядати як важливі прогностичні біомаркери тяжкого перебігу COVID-19, що доповнюють один одного, у групах ризику з коморбідною патологією, особливо при метаболічних розладах. Роль HIF1A-AS1 у контексті респіраторних захворювань потребує подальшого глибокого вивчення та аналізу. На нашу думку, HIF-1 $\alpha$  через зв'язок із HIF1A-AS1 може бути терапевтичною мішенню при лікуванні тяжких респіраторних захворювань, які супроводжуються гострим респіраторним дистрес-синдромом.

**Ключові слова:** HIF-1 $\alpha$ , HIF1A-AS1, гіпоксія, цукровий діабет, ожиріння, прогностичні маркери, SARS-CoV-2, COVID-19.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

Дубровський Євген, аспірант, мол. наук. співр. лабораторії імунології  
<https://orcid.org/0009-0009-8482-3234>  
E-mail: [udjin1785@gmail.com](mailto:udjin1785@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції/Received 30.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 28.10.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Dubrovskiy EI, Drevytska TI, Portnychenko AG, Dosenko VYe. The expression levels of HIF-1 $\alpha$  and the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in the buffy coat as prognostic markers for severe COVID-19 outcomes in patients with diabetes and obesity. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;4:49-56. doi: 10.30978/TB2024-4-49.
- Dubrovskiy EI, Drevytska TI, Portnychenko AG, Dosenko VYe. The expression levels of HIF-1 $\alpha$  and the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in the buffy coat as prognostic markers for severe COVID-19 outcomes in patients with diabetes and obesity. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;4:49-56. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-49>.



Є.М. Маєтний

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

# Виявлення ризику інтраопераційних та післяопераційних хірургічних ускладнень на основі денситометричних показників у хворих на туберкульоз легень

Успіхи застосування денситометрії при комп'ютерній томографії легень для оцінки стану легені спонукали до визначення можливостей прогнозування перебігу захворювання при хірургічному лікуванні хворих на туберкульоз легень.

**Мета роботи** — визначити денситометричні критерії прогнозу обтяженого перебігу інтраопераційного та післяопераційного періоду у хворих, прооперованих із приводу туберкульозу легень.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз доопераційних показників денситометрії при комп'ютерній томографії легень у верхніх та нижніх легеневиx полях на боці операції у 40 хворих, прооперованих з приводу хіміорезистентного туберкульозу легень з обтяженим перебігом інтраопераційного та післяопераційного періоду. Досліджено вплив відхилення денситометричних показників від умовної норми на перебіг інтраопераційного та післяопераційного періоду.

**Результати та обговорення.** У всіх хворих виявлено відхилення денситометричних показників від умовної норми. У більшості хворих із підвищеною щільністю паренхіми спостерігали облітерацію плевральної порожнини та міжчасткових щілин, фіброзні зміни кореня легені, тоді як при зниженій щільності — переважно кровоточивість та недостатню герметичність шва паренхіми, що обтяжує перебіг раннього післяопераційного періоду.

**Висновки.** Установлено взаємозв'язок між підвищеною чи зменшеною щільністю легеневої паренхіми до операції та ймовірністю появи обтяжувальних чинників під час хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень. У разі щільності паренхіми  $> -730$  HU або  $< -860$  HU до хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень доцільно вжити заходів із запобігання ускладненням.

## Ключові слова

Легені, туберкульоз, ускладнення, лікування, хірургія, комп'ютерна томографія, денситометрія.

Відомий зв'язок змін щільності паренхіми легені з перебігом легеневиx захворювань. Виявлено статистично значущий зв'язок між результатами комп'ютерної томографії (КТ) із денситометричним аналізом та клінічними маркерами в пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень [2]. Дослідження, зокрема КТ-денситометрія, дають змогу провести кількісну оцінку емфізематозних змін легені. Ефективність методу підтверджено як клінічно, так і патогістологічно [1, 6].

Зміни паренхіми КТ-денситометрія виявляє раніше, ніж виявляють відхилення спірометричних показників [9]. Установлено, що патологічні дослідження виявляють близько третини зруйнованих емфіземою легеневиx тканин до визначення спірометричних аномалій. Припускають, що КТ-денситометрія може бути важливою методикою для раннього виявлення захворювань. Відома залежність спірометричних показників від показників щільності легені (денситометрично можна визначити та припустити порушення

функції легені ОФВ<sub>1</sub> та інше), що набуває особливого значення під час пандемії коронавірусної хвороби-2019.

Нині є актуальним використання неінвазивних втручань та зменшення фізичного контакту з пацієнтами [4].

Досліджень щільності легені як вияву генетичних передумов та індивідуального молекулярного коду (на кшталт обґрунтування таргетної терапії в онкології) у доступних літературних джерелах не виявлено. Є поодинокі повідомлення вітчизняних (зокрема автора статті) та зарубіжних фахівців про визначення впливу показників щільності легені на перебіг легеневої захворювань. Установлено зв'язок показників денситометрії з активністю туберкульозного процесу [3, 5, 7]. Виявлено кореляцію між КТ-картиною та бактеріовиділенням при туберкульозі [8].

З огляду на те, що КТ-дослідження за своєю сутністю є відтвореною комп'ютером реальністю, реконструйованою в просторі у вигляді пікселів, інформація первинно має цифровий вимір. Саме цифрові можливості дають змогу виміряти щільність, площу та відстань при аналізі стану легеневої паренхіми й уражених ділянок, провести кількісну оцінку, ґрунтуючись на об'єктивних показниках, а не суб'єктивній думці. Для цього створюють спеціалізовані програми та проводять роботу із залучення нейронних мереж для аналізу томограм.

Таким чином, умови виконання хірургічного втручання при туберкульозі легень можуть відрізнятися залежно від денситометричних показників паренхіми легені, на якій заплановане таке втручання.

**Мета роботи** — визначити денситометричні критерії прогнозу обтяженого перебігу інтраопераційного та післяопераційного періоду у хворих, прооперованих із приводу туберкульозу легень.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено в 2019–2023 рр. Обстежено 40 хворих з обтяженим перебігом інтраопераційного та післяопераційного періоду, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Легеневу паренхіму ушивали механічним швом. Як несприятливий перебіг розглядали стани, які ускладнювали проведення та збільшували тривалість операції, подовжували термін перебування хворих у хірургічному відділенні після операції та потребували застосування додаткових лікувальних дій.

Виконання дослідження було узгоджене з комітетом із медичної етики Національного інституту фізіотерапії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського

НАМН України. Усі пацієнти підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Комп'ютерну томографію проводили на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba, Японія) із записом результатів дослідження на цифрові носії. Для обробки даних застосовували робочу станцію К-Расс, за допомогою якої вимірювали щільність уражень легеневої тканини на виділеній ділянці аксіального КТ-зрізу.

У всіх хворих було вибрано доопераційні показники денситометрії у верхніх та нижніх легеневиx полях на боці операції шляхом вимірювання щільності методом ROI (Region of Interest) без залучення бронхів і судин від сегментарного рівня і більше, а також патологічно зміненої тканини. У кожному легеневоx полі виконували по три вимірювання з апаратним обчисленням середньої арифметичної величини та її стандартного відхилення, що дало змогу отримати результати з адекватною однорідністю. Дані порівнювали з використанням критерію Стюдента після перевірки нормальності розподілу вимірюваних показників. Збір, зберігання та математичну обробку матеріалів дослідження проводили із застосуванням ліцензійних програмних продуктів, що входять до складу пакета Microsoft Office Professional 2007 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level N 43437596).

### Результати та обговорення

Установлено, що у всіх хворих із несприятливим перебігом інтраопераційного та післяопераційного періоду денситометричні показники відрізнялися від умовної норми. Відповідно до відхилень денситометричних показників хворих розподілили на дві групи (рис. 1). До групи 1 були віднесені пацієнти зі зниженою щільністю легеневої паренхіми (емфізематозний тип), до групи 2 — хворі з підвищеною щільністю паренхіми (фіброзний тип).

Як видно з табл. 1, у більшості хворих групи 1 мала місце облітерація плевральної порожнини різного ступеня виразності, яка спричиняла труднощі з пневмолізом, збільшення тривалості операції та операційної крововтрати. У цій групі також спостерігали фіброзні зміни кореня легені та облітерацію міжчасткових щілин, що збільшувало тривалість операції, травматичність, кровоточивість та потребувало вжиття додаткових заходів для досягнення гемостазу та герметичності. У близько 2/3 хворих групи 2 виявлено дефекти прошивання паренхіми у вигляді негерметичності, кровоточивості, що зумовлювало необхідність додаткового ручного прошивання механічного шва вузловими швами. При виникненні надривів паренхіми під час пневмолізу та

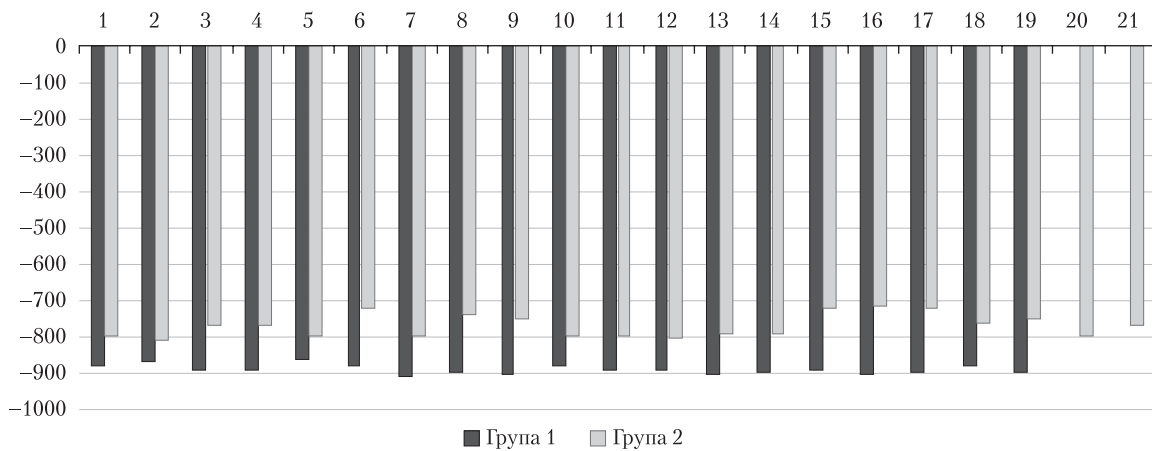


Рис. 1. Доопераційні показники денситометрії (за шкалою Хаунсфілда) у верхніх та нижніх легневих полях на боці операції у хворих, прооперованих із приводу туберкульозу легень (n = 40)

Таблиця 1. Наявність чинників несприятливого інтраопераційного періоду у хворих, прооперованих з приводу туберкульозу легень (n = 40)

Чинник	Група 1 (n = 19)		Група 2 (n = 21)	
	Абс.	%	Абс.	%
Спайки між плевральними листками	14	73,7	4	19,0
Фіброзні зміни кореня	18	94,7	8	38,1
Облітерація міжчасткових щілин	17	89,5	7	33,3
Недостатня герметичність шва паренхіми	0	0,0	16	76,2
Кровоточивість шва паренхіми	2	10,5	9	42,9
Труднощі з ушиванням надривів паренхіми	5	26,3	10	47,6

Таблиця 2. Наявність чинників несприятливого післяопераційного періоду у хворих, прооперованих з приводу туберкульозу легень (n = 40)

Чинник	Група 1 (n = 19)		Група 2 (n = 21)	
	Абс.	%	Абс.	%
Недорозправлення легені понад 3 доби	3	15,8	5	23,8
Підвищена ексудація	8	42,1	6	28,6
Подовжений витік повітря (понад 5 діб)	6	31,6	7	33,3

спробах їх ушити виникали труднощі з досягненням адекватної герметичності.

Усі відмінності за обраними критеріями між групами були статистично значущими.

Як видно з табл. 2, після операції групи за обраними критеріями, окрім підвищеної ексудації, статистично значущо не відрізнялися, але у багатьох хворих як підвищена, так і знижена щільність легеневої паренхіми несприятливо впливала на перебіг раннього післяопераційного періоду.

Дослідження зв'язку щільності легеневої паренхіми за даними КТ із наявністю певних патологічних станів є актуальним напрямом сучасної медицини [1, 2, 9]. За допомогою КТ-денсито-

метрії оцінюють виразність емфіземи легень [6], проводять диференційну діагностику легневих новоутворень [4, 7], визначають ступінь активності специфічного процесу при туберкульозі легень [3, 5].

Це дослідження обмежене контингентом хворих на туберкульоз легень, яким показано хірургічне лікування в обсязі часткових резекцій легень. За допомогою порівняння відхилень у щільності легеневої паренхіми та варіантів обтяженого перебігу інтраопераційного та післяопераційного періоду виявлено, що при щільності паренхіми > -730 HU спостерігалися облітерація плевральної порожнини та міжчасткових щілин, фіброзні зміни кореня легені, які значно усклад-

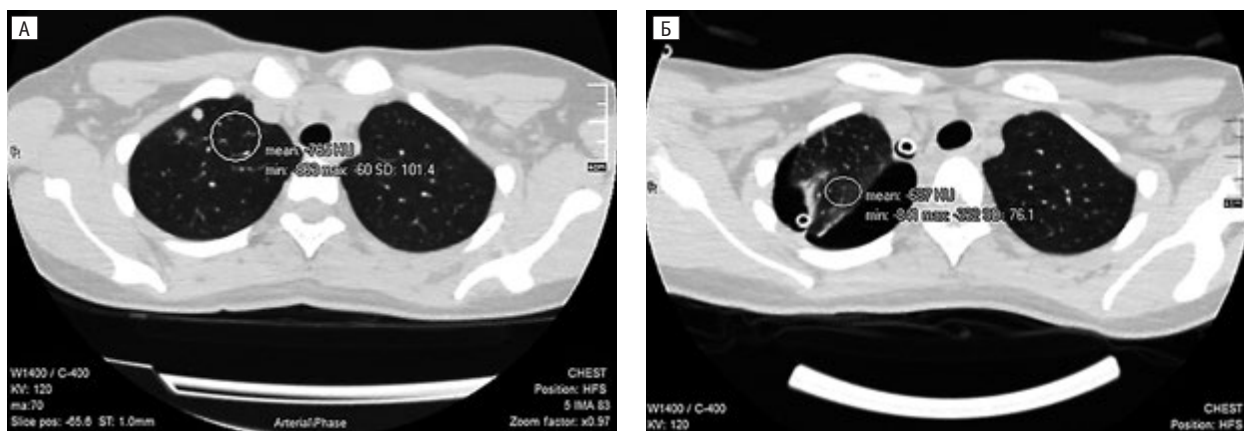


Рис. 2. КТ-денситометрія. Пацієнт В. із підвищеною щільністю легеневої паренхіми (фіброзний тип)

А — середнє значення щільності легеневої паренхіми до оперативного втручання –765 HU; Б — середнє значення щільності легеневої паренхіми після оперативного втручання –687 HU. Остаточна порожнина правого гемітораку.

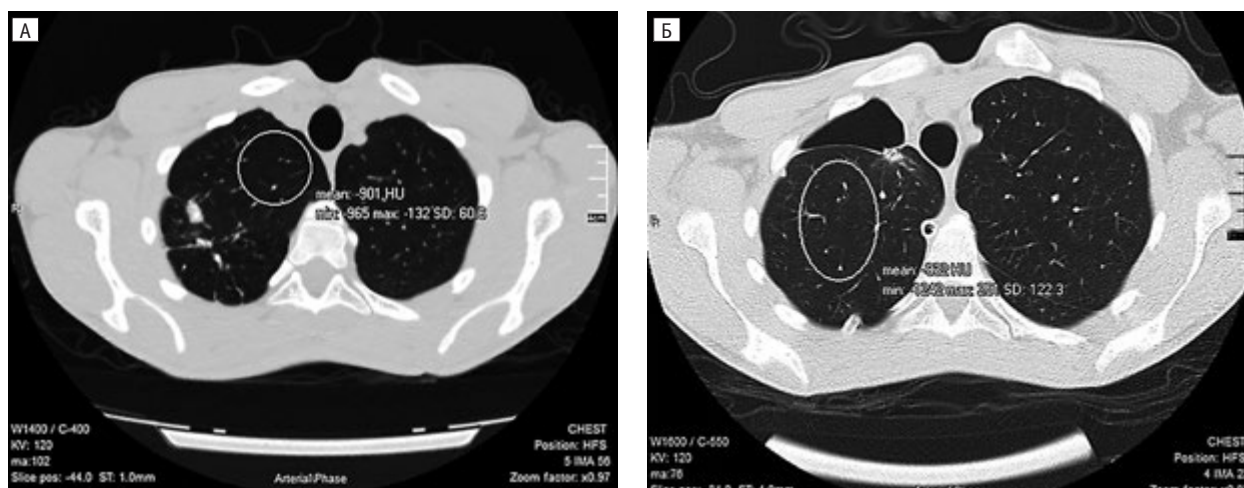


Рис. 3. КТ-денситометрія. Пацієнт А. зі зниженою щільністю легеневої паренхіми (емфізематозний тип)

А — середнє значення щільності легеневої паренхіми до оперативного втручання –901 HU; Б — середнє значення щільності легеневої паренхіми після оперативного втручання –932 HU. Остаточна порожнина правого гемітораку.

нювали проведення вісцеролізу та виділення анатомічних елементів кореня легені (рис. 2).

При щільності легеневої паренхіми  $< -860$  HU зареєстровано підвищену кровоточивість та недостатню герметичність шва паренхіми, що обтяжувало перебіг раннього післяопераційного періоду та призводило до загальних незадовільних результатів (рис. 3).

Для профілактики зазначених ускладнень запропоновано раціональні засоби пневмолізу та розділення міжчасткових щілин із дисекцією легеневої паренхіми методом біологічного електрозварювання із формуванням комбінованого шва, що дало змогу досягти задовільного результату лікування в усіх хворих. Однак виникнення несприятливих чинників після операції в близько третини хворих спричинило потребу в додатковому дрениванні залишкових порожнин та лікуванні подовженої плевральної ексудації, що

збільшило термін перебування хворих у хірургічному стаціонарі та, відповідно, підвищило його вартість.

Можливість визначити до операції тип паренхіми легені (емфізематозний або фіброзний) дає змогу розробити план оперативного втручання із запобіганням розвитку ускладнень.

Урахування несприятливих чинників під час хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень дає змогу вчасно вжити заходів із профілактики ускладнень або істотно зменшити їхні вияви, застосовуючи додаткове дренивання, а також підготуватися до виконання комбінованого укріпленого шва.

У перспективі видається доцільним застосування засобів профілактики обтяженого перебігу у хворих із ризиком його виникнення згідно з денситометричними даними та проведення оцінки результатів використання профілактичних заходів.

## Висновки

Установлено взаємозв'язок між відхиленнями в щільності легеневої паренхіми до операції (підвищена ( $> -730$  HU) або зменшена ( $< -860$  HU)) та ймовірністю виникнення ускладнень (здебільшого остаточних порожнин) під час хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень.

Прогнозування виникнення несприятливих чинників (змінених денситометричних показників) під час хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень може сприяти своєчасному використанню заходів із профілактики ускладнень операції або істотному зменшенню їхніх виявів.

**Джерело фінансування:** роботу виконано за кошти державного бюджету.  
**Конфлікту інтересів немає.**

## Список літератури

1. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest*. 2006;129(3):558-64. doi: 10.1378/chest.129.3.558.
2. Crossley D, Renton M, Khan M, Low EV, Turner AM. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:547-63. Published 2018 Feb 7. doi: 10.2147/COPD.S143066.
3. Gumeniuk M, Lynnyk M, Gumeniuk G, Kalabukha I, Maietnyi E, Denysov O. Comparison of morphological and densitometric indicators of the inflammatory process activity for substantiation of the optimal terms of surgical treatment in patients with various forms of TB. *Thorac Surg*. 2020;56 (suppl 64):1731. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1731.
4. Li CR, Li YZ, Li YM, Zheng YS. Dynamic and contrast enhanced CT imaging of lung carcinoma, pulmonary tuberculoma, and inflammatory pseudotumor. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1588-1592. PMID: 28429346.
5. Lynnyk M, Gumeniuk M, Kalabukha I, Liskina I, Gumeniuk G, Maietnyi E. Informativeness of computer densitometry to assess the degree of activity of the inflammatory process in pulmonary tuberculomas. *Georgian Med News*. 2019 Nov;(296):81-86. PMID: 31889710.
6. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. «Density mask». An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94(4):782-7. doi: 10.1378/chest.94.4.782.
7. Murayama S, Murakami J, Hashimoto S, Torii Y, Masuda K. Noncalcified pulmonary tuberculomas: CT enhancement patterns with histological correlation. *J Thorac Imaging*. 1995 Spring;10(2):91-5. PMID: 7769636.
8. Ors F, Deniz O, Bozlar U, et al. High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. *J Thorac Imaging*. 2007 May;22(2):154-9. doi: 10.1097/01.rti.0000213590.29472.ce.
9. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):248-54. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9606093.

Ie.M. Maietnyi

SO «National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovskyi NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Detection of the Risk of Intraoperative and Postoperative Surgical Complications Based on Densitometry Indicators in Patients with Pulmonary Tuberculosis

The success of using densitometry in computed tomography of the lungs to assess the state of the lungs led to the determination of the possibilities of predicting the course of the disease during the surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

**Objective** — to determine the densitometric criteria for predicting the complicated intra- and postoperative course in patients operated on for pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** The analysis of preoperative densitometry indicators during CT of the lungs in the upper and lower lung fields on the side of the operation in 40 patients operated on for chemoresistant pulmonary tuberculosis with a complicated course of the intra- and postoperative period was carried out, and the influence of densitometric deviations on the course of the intra- and postoperative period was investigated.

**Results and discussion.** Deviations of densitometry values from the conventional norm was found in all examined patients. Obliteration of the pleural cavity and interlobular fissures, fibrotic changes of the lung root were observed in most patients with increased parenchyma density, and with reduced density, in most cases, bleeding and insufficient tightness of the parenchyma seam were observed, which together aggravated the course of the early postoperative period.

**Conclusions.** the relationship between the elasticity of the pulmonary parenchyma before surgery and the possibility of constrictive factors in the process of surgical treatment of patients for pulmonary tuberculosis was established; It was determined that with the detected increased parenchymal density –730 HU, or reduced parenchymal density below –860 HU in the process of surgical treatment of patients for pulmonary tuberculosis, but immediately get used to it, go ahead and make it easier.

**Keywords:** lungs, tuberculosis, complications, treatment, surgery, computed tomography, densitometry.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Маєтний Євген Миколайович**, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення торакальної хірургії  
<https://orcid.org/0000-0002-3114-1899>  
E-mail: [mayetnyi@ifp.kiev.ua](mailto:mayetnyi@ifp.kiev.ua)

Стаття надійшла до редакції/Received 18.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 23.10.2024.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Маєтний ЄМ. Виявлення ризику інтраопераційних та післяопераційних хірургічних ускладнень на основі денситометричних показників у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:57-62. doi: 10.30978/TB2024-4-57.
- Maïetnyi IeM. Detection of the Risk of Intraoperative Surgical Complications on the Base of Densitometry Indicators in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:57-62. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-57>. Ukrainian.



Є.Ю. Марушко, Г.Б. Маньковський, Я.Ю. Джунь  
ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ

## Патофізіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом

Така неспецифічна скарга, як задишка при незначному фізичному навантаженні, потенційно може бути пов'язана як з патологією легень, так і з серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця. Останній варіант часто трапляється у хворих на цукровий діабет, коли через діабетичну нейропатію пацієнт не страждає на типову стенокардію, але має її еквівалент у вигляді задишки.

**Мета роботи** — вивчити частоту ішемічної хвороби серця внаслідок стенозуювального атеросклерозу коронарних судин та мікроvasкулярної стенокардії, а також серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень і цукровий діабет 2 типу.

**Матеріали та методи.** У дослідження ретроспективно було залучено 62 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічною обструктивною хворобою легень, що мали скарги на задишку при фізичному навантаженні. При обстеженні у 21,0 % із них виявлено та усунуто за допомогою черезшкірного коронарного втручання стенозуювальний атеросклероз коронарних артерій, ще у 21,0 % — діагностовано мікроvasкулярну стенокардію, у 62,9 % — серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Відповідно була змінена терапія. Завдяки такому комплексному підходу середні результати тесту з 6-хвилинною ходьбою змінилися з вихідних ( $156,6 \pm 16,5$ ) до ( $356,9 \pm 31,1$ ) м через 12 міс спостереження ( $p < 0,05$ ).

**Результати та обговорення.** Протягом 12 міс компенсація діабету ( $HbA1c < 7,0\%$ ) була досягнута у 55 (88,7 %) пацієнтів. Зниження індексу маси тіла менше  $30 \text{ кг/м}^2$  за період спостереження зафіксовано у 12 (85,7 %) із 14 пацієнтів із ожирінням. У 13 із 26 (41,9 %) пацієнтів із підтвердженою стрес-ехокардіографією ішемією міокарда, але без суттєвих уражень коронарних артерій, за даними КТ-коронарографії, індекс резерву коронарного кровотоку був менше 2. При комплексному лікуванні коморбідної патології середній результат тесту 6-хвилинної ходьби через 12 міс суттєво відрізнявся від вихідного рівня та навіть від значень за 1 міс ( $356,9 \pm 31,1$ ) проти ( $156,6 \pm 16,5$ ) та ( $234,2 \pm 21,8$ ) метрів відповідно,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Комплексний підхід до терапії пацієнтів із цукровим діабетом та задишкою при фізичному навантаженні з урахуванням можливої наявності хронічної обструктивної хвороби легень, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та лікуванням відповідних станів дає змогу досягти максимального ефекту щодо збільшення функціональної можливості пацієнтів.

### Ключові слова

Цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, задишка.

У клінічній практиці лікарі частіше спостерігають множинні симптоми певного захворювання. Проте в окремих випадках, особливо в коморбідного хворого, можлива ситуація, коли один симптом спричинений групою хвороб. Наприклад, така неспецифічна скарга, як задишка при незначному фізичному навантаженні, потенційно може бути пов'язана як із патологією легень, так і з серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця [2, 3]. Останній варіант часто трапляється у хворих на цукровий діабет (ЦД) [1, 4], коли через діабетичну нейропатію пацієнт не страждає на типову стенокардію, але має її еквівалент у вигляді задишки. Ішемія міокарда у хворих на ЦД може бути спричинена стенозуювальним атеросклерозом коронарних артерій, мікровазулярною стенокардією або їхнім поєднанням [3, 5–8]. У такій ситуації необхідно провести комплексну діагностику причин симптомів для ефективної терапії пацієнта. Адаптація лікування лише легеневи хвороб призведе до гіподіагностики серцево-судинної патології, як наслідок, до її ускладнень. Концентрація лише на кардіальному захворюванні дасть змогу усунути «серцевий» вклад у симптоми хворого, але пульмональна проблема, що зберігається, призведе до недостатнього поліпшення якості життя пацієнта.

**Мета роботи** — вивчити частоту ішемічної хвороби серця внаслідок стенозуювального атеросклерозу коронарних судин та мікровазулярної стенокардії, а також серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих на хронічну обструктивну хворобу легень і цукровий діабет 2 типу.

### Матеріали та методи

У дослідження ретроспективно було залучено 62 пацієнтів, що мали скаргу на задишку при фізичному навантаженні, з приводу чого проходили обстеження в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у період з

01.01.2021 р. до 01.01.2022 р. та спостереження до 01.02.2023 р. Серед них були 41 (66,1 %) чоловік та 21 (33,9 %) жінка. Середній вік хворих становив  $(62,3 \pm 3,2)$  року.

Усі хворі мали встановлений раніше ЦД 2 типу. Близько третини пацієнтів мали некомпенсований ЦД на початку дослідження, всі хворі — дисліпідемію, понад 3/4 — ожиріння або надмірну масу тіла (табл. 1), 56 (90,3 %) — підвищений тиск або приймали антигіпертензивні препарати. У 53 (85,5 %) пацієнтів ЦД був складовою метаболічного синдрому за критеріями IDF (International Diabetes Federation). Лікування ЦД на момент первинного обстеження проводилося пероральними препаратами: лише метформін приймали 33 (53,2 %) хворих, метформін у комбінації з гліклазидом у дозі 60 мг — 17 (27,4 %), метформін у комбінації з дапагліфлозином у дозі 10 мг — 9 (14,5 %), лише ситагліптин — 2, у комбінації з метформіном — 1. Із 61 хворого на метформіні 23 (33,7 %) приймали його в дозі < 2000 мг на добу.

Хворі були консультовані пульмонологом. Проведено комп'ютерну томографію (КТ) легень, спірометрії, проби з бронходилататором. Установлено діагноз «хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)» упродовж тижня після первинного обстеження. Стадія 1 за GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) діагностована у 25 (40,3 %) хворих, стадія 2 — у 37 (59,7 %). Призначено комбіновану інгаляційну терапію: будесонід/формотерол — 51 (82,3 %), іпратропію бромід/формотерол — 11 (17,7 %).

Клінічно типову стенокардію мали 29 (46,8 %) хворих: 18 (29,0 %) — I функціонального класу, решта — II функціонального класу. Усім хворим під час первинної діагностики проведено кардіологічне обстеження: електрокардіограму, ехокардіографію, стрес-ехокардіографію, за виявлення ознак ішемії міокарда — КТ-коронарографію, інвазивну коронарографію та черезшкірне коронарне втручання при підтвердженні стенозу-

Таблиця 1. Ендокринна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет 2 типу

Показник	Значення
Середня тривалість ЦД до участі в дослідженні, роки	4,2 ± 0,3
Декомпенсація ЦД на момент участі в дослідженні (рівень глікованого гемоглобіну ≥ 7,0 %)	38 (61,3 %)
Середній рівень глікованого гемоглобіну, %	7,8 ± 0,5
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> )	36 (58,1 %)
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup> )	14 (22,6 %)
Абдомінальне ожиріння (перевищення показника обводу талії)	41 (66,1 %)
Хронічна хвороба нирок ≥ 3А стадії	27 (43,5 %)
Дисліпідемія або прийом статинів	62 (100,0 %)

Таблиця 2. Ехокардіографічні показники в спокої у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет 2 типу (n = 62)

Показник	Значення
Середнє значення кінцеводіастолічного індексу лівого шлуночка, мл/м <sup>2</sup>	73,1 ± 5,3
Середнє значення індексу об'єму лівого передсердя, мл/м <sup>2</sup>	33,2 ± 2,1
Середнє значення фракції викиду лівого шлуночка, %	58,1 ± 2,1
Товщина міжшлуночкової перегородки, мм	12,3 ± 0,5 (11–15)
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, мм	12,1 ± 0,3 (10–14)
Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (градієнт тиску в спокої > 20 мм рт. ст. або при навантаженні > 30 мм рт. ст.)	2 (3,2 %)
Діастолічна дисфункція за величиною співвідношення максимальної амплітуди хвиль E та A	54 (87,1 %)
Показники тканинної доплерографії: систолічна швидкість руху кільця мітрального клапана < 7 см/с на рівні міжшлуночкової перетинки та/або < 10 см/с на рівні бічної стінки лівого шлуночка	41 (66,1 %)
Середній показник систолічного тиску в правому шлуночку, мм рт. ст.	38,1 ± 1,9
Легенева гіпертензія в спокої (систолічний тиск у правому шлуночку > 35 мм рт. ст.)	23 (37,1 %)

вального атеросклерозу вінцевих судин або визначення індексу резерву коронарного кровотоку під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамола за відсутності коронарних стенозів і підтвердженій ішемії міокарда. У всіх хворих також визначали рівень N-термінального фрагмента мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP) у сироватці крові для діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка серця (СНзбФВ).

Спостереження за хворими проводили впродовж 12 міс.

Вивчали переносність фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби на різних етапах лікування коморбідних станів.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0.

### Результати та обговорення

Для оптимізації лікування ЦД усіх хворих перевели на комбінацію метформіну (2000 мг/добу) та дапагліфлозину (10 мг/добу). Додатково призначено агоніст глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) ліраглутид 16 (25,8 %) хворим як для лікування ЦД 2 типу, так і для зменшення маси тіла. Катамнестично впродовж 12 міс досягнути компенсації діабету (глікований гемоглобін < 7,0 %) вдалося у 55 (88,7 %) пацієнтів, у решти показник глікованого гемоглобіну становив 7,0–7,8 %. Індекс маси тіла < 30 кг/м<sup>2</sup> упродовж року досягнуто в 12 (85,7 %) із 14 пацієнтів з ожирінням. Середня втрата маси тіла при застосуванні дієтичного підходу, дозованих фізичних навантажень та в окремих випадках ліраглутиду становила (7,1 ± 1,2) кг (від 0,5 до 17,8 кг). Усім учасникам призначали розувастатин/ezetиміб у дозі 10/10–20/10 мг щоденно.

На електрокардіограмі в 17 (27,4 %) хворих виявлено ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, у 4 – нечасті шлуночкові екстрасистоли. Ехокардіографічна характеристика учасників дослідження представлена в табл. 2.

Як видно із даних табл. 2, найпоширенішим ехокардіографічним діагнозом була гіпертрофія стінок лівого шлуночка із порушенням його діастолічної функції. При цьому рівень NT-proBNP > 125 пг/мл зареєстровано в 39 (62,9 %) хворих. Таким чином, близько 2/3 пацієнтів мали СНзбФВ, що надавало вклад у задишку пацієнта при фізичному навантаженні. Цей стан коригували призначенням дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу та діуретиків (торасемід – 2,5–5,0 мг/добу). Крім того, було відкориговано антигіпертензивне лікування для досягнення щоденного артеріального тиску < 130/80 мм рт. ст.

Проведена КТ-коронарографія виявила нестенозуювальний атеросклероз коронарних артерій у 31 (50,0 %) випадку, тоді як стенозуювальні коронарні ураження (> 50 %) мали місце в 13 (21,0 %) хворих. Стрес-ехокардіографія виявила ознаки ішемії міокарда під час введення добутаміну в 26 (41,9 %) пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Інвазивну коронарографію проведено 13 пацієнтам із КТ-ознаками значущого ураження коронарних артерій, які було усунуто за допомогою черезшкірного коронарного втручання в усіх випадках (у 7 пацієнтів – односудинне ураження, у 5 – двосудинне, в 1 – трьохсудинне). Хворим призначили подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрель і ацетилсаліцилову кислоту) упродовж року з подальшим переходом на монотерапію.

У 13 із 26 хворих із доведеною під час стрес-ехокардіографії ішемією міокарда та відсутністю значущих уражень у коронарних артеріях за даними КТ-коронарографії проведено визначен-

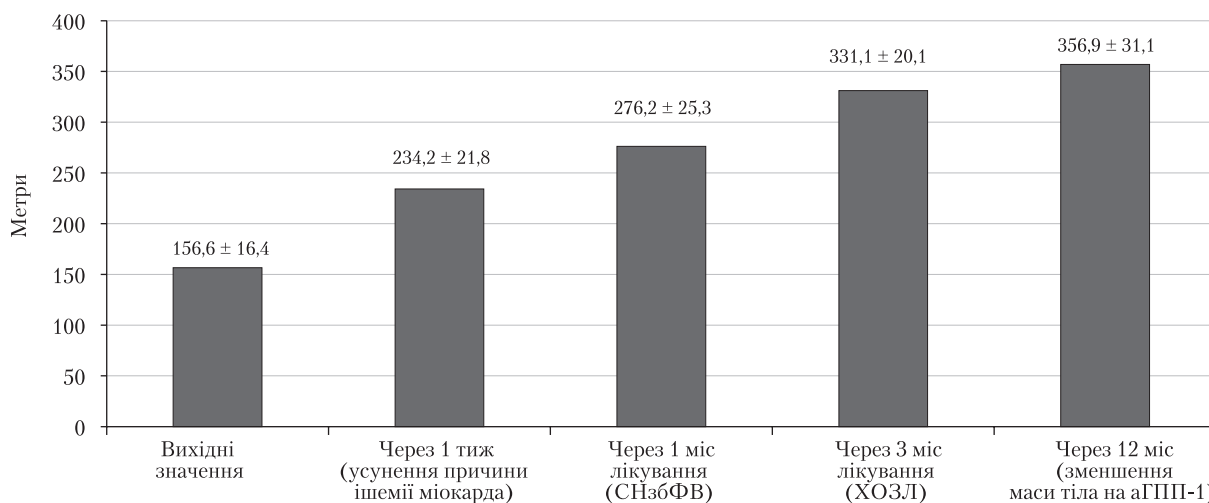


Рисунок. Динаміка середнього результату тесту із 6-хвилинною ходьбою

ня індексу резерву коронарного кровотоку, який у всіх випадках був  $< 2$ . Це вказувало на мікро-васкулярну стенокардію як причину ішемії серцевого м'яза. Цим хворим призначили нікорандил у дозі 10 мг двічі на добу тривало. Антигіпертензивна терапія була змінена на максимальну дозу  $\beta$ -блокаторів і блокаторів кальцієвих каналів.

Основним клінічним симптомом у всіх хворих була задишка, яка виникала при прогулянковому темпі ходьби в середньому через  $(32,6 \pm 1,1)$  м при стенозуючому атеросклерозі коронарних судин та через  $(68,2 \pm 2,4)$  м при мікроваскулярній стенокардії. Середній результат тесту із 6-хвилинною ходьбою на різних етапах лікування коморбідних станів наведено рисунок.

Упродовж терміну спостереження на тлі поступового поліпшення супутніх станів відбувало-

ся збільшення функціональної спроможності пацієнта. Середні результати тесту із 6-хвилинною ходьбою через 12 міс статистично значущо відрізнялися від вихідних показників та значень через 1 міс ( $(356,9 \pm 31,1)$ ,  $(156,6 \pm 16,5)$ ) та  $(234,2 \pm 21,8)$  м відповідно,  $p < 0,05$ ). При цьому зменшувалася задишка, яка через 12 міс спостереження виникала при прогулянковому темпі ходьби в середньому через  $(178,3 \pm 9,1)$  м.

## Висновки

Комплексний підхід до терапії пацієнтів із ЦД та задишкою при фізичному навантаженні з урахуванням можливої наявності ХОЗЛ, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та лікуванням відповідних станів дає змогу досягти максимального ефекту щодо збільшення функціональної можливості пацієнтів.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** дизайн дослідження, висновки – Г.Б. Маньковський; збір матеріалу – Г.Б. Маньковський, Є.Ю. Марушко, Я.Ю. Джунь; огляд літератури – Є.Ю. Марушко; статистична обробка результатів – Я.Ю. Джунь.

## Список літератури

- Bays HE, Taub PR, Epstein E, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol.* 2021 Jan 23;5:100149. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100149. PMID: 34327491; PMCID: PMC8315386.
- Coccia CB, Palkowski GH, Schweitzer B, Motsohi T, Ntusi NA. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *S Afr Med J.* 2016 Jan;106(1):32-6. PMID: 26933707. <https://scielo.org.za/pdf/samj/v106n1/13.pdf>.
- De Santi F, Zoppini G, Locatelli F, Finocchio E, Cappa V, Dauriz M, Verlato G. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC Pulm Med.* 2017 Jul 17;17(1):101. doi: 10.1186/s12890-017-0443-1. PMID: 28716044.
- Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019 Feb 25;15:1-15. PMID: 30489598; PMCID: PMC6760893.
- Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. Classification, Diagnosis, and Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med.* 2022 Aug 8;11(15):4610. doi: 10.3390/jcm11154610.
- Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018; 39(10): 840-849. doi: 10.1093/eurheartj/ehx721.
- Tjoe B, Barsky L, Wei J, Samuels B, Azarbal B, et al. Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(10):561-571. doi: 10.3949/ccjm.88a.20140.
- Yu Y, Yang W, Dai X, Yu L, Lan Z, Ding X, Zhang J. Microvascular Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Without Obstructive Coronary Stenosis and Its Association With Angina. *Korean J Radiol.* 2023 Nov;24(11):1081-1092. doi: 10.3348/kjr.2023.0297. PMID: 37899519.

Ye.Yu. Marushko, G.B. Mankovsky, Ya.Yu. Dzhun

GI «The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Pathophysiological Causes of Dyspnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus

Such a nonspecific complaint as breathlessness with minimal physical exertion can potentially be associated with both pulmonary pathology and heart failure, as well as ischemic heart disease. The latter variant is often observed in patients with diabetes mellitus, where due to diabetic neuropathy, the patient does not suffer from typical angina but has its equivalent in the form of dyspnea.

**Objective** – to study the prevalence of ischemic heart disease due to stenosing atherosclerosis of the coronary vessels and microvascular angina, as well as heart failure with preserved ejection fraction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods.** The study retrospectively included 62 patients with type 2 diabetes mellitus and COPD who complained of exertional dyspnea. Upon examination, 21.0 % of these patients were found to have and underwent percutaneous coronary intervention (PCI) for stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, 21.0 % were diagnosed with microvascular angina, and 62.9 % with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, and their therapy was accordingly modified. Thanks to this comprehensive approach, the mean results of the 6-minute walk test changed from an initial ( $156.6 \pm 16.5$ ) to ( $356.9 \pm 31.1$ ) m after 12 months of observation ( $p < 0.05$ ).

**Results and discussion.** Over the course of 12 months, diabetes compensation ( $HbA1c < 7.0$  %) was achieved in 55 (88.7 %) patients. Body mass index reduction to less than  $30 \text{ kg/m}^2$  during the observation period was recorded in 12 (85.7 %) of 14 obese patients. In 13 of 26 (41.9 %) patients with stress-echo confirmed myocardial ischemia but no significant lesions in coronary arteries according to CT coronary angiography, the coronary flow reserve index was less than 2. With comprehensive treatment of comorbid pathology, the mean 6-minute walk test results after 12 months significantly differed from the baseline and even from the 1-month values ( $356.9 \pm 31.1$ ) vs. ( $156.6 \pm 16.5$ ) and ( $234.2 \pm 21.8$ ) meters, respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** A comprehensive approach to patients with diabetes and exertional dyspnea, considering the possibility of having COPD, ischemic heart disease, and heart failure, and treating these conditions accordingly, allows achieving maximum effect in terms of increasing the functional capacity of patients.

**Keywords:** diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Джунь Яна Юріївна, мол. наук. співр., лікар-кардіолог  
<https://orcid.org/0000-0003-0343-5002>  
04050, м.Київ, вул. Юрія Ілленка, 24  
E-mail: ydzhun@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 03.07.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 26.08.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Патологіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:63-67. doi: 10.30978/TB2024-4-63.
- Marushko YeYu, Mankovsky GB, Dzhun YaYu. Pathophysiology Causes of Dyspnoea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:63-67.<http://doi.org/10.30978/TB2024-4-63>. Ukrainian.



V.V. Moroz, O.I. Kovalchuk, V.O. Motliakh, M.S. Babenko  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Features of Diagnosis and Treatment of Endometriosis-Associated Pneumothorax (Clinical Case)

We describe a clinical case of diagnosis and treatment of a patient of reproductive age with endometriosis-associated pneumothorax. The presented clinical case is quite rare and draws attention to the importance of creating clinical guidelines for the management of patients with endometriosis-associated pneumothorax, since in the described clinical case the diagnosis was not immediately established, which led to complications, and therefore the chosen treatment tactics were not effective enough, which led to relapse. In this case, a protocol for the treatment of patients with bullous emphysema was initially chosen, but in such cases it is necessary to verify/refute other causes of these conditions, in particular, the diagnosis of extragenital endometriosis in order to verify/refute such pathology. As a result of the surgical treatment, the pneumothorax was eliminated, and the quality of life improved, but periodic deterioration and relapses have occurred. Therefore, it indicates the need for an integrated approach to the diagnosis of pneumothorax with the establishment of its etiology, and in case of presence of extragenital endometriosis, the inclusion of a treatment protocol for this disease in the general treatment tactics. The clinical case confirms that in order to choose the most effective type of treatment, a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of such disease is necessary with the involvement of a wide range of specialists: thoracic surgeons, gynecologists, endocrinologists, pathologists. An important component of an integrated approach to the treatment of such patients is the need for further monitoring of the efficacy of endometriosis treatment, timely diagnosis of its possible spread or complications, as well as monitoring and preservation of the patient's reproductive function.

### Keywords

Thoracic endometriosis syndrome, pneumothorax, surgery, hormonal therapy, ultrasound diagnostics.

Endometriosis is defined as the presence of endometrioid tissue outside the uterus [30]. Since the clinical diagnosis requires visualization of endometriosis foci (most commonly by the means of laparoscopy and thoracoscopy) and pathological verification, its prevalence remains unclear, but according to some literature sources, it reaches 10 % among women of reproductive age [30]. According to other data presented by Shafir et al., this value varies from 2–11 % in women with no complaints to 5–21 % among those hospitalized with pelvic pain [22].

About 12 % of patients with endometriosis have its extragenital forms [17], and the most common localization of these foci apart from the abdominopelvic cavity is the thoracic cavity. The manifestations of endometriosis of this localization are integrated into the thoracic endometriosis syndrome (TES), which includes catamenial pneumothorax (CP), catamenial hemothorax (CHt), catamenial hemoptysis (CH) and pulmonary nodules, as well as some other less common manifestations [17]. Endometrioid structures are located in the pulmonary parenchyma (including bronchi), pleura, and

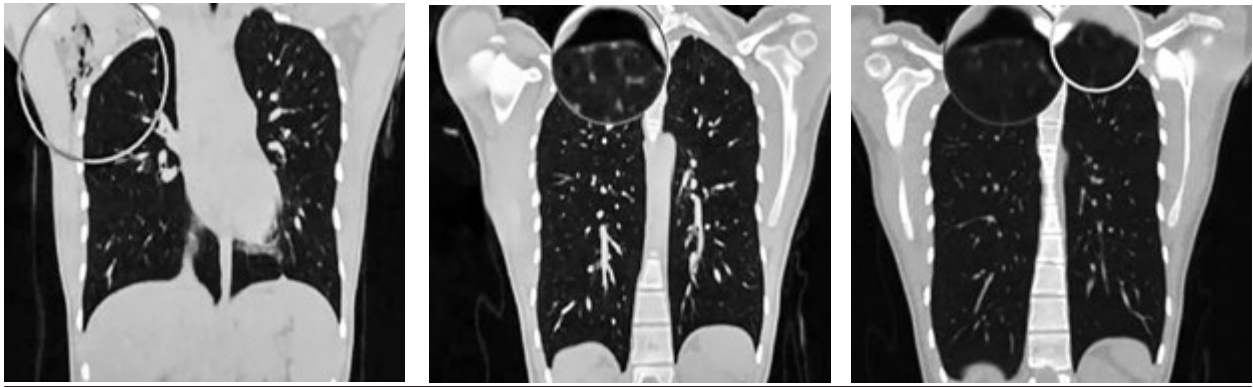


Figure. Chest CT scan (May 28, 2019)

diaphragm. Furthermore, it has also been proposed to include catamenial thoracic pain, diaphragmatic hernias, and pleural effusion into the TES [3]. TES is often associated with endometriosis of the urinary, reproductive, and digestive systems. In particular, 50–84 % of patients with TES have concomitant pelvic endometriosis [10].

The most common manifestation of the TES is the CP, accounting for 72–73 % of cases of this pathology [29]. In addition, some authors describe cases of non-catamenial pneumothorax associated with TES (occurring between menstruation periods and in women who no longer have menstruations) [21, 27], so instead of the CP, we will use the term endometriosis-associated pneumothorax (EAP) in this paper. In the structure of pneumothorax among women of reproductive age, the EAP accounts for 7,3 to 36,7 % of cases [6], and the growth of this value from 3–6 % to such numbers in recent years is believed to have been facilitated by a more differentiated approach to the diagnosis of this pathology [27].

Considering the relative rarity of the EAP and the lack of specialized international clinical guidelines for its management, difficulties with timely diagnosis and selection of the optimal treatment of this pathology often occur. In addition, a few cases of the EAP have been described, which can cause difficulties with the differential diagnosis of primary spontaneous pneumothorax and, as a result, delayed or inappropriate treatment [23, 26].

Thus, the objective of our work was to review the clinical case of the EAP, analyze the applied diagnostic and therapeutic tactics, evaluate their efficacy in this clinical case and suggest the diagnostic and therapeutic algorithm for cases of the suspected EAP.

### Clinical Case

*Patient V.*, 18 years old, female, on May 24, 2019, was hospitalized to a medical institution with complaints about pain in the right scapula, dry cough, subfebrile temperature and general weakness.

Anamnesis of the disease: she became ill acutely 2 days ago. General history (examination of organs and systems): day 4 of the menstrual cycle. The following instrumental examinations were performed: May 24, 2019 – chest radiography: right-sided pneumothorax.

On May 24, 2019, she underwent treatment: thoracoscopy on the right side of the chest, Bühlau drainage of the right pleural cavity (solitary bullae of the right lung were visualized during the surgical intervention).

On the third postoperative day, a follow-up chest radiography was performed. Conclusion: the lungs were decompressed, the sinuses were free and the diaphragm was clear. On the same day, magnetic resonance imaging of the abdominal cavity and pelvic organs (MRI of the abdomen and pelvis) was performed to detect endometrioid foci-no pathological changes detected.

May 28, 2019 – the patient was discharged from the hospital on the 4<sup>th</sup> day with improvement in her general condition and with a diagnosis: pulmonary bullous emphysema, complicated by right-sided pneumothorax. Recommendations: follow-up by a surgeon at the place of residence, monthly restriction of physical activity, use of analgesics in case of pain, breathing exercises, removal of the drainage suture in 7 days, a routine computed tomography (CT) of the pericardium without intravenous (IV) contrasting (for the differential diagnosis of the disease).

On May 28, 2019, a chest CT scan was performed without IV contrast (Figure).

Chest CT was performed without IV contrast. Description: irregularly shaped hypodense areas are visualized in the subcutaneous adipose tissue of the axillary region (green circle), which are in proximity to denser surrounding tissues. Free air is detected in the pleural cavity in the projection of the apex of the right lung (red circles), with complete collapse of the lung tissue. No signs of tension pneumothorax. No displacement of the mediastinum.

At the level of the lung apices (blue circle), solitary small thin-walled bullae are visualized with no signs of inflammatory changes in the surrounding tissues. No signs of pneumothorax or other complications. Conclusion: condition after drainage of the right pleural cavity regarding pneumothorax. Right-sided apical pneumothorax. Solitary small apical bullae of the left lung. Subcutaneous emphysema.

On April 14, 2020, patient was re-admitted to the hospital with complaints about dry cough, pain in the right scapula, subfebrile temperature. Upon hospitalization, the following tests were performed: complete blood count (CBC), blood biochemistry, urinalysis (UA), and electrocardiography (ECG) — all within normal ranges. A right-sided pneumothorax was diagnosed on the chest X-ray.

Considering the significant collapse of the right lung and the recurrence of pneumothorax on the right, on April 14, 2020, a surgical intervention was performed: right-sided thoracoscopy, Bühlau drainage of the right pleural cavity. The next day, patient underwent a full-scale surgery: video-assisted thoracic surgery without intubation (NIVATS), atypical resection of S1, S3 lung segments, mechanical pleurodesis, Bühlau drainage of the right pleural cavity.

On April 17, 2020, a follow-up chest X-ray was performed. Conclusion: condition after right-sided pneumothorax, atypical resection of S1, S3 lung segments. Right pleural cavity drained, left-sided apical pneumothorax. The next day, repeated follow-up chest X-ray was performed — positive dynamics in the left pleural cavity was observed in comparison to previous examinations. On April 20, 2020, an ultrasound examination of the pleural cavities was performed, during which no fluid in pleural cavities was detected.

On April 21, 2020, the patient was discharged from the hospital on day 6 with the following diagnosis: pulmonary bullous emphysema, right-sided recurrent pneumothorax, left-sided pneumothorax. The patient was provided with recommendations.

On June 02, 2020, patient was re-admitted to the hospital with complaints about worsening of the general status, pain in the left scapula, dry cough, shortness of breath, subfebrile temperature. General anamnesis: day 3 of the menstrual cycle. Upon hospitalization, the following laboratory and instrumental studies were performed: CBC, blood biochemistry, UA — all within normal ranges, ECG — sinus rhythm, bradycardia (heart rate 49 BPM). Left-sided pneumothorax was visualized on the chest X-ray.

Since the patient was diagnosed with a recurrence of left-sided pneumothorax, on June 03, 2020, a surgical intervention was performed: NIVATS on the left, atypical resection of S1 segment, mechanical pleurodesis, Bühlau drainage of the left pleural

cavity. During the surgical intervention, the fenestration of the central tendon of the diaphragm was visualized and tissue samples were taken for further pathological examination — fragments of lung tissue (sample A) and a fragment of diaphragm tissue (sample B). Pathohistological conclusion of the above-mentioned specimens: A. The material contains fragments of lung tissue with the presence of alveoli with disrupted walls and the formation of large cavities, which corresponds to emphysema. A large number of capillaries are present in the interalveolar septa; B. The material shows a fragment of soft tissue covered with mesothelium with signs of hyperplasia. There are no signs of endometriosis within the material provided. Diagnosis: A. Pulmonary emphysema, B. Mesothelial hyperplasia. Recommendations: immunohistochemical examination is recommended to verify the diagnosis.

On June 09, 2020, patient was discharged from the hospital with an improvement in her general status on day 8 with a clinical diagnosis: pulmonary bullous emphysema, left-sided recurrent pneumothorax. At discharge, general surgical recommendations were provided. Moreover, considering the detected focus of extragenital endometriosis, a routine consultation with a gynecologist-endocrinologist was recommended.

July 22, 2020 — immunohistochemical examination (day 9 of the menstrual cycle). Conclusion: moderate positive cytoplasmic expression of CD10, reduced quantity of estrogen receptors.

On August 27, 2020, patient consulted a gynecologist-endocrinologist. The patient complained about profuse and painful menstruation. The duration of menstrual cycles is 29–30 days, the duration of menstruation is 5 days on average. Upon the specialist's recommendation, the following laboratory and instrumental studies were performed: vitamin D (25-hydroxycalciferol) levels — 104 nmol/L, progesterone (day 17 of the menstrual cycle) — 1,85 ng/mL, estradiol (day 5 of the menstrual cycle) — 33 pg/mL, transabdominal pelvic ultrasound — uterus, right and left ovaries — all within normal ranges. Conclusion: ultrasound signs of menstruation. Recommendations: follow-up pelvic ultrasound in 6 months, dydrogesterone 10 mg, 1 tablet once a day from the 5<sup>th</sup> to the 25<sup>th</sup> day of the menstrual cycle during the next 5 menstrual cycles.

On April 18, 2023, patient re-visited a gynecologist-endocrinologist with complaints about irregular menstrual cycles, profuse and painful menstruation, and the presence of bloody discharge after menstruation. A gynecological examination and transvaginal pelvic ultrasound were performed: the uterus was intact, the right ovary had follicles of 4–7 mm in diameter and foci of endometriosis up

to 11 mm in diameter, the left ovary was intact. Conclusion: ultrasound signs of the first phase of the menstrual cycle and focal endometriosis in the right ovary. Diagnosis: genital focal (focus in the right ovary) endometriosis and extragenital focal (focus in the lungs) endometriosis. It was recommended to proceed with the prescribed therapy and to undergo a follow-up pelvic ultrasound in 6 months.

October 10, 2023 — patient re-visited the gynecologist-endocrinologist with the same complaints. A gynecological examination and transvaginal pelvic ultrasound were performed: the uterus was intact, right ovary — antral follicles up to 8 mm in diameter, inclusions with «frosted glass» type of content of 13 mm in diameter, left ovary was intact. Conclusion: ultrasound signs of focal endometriosis of the right ovary and the second phase of the menstrual cycle. Clinical diagnosis: genital focal (focus in the right ovary) and extragenital focal (focus in the lungs) endometriosis. Recommendations: dienogest 2 mg, 1 tablet once a day for 6 months, a routine breast ultrasound on days 4–10 of the menstrual cycle, thyroid ultrasound.

The patient continues treatment under the guidance of a gynecologist in compliance with all recommendations. To date, no new episodes of deterioration have been reported.

## Discussion

There are several theories regarding etiology and pathogenesis of the TES [17]. According to the theory of retrograde menstruation, endometrial cells move retrogradely through the fallopian tubes into the abdominal cavity, where they can implant into the peritoneum. Once in the right subdiaphragmatic area (they do not stay in the left one due to the specificity of peritoneal fluid circulation), cells implant in the diaphragm and undergo transperitoneal-transdiaphragmatic migration into the pleural cavity through the congenital or acquired fenestrae of the diaphragm. Based on the theory of cellular metaplasia, endometriosis occurs as a result of metaplasia of pleural and peritoneal mesothelium into stroma and glands of the endometrium, in particular, under the influence of estrogen [11, 17]. Lymphatic and hematogenous dissemination of endometrial cells may also occur, usually to lung parenchyma and bronchi.

The pathogenesis of the EAP is also not fully understood, so there are several theories regarding it [20]. These include spontaneous rupture of subpleural blebs, peeling of endometrial inclusions from the visceral pleura with subsequent air leak from the lungs, and air passage into the pleural cavity from the genital tract through congenital or acquired (including those formed due to the peeling of endometrial inclusions) diaphragmatic fenestrae.

Prostaglandin F<sub>2α</sub>, plasma concentration of which is elevated during menstruation, is a powerful bronchoconstrictor and vasoconstrictor, and therefore can cause rupture of the alveoli of preformed subpleural blebs and bullae provoking clinical signs of the EAP [17, 20].

The manifestations and nature of the localization of endometrial foci in the pleural cavity of this patient suggest a combination of several mechanisms of pathogenesis of the TES and the EAP in our case.

The average age of women at the time of onset of symptoms of the TES is (35.0 ± 0.6) years, with a range from 15 to 54 years, while the highest prevalence of pelvic endometriosis is observed at the age of 24–29 years [2]. The age of this patient at the time of onset of the EAP was 18 years, which is not typical.

The EAP manifestations usually occur between 24 hours before and 72 hours after the onset of menstruation [26], but some authors also report about onset of the EAP symptoms 72 hours prior to menstruation [16] and even up to 7 days after the beginning of menstruation [15]. In case of our patient, symptoms occurred generally on days 3–4 of the menstrual cycle.

The vast majority of the EAP cases are localized in the right side of the chest, which is explained by the features of the pathogenesis described above [28], and this trait of the EAP is traced in our clinical case.

Symptoms of the EAP include cough, chest pain, and shortness of breath. About 25 % of women with the EAP have a history of chest or scapular pain during menstruation, and about half have a history of obstetric and gynecological interventions [26]. Thus, the manifestations of the EAP in this patient were quite typical.

In our clinical case, there is also an association of extragenital and pelvic (right ovarian endometriosis) endometriosis, which occurs in about half of the TES cases [10].

Despite their low specificity, the most sensitive diagnostic procedures for visualizing pneumothorax are chest X-ray and chest CT, while MRI is more sensitive for detecting foci of thoracic endometriosis [17]. Mediastinal displacement, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, «frosted glass» type of inclusions, bronchial wall thickening, bullae and thin-walled cavities in lung parenchyma, and areas of subcutaneous emphysema can be visualized [12]. Chest X-ray can also be used for differential diagnosis with other diseases (e.g., pleuritis). Either way, chest CT is able to detect diaphragmatic endometrial implants, as well as identify single or multiple pulmonary nodules [17]. In case of our patient, the chest CT revealed the presence of bullous pulmonary emphysema and other signs of spontaneous

pneumothorax, i.e. it provided important information for differential diagnosis.

Bronchoscopy and cytology also play a role in the diagnosis of the TES, but only in cases of bronchopulmonary forms, which are quite rare to occur [5].

Videothoracoscopy as the gold standard for the diagnosis of the TES allows detecting diaphragmatic fenestrations (in case of this patient, during surgery, the fenestration of the central tendon of the diaphragm was visualized), endometriosis of the visceral pleura, bullae, blebs, scars, and perform biopsy (in our case, lung tissue fragments and a fragment of diaphragmatic tissue were taken) for further pathohistological examination [19]. In the absence of contraindications, NIVATS is preferred because of a shorter rehabilitation period, reduced pain, and improved quality of life in patients compared to those who underwent surgical treatment in the form of lateral thoracotomy and VATS [18].

It is important to use immunohistochemical examination of implants for further verification of endometriosis [9, 21, 25]. In case of this patient, this study allowed us to confirm the presence of an extragenital form of endometriosis. In case of suspected endometriosis, it may be useful to use pelvic ultrasound, which allows detecting genital forms of endometriosis [30]. In our case, the data of pelvic ultrasound was one of the most crucial for verifying the diagnosis, since the study revealed focal endometriosis of the right ovary.

The EAP with moderate symptoms is usually treated with simple bed rest and thoracentesis or pleural drainage to relieve symptoms [6]. Hormonal therapy is used in the form of combined oral contraceptives (COCs), progestins, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists [24].

Most surgical interventions are performed using thoracoscopy, and pleurodesis is recommended to reduce recurrence rates. Blebectomy or apical sphenoidal pleurectomy is also performed, as well as different types of diaphragmatic interventions, diaphragm suturing and resection. The rarest types of surgical interventions include non-defined wedge resection and middle lobe resection. Surgical intervention for the EAP is usually performed when conservative treatment fails or in case of multiple recurrences of pneumothorax [6, 8, 16]. Recurrence rates can be as high as 30 % when surgery alone is implemented [13]. Since conservative treatment in this case was not performed at the onset of the disease, multiple recurrences of pneumothorax were considered as an indication for surgical intervention.

In our case, Bühlau drainage of the pleural cavity was performed, and in cases of recurrence — NIVATS with mechanical pleurodesis was used.

The combined surgical and therapeutic tactics for the treatment of EAP proved to be effective, since after performing the necessary surgical interventions and further implementation of the recommendations of the gynecologist-endocrinologist, the patient has not had any episodes of deterioration for more than a year. The effectiveness of this technique is also confirmed in numerous articles [1, 2, 4, 6–8, 14, 16, 17, 19, 24, 27, 28].

## Conclusions

The following patients with spontaneous pneumothorax aged ( $35.0 \pm 0.6$ ) years with a range of 15–54 years should be given special attention based on the case report and literature review.

Onset of clinical symptoms of the EAP mainly correlates with the beginning of the menstrual cycle, although it can occur 3 days before and 7 days after menstruation.

Diagnosis of EAP requires a comprehensive collection of the patient's medical history, including gynecological history, followed by a mandatory consultation with a gynecologist and additional examination to the required extent (transvaginal pelvic ultrasound) to establish or refute the presence of endometriosis.

During videothoroscopic interventions, it is necessary to conduct a thorough examination of the pleural cavity for possible foci of extragenital endometriosis, and, if present, perform their pathological examination, if necessary — also the immunohistochemical examination.

The combination of surgical techniques (NIVATS and pleurodesis) with hormonal therapy proved to be effective.

Assessment of diagnostic and therapeutic tactics for spontaneous pneumothorax in women should take into account patient's age, gynecological history at the time of hospitalization and should include further comprehensive multidisciplinary approach to confirm or refute the presence of endometriosis as a cause of pneumothorax, and to select the combined surgical and therapeutic treatment strategy.

It is important to initiate the development of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the EAP caused by extragenital endometriosis for the appropriate management of such patients, which will improve treatment outcomes and reduce the cost of diagnostic and treatment procedures.

### No conflict of interest.

**Author contributions:** research concept and design — V.V. Moroz, O.I. Kovalchuk, V.O. Motliakh, M.S. Babenko; collection of material — V.O. Motliakh; data analysis — V.V. Moroz, O.I. Kovalchuk, M.S. Babenko; writing the text and statistical data processing — V.O. Motliakh, M.S. Babenko; editing of the text — V.V. Moroz, O.I. Kovalchuk.

## References

- Alifano M, Roth T, Broët SC, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest*. 2003 Sep;124(3):1004-8. doi: 10.1378/chest.124.3.1004.
- Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):761-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.044.
- Bobbio A, Canny E, Mansuet Lupo A, et al. Thoracic endometriosis syndrome other than pneumothorax: clinical and pathological findings. *Ann Thorac Surg*. 2017 Dec;104(6):1865-71. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.049.
- Ciriaco P, Muriana P, Carretta A, Ottolina J, Candiani M, Negri G. Catamenial pneumothorax as the first expression of thoracic endometriosis syndrome and pelvic endometriosis. *J Clin Med*. 2022 Feb 23;11(5):1200. doi: 10.3390/jcm11051200.
- Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, et al. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:118-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.021.
- Gil Y, Tulandi T. Diagnosis and treatment of catamenial pneumothorax: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Jan;27(1):48-53. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.005.
- Härkki P, Jokinen JJ, Salo JA, Sihvo E. Menstruation-related spontaneous pneumothorax and diaphragmatic endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Sep;89(9):1192-6. doi: 10.3109/00016349.2010.493194.
- Islas Z, Carroway W, Velotta JB. Surgical management of extensive diaphragmatic and pleural thoracic endometriosis: a case report. *Video-Assisted Thoracic Surgery*. 2024;9:33. AME Publishing Company. doi: 10.21037/vats-23-69.
- Istrate-Ofițeru AM, Mogoantă CA, Zorilă GL, et al. Clinical characteristics and local histopathological modulators of endometriosis and its progression. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 1;25(3):1789. doi: 10.3390/ijms25031789.
- Korom S, Canyurt H, Missbach A, et al. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Oct;128(4):502-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.039.
- Laganà AS, Naem A. The pathogenesis of endometriosis: Are endometrial stem/progenitor cells involved? *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. Springer International Publishing; 2022. P. 193-216. doi: 10.1007/978-3-030-90111-0\_9.
- Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, et al. Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest*. 2014 Feb;145(2):354-60. doi: 10.1378/chest.13-1284.
- MacDuff A, Arnold A, Harvey J; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii18-31. doi: 10.1136/thx.2010.136986.
- Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, et al. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Radiol Case Rep*. 2017 Oct 13;13(1):81-5. doi: 10.1016/j.radcr.2017.09.003.
- Marjański T, Sowa K, Czaplą A, Rzyman W. Catamenial pneumothorax – a review of the literature. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016 Jun;13(2):117-21. doi: 10.5114/kitp.2016.61044.
- Miedziarek C, Kasprzyk M. Catamenial pneumothorax – are there benefits of cooperation between the surgeon and the gynaecologist? *Prz Menopauzalny*. 2022 Mar;21(1):69-72. doi: 10.5114/pm.2022.113776.
- Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, et al. Thoracic endometriosis syndrome: a review of diagnosis and management. *JLS*. 2019 Jul-Sep;23(3):e2019.00029. doi: 10.4293/JLS.2019.00029.
- Pathonsamit C, Tantraworasin A, Poopipatpab S, Laohathai S. Perioperative outcomes of non-intubated versus intubated video-assisted thoracoscopic surgery in different thoracic procedures: a propensity score-matched analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 May 19;22(1):154. doi: 10.1186/s12871-022-01667-9.
- Pratomo IP, Putra MA, Bangun LG, et al. Video-assisted surgical diagnosis and pleural adhesion management in catamenial pneumothorax: A case and literature review. *Respirol Case Rep*. 2023 Mar 22;11(4):e01123. doi: 10.1002/rcr2.1123.
- Qavi A, Basak P, Jesmajian S. Thoracic endometriosis syndrome presenting as recurrent catamenial pneumothorax. *Chest*. 2019;156(4):1428. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.1272.
- Scarnecchia E, Inzirillo F, Declich P, Della Pona C. Thoracic endometriosis-related non-catamenial pneumothorax with peculiar histological findings. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Sep;68(9):1040-2. doi: 10.1007/s11748-019-01184-6.
- Shafir AL, Farland IV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
- Shrestha B, Shrestha S, Peters P, Ura M, Windsor M, Naidoo R. Catamenial pneumothorax, a commonly misdiagnosed thoracic condition: multicentre experience and audit of a small case series with review of the literature. *Heart Lung Circ*. 2019 Jun;28(6):850-7. doi: 10.1016/j.hlc.2019.01.012.
- Tsuboshima K, Kurihara M, Okumura G, et al. Postoperative hormonal therapies reduce the recurrence of thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Oct 4;64(4):ezad331. doi: 10.1093/ejcts/ezad331. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Nov 1;64(5):ezad393. doi: 10.1093/ejcts/ezad393.
- Tummers FHMP, de Koning R, Bazelmans MK, et al. Immunohistochemical evaluation of potential biomarkers for targeted intraoperative fluorescence imaging in endometriosis: towards optimizing surgical treatment. *Reprod Sci*. 2024 Oct 7. doi: 10.1007/s43032-024-01715-4.
- Velagapudi RK, Egan JP. Thoracic endometriosis: a clinical review and update of current and evolving diagnostic and therapeutic techniques. *Curr Pulmonol Rep*. 2021;10:22-9. doi: 10.1007/s13665-021-00269-z.
- Visouli AN, Darwiche K, Mpakas A, et al. Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2012 Nov;4 (Suppl 1):17-31. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.s006.
- Visouli AN, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I, et al. Catamenial pneumothorax. *J Thorac Dis*. 2014 Oct;6(Suppl 4):S448-60. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.49.
- Wang P, Meng Z, Li Y, Xu Z. Endometriosis-related pleural effusion: a case report and a PRISMA-compliant systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 30;8:631048. doi: 10.3389/fmed.2021.631048.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764.

В.В. Мороз, О.І. Ковальчук, В.О. Мотлях, М.С. Бабенко  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Особливості діагностики та лікування ендометріоз-асоційованого пневмотораксу (клінічний випадок)

Нами описаний клінічний випадок проведених діагностики та лікування пацієнтки репродуктивного віку з ендометріоз-асоційованим пневмотораксом. Презентований клінічний випадок є досить рідкісним та звертає увагу на необхідність створення алгоритму ведення пацієнтів з ендометріоз-асоційованим пневмотораксом, оскільки в описаному клінічному випадку не одразу був встановлений діагноз, через який виникли ускладнення, а тому обрана тактика лікування не була достатньо ефективною, що призвело до рецидиву. В цьому випадку на початку було обрано протокол лікування пацієнтів, які мають бульозну емфізему легень, проте в таких випадках необхідним є встановлення інших причин цих станів, зокрема діагностика екстрагенітальної форми ендометріозу з метою верифікації/спростування такого діагнозу. Внаслідок проведеного оперативного лікування було ліквідовано пневмоторакс, спостерігалось покращення якості життя, проте періодичні погіршення стану та рецидиви вказують на необхідність комплексного підходу до діагностики пневмотораксу зі встановленням причини його виникнення та, за умови встановлення наявності екстрагенітального ендометріозу, включення протоколу лікування цього захворювання до загальної тактики лікування. Клінічний випадок підтверджує, що з метою вибору найбільш ефективного виду лікування необхідним є мультидисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні таких захворювань із залученням широкого кола спеціалістів: торакальних хірургів, гінекологів, ендокринологів, патоморфологів. Важливим компонентом комплексного підходу до лікування таких пацієнтів є необхідність подальшого контролю ефективності лікування ендометріозу, вчасна діагностика його можливого поширення чи виникнення ускладнень, а також контроль та збереження репродуктивної функції пацієнтки.

**Ключові слова:** синдром торакального ендометріозу, пневмоторакс, хірургія, гормональна терапія, ультразвукова діагностика.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Мороз Владислав Владиславович, к мед. н., доц. кафедри хірургії № 1  
<https://orcid.org/0000-0003-3409-4239>  
03179, м. Київ, вул. Прилужна, 10  
E-mail: morozvladyslav2@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 27.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 04.11.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Moroz VV, Kovalchuk OI, Motliakh VO, Babenko MS. Features of Diagnosis and Treatment of Endometriosis-Associated Pneumothorax (Clinical Case). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:68-74. doi: 10.30978/TB2024-4-68.
- Moroz VV, Kovalchuk OI, Motliakh VO, Babenko MS. Features of Diagnosis and Treatment of Endometriosis-Associated Pneumothorax (Clinical Case). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:68-74. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-68>.



Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana  
Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia

# Factors Influencing the Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence in HIV/AIDS Patients

Provision of antiretroviral therapy dramatically decreases the mortality and morbidity of people with HIV/AIDS. Antiretroviral therapy is reduced the rate of HIV transmission in the community, morbidity and mortality associated with HIV. Patients with HIV need antiretroviral therapy (ARV) to reduce the amount of virus in the body so that it does not enter the AIDS stage. However, individuals with AIDS need ARV to prevent opportunistic infections. ARVs need to be taken for life so it requires patient adherence in taking ARVs. ARV therapy adherence is an important key in preventing resistance and improving the quality of life for individuals with HIV/AIDS. It can improve the quality of life, restore and maintain the immune function by suppressing viral replication maximally and continuously. This study used a literature review method to search for articles related to antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients. Articles were obtained from databases such as ProQuest, PubMed, and Google Scholar. Some studies revealed that antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients is influenced by some factors that are different for each patient. Based on the articles that have been reviewed, it can be concluded that factors influencing antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients are education, knowledge, age, gender, occupation, and income, length of time in the ARV program, side effects, psychological factors, and the availability of health facilities.

## Keywords

Adherence, patients with HIV/AIDS, antiretroviral therapy.

**H**uman Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/AIDS) is a quite worrying health problem worldwide including in Indonesia [24]. HIV is a virus causing AIDS, while AIDS is a condition in which a person's immune system decreases and is susceptible to opportunistic diseases [22]. HIV is a global health problem [47]. UNAIDS data show 1.5 million new cases of HIV infection in 2020 [45]. Ministry of Health data for the third quarter of 2021 show that from July to September 2021, there was a total of 6,117 people with HIV/AIDS in Indonesia and 5,558 people had taken ARV treatment [21]. Most people living with HIV (PLHIV) cases were found in Central Java Province with 131,245 people [31]. The latest Ministry of Health data indicate that the number of PLHIV found in January – March 2022

reached 10,525 people out of 941,973 people who were tested for HIV, and a total of 8,784 people (83.4 %) received antiretroviral (ARV) treatment [20]. The third highest HIV case finding in Central Java in 2021 is Kebumen District with 130 cases [10]. Meanwhile, for the case finding of AIDS cases, Kebumen District also has the highest number of cases with 47 cases [10]. The high cases of HIV/AIDS in Kebumen District are due to sexual deviance [9]. Anwar et al (2018) revealed that HIV/AIDS patients were dominated by men (74.19 %) aged 30–39 years (40.32 %) with an adherence rate of 75 % [43].

The management of HIV infection is with ARV therapy to reduce the rate of HIV transmission, reduce mortality, morbidity, improve the quality of life of HIV/AIDS patients, restore and maintain immunity, and optimally and continuously suppress

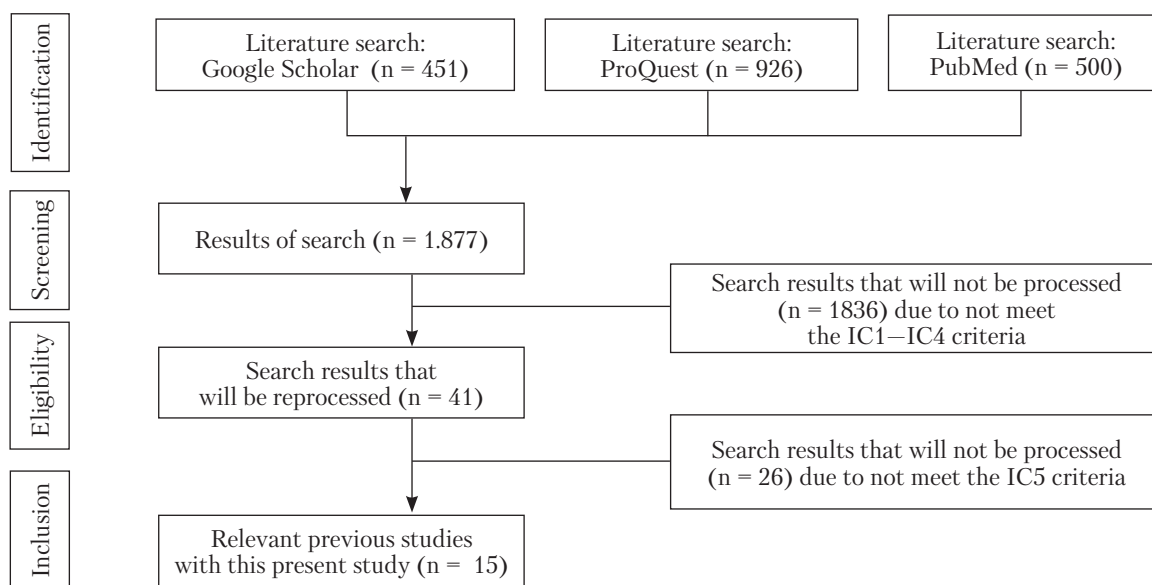


Figure. Prisma Diagram

the multiplication of the virus [41]. Individuals infected with HIV need ARVs to reduce the total amount of virus in the body so they don't enter the AIDS stage, while individuals with AIDS need ARVs to prevent opportunistic infections [34]. ARVs need to be taken for life so ARV therapy adherence is needed [34].

ARV adherence levels are an important key in preventing resistance and improving the quality of life for people with HIV/AIDS [15]. ARV adherence of 90–95 % can reduce the amount of virus in the blood by 85 % [41]. The ARV drugs must be taken 60 times in 1 month [15]. Thus, HIV/AIDS should not forget to take medication more than 3 times [38]. The medication adherence can be seen from the timeliness of taking the medication and taking the drug [8]. Non-adherence in ARV therapy causes drug resistance effects so that the drugs do not work or fail [36]. Factors influencing the non-adherence of HIV/AIDS patients in taking ARV drugs are age, gender, education, fear of side effects, economic problems, access to services, lack of knowledge about the disease, family support, and medical personnel [33]. Other factors are the patient feeling that the disease will not be cured, the presence of anxiety or depression, communication between health workers and patients not going well, alcohol consumption, drug abuse, and others [48].

**Objective** – to determine what factors influence the implementation of compliance with ARVs.

## Methods

This study used a literature review method to collect data related to HIV/AIDS patient adher-

ence factors from some journals and other literature. Data sources are in the form of articles or papers related to HIV/AIDS patient adherence taken from both national and international databases such as PubMed, ProQuest, and Google Scholar. The search used keywords such as «adherence factors», «HIV/AIDS patients OR People Living with HIV/AIDS», and «antiretroviral therapy OR ARV». The writing of the keywords was based on an advanced search with the addition of AND/OR notation. The article search was carried out according to keywords and found a total of 1,877 articles consisting of 451 articles from Google scholar, 926 articles from ProQuest, and 500 articles from PubMed. The articles found were then specified according to the inclusion criteria and exclusion criteria, namely IC1: published on journals, IC2: published around 2018–2023, IC3: quantitative research method, and IC4: non-duplicate journals and published showed on Google Scholar, PubMed and Pro-Quest. After matching IC1–IC4, the researcher obtained 41 articles. Then IC5 was selected based on the compatibility of the article titles and abstracts with the aim of this present study namely containing «adherence factor», «HIV/AIDS patients», and «antiretroviral therapy» and only 15 journals were selected for further analysis. The article identification process can be seen in Figure.

## Results

This study included 15 articles for further review. A summary of the result of articles reviewed is presented in Table.

Table. Results of Analysis

No.	Author	Title	Method	Sample	Results
1.	Wiwit Fitria Rahmadani, Giat Purwoatmodjo, Tanjung Anitaari Indah Kusumaningrum	Factors influencing antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients at Puskesmas Manahan Surakarta	An analytic observational study with a cross-sectional design	The sample is 64 people	The results showed that education ( $p = 0.574$ ) and knowledge ( $p = 0.387$ ) did not have significant effects on ARV therapy adherence. However, family support ( $p = 0.022$ ) and support from health workers have effects on ARV therapy adherence ( $p = 0.000$ )
2.	Yeni Kartika Sari, Thatit Nurmawati, Aprilia Putri Hidayat	Analysis of factors affecting antiretroviral therapy (ARV) adherence in HIV/AIDS patients	An analytic observational study with a cross-sectional design	It involved 30 people	The results showed that family support, age, education level, income, and duration of following the ARV program have a relationship with ARV therapy adherence. However, gender has no relationship with ARV therapy adherence
3.	Dalfian Adnan TH, Ahmad Kheru, Dede Marwan Maulana	Relationship between family support and patient education level on antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients at Dr. Drajat Prawiranegara Hospital, Serang Banten	An analytic quantitative study with a cross-sectional design	It involved 75 respondents	A total of 7 people (17.9 %) living with HIV/AIDS who received family support do not comply with the ARV therapy, but 18 people (50.0 %) living with HIV/AIDS who do not receive family support do not comply with ARV therapy. 32 people living with HIV/AIDS who received family support comply with the ARV therapy (82.1 %) and 18 people (50.0 %) living with HIV/AIDS who do not receive family support do not comply with ARV therapy. 21 people (44.7 %) people with HIV/AIDS with low education do not comply with ARV therapy. 4 people living with HIV/AIDS with higher education do not comply with ARV therapy. 26 people living with HIV/AIDS with low education comply with ARV therapy (55.3 %) and 24 people (85.7 %) living with HIV/AIDS with higher education comply with ARV therapy
4.	Konstantina Pariaribo, et al.	Risk factors influencing antiretroviral therapy (ARV) adherence in HIV/AIDS patients at Abepura Jayapura Hospital	An analytic observational study with a cross-sectional design	It involved 86 respondents consisting of 43 respondents were cases and 43 respondents were control	The results showed three risk factors affecting ARV therapy adherence in HIV/AIDS patients are employment ( $p = 0.005$ ; OR = 4.472; 95 % CI 1.633–12.245), unable to access central health services ( $p = 0.008$ ; OR = 3.675; 95 % CI 1.476–9.146), and lack of family support ( $p = 0.013$ ; OR = 3.606; 95 % CI 1.398–9.146)
5.	Valentina Meta Srikartika, Difa Intannia, Restu Aulia	Factors influencing outpatient adherence of HIV/AIDS patients in antiretroviral therapy (ARV) at Dr. H. Moch. Ansari Saleh Hospital, Banjarmasin	An observational study with across-sectional design	It involved 62 HIV/AIDS outpatients	The results showed that respondents who have a high compliance score access to services were 32 (51.6 %). Besides, 34 respondents (54.8 %) have high confidence; 45 (72.6 %) participants have high social support; and 33 (53.2 %) participants do not experience side effects. The highest reason for patients forgetting to take their medication is that feeling their condition is fine, namely 14 (46.6 %) respondents. There is a significant correlation between adherence and drug side effects ( $p = 0.002$ , $r = -0.326$ )
6.	Yuyun Haryadi, Sumarni, Moh Projo Angkasa	Type of occupation and level of education affecting antiretroviral therapy (ARV) adherence in HIV/AIDS patients	An analytic correlational study with a cross-sectional design	It involved 55 respondents	The Fisher's Exact Test test showed that the level of education obtained a p-value of $0.041 < \alpha = 0.05$ and the type of work obtained a p-value of $0.014 < \alpha = 0.05$ . Thus, it indicates that there is a significant relationship between the type of work and level of education in ARV medication therapy adherence at the VCT clinic at Batang Hospital. The respondents were dominated by junior high school graduates (43.6 %), private employees (56.4 %), comply with ARV therapy (60 %)
7.	Aregash Hassen, Yasmin Muhammad	Antiretroviral therapy (ARV) adherence level and associated factors among HIV/AIDS patients in Jimma Zone Government Health Facilities, ART Clinics, South-west Ethiopia	A cross-sectional study	It involved 352 people living with HIV/AIDS (190 women and 162 men) aged 15–62 years	259 (73.6 %) participants comply with the ARV therapy ( $\geq 95$ %) and 93 (26.4 %) patients do not comply with the ARV therapy ( $< 95$ %) during the last seven days before the interview. The main causes for missing prescribed ARV drugs are busy (78.5 %), too many pills (71 %), feeling depressed (68.8 %), reminding of being infected with HIV (66.7 %), not wanting to see other people (62.4 %), and feel asleep (60.2 %). The final models showed that knowledge of HIV/AIDS, and access to a trusted pharmacy, educational status, use of additional drugs, are significantly associated with ARV therapy adherence

No.	Author	Title	Method	Sample	Results
8.	Ririen Hardani, et al.	Analysis of factors influencing antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients	An analytic study with cross-sectional design	It involved 92 respondents	This study involved 92 patients and the result showed that 20 patients have low adherence levels; 15 participants have moderate adherence levels; and 57 participants have high adherence levels. The factors influencing ARV therapy adherence are knowledge with a significant value of ( $p = 0.001$ ), counseling with a significant value of ( $p = 0.000$ ), and the availability of health facilities and facilities with a significant value of ( $p = 0.002$ )
9.	Jusriana, Fatmah Afrianty Gobel, Arman	Factors associated with antiretroviral therapy adherence in people with HIV at Peduli Kelompok Dukungan Sebaya Foundations in Makassar City	A quantitative study with a cross-sectional design	It involved 43 respondents	The result of the study showed that there was a relationship between the level of knowledge and ARV therapy adherence with a p-value of = 0.031 ( $< 0.05$ ). There is a relationship between family support and ARV therapy adherence with a p-value of = 0.024 ( $< 0.05$ ). There is a relationship between peer group support and ARV therapy adherence with a p-value of = 0.03 ( $< 0.05$ ). There is a relationship between drug side effects and ARV therapy adherence with a p-value of = 0.003 ( $< 0.05$ )
10.	Satriya Pandu Prabowo	Factors influencing antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients at UPT Puskesmas Manahan Surakarta in 2020	A non-experimental study with a cross-sectional design	It involved 70 patients	The results of the study showed that 82.9 % of the patients were adherent and 17.1 % of the patients were non-adherent. Factors influencing the level of patient adherence to antiretroviral treatment are individual factors (smoking habits, and marital status) and social factors (the support of other people). The factors that do not affect the level of adherence are age, gender, education level, drinking habits, length of therapy, occupation, income, health service factors (distance, access, and sources of cost) and side effects factors
11.	Emmanuel Kumah	Assessing the rate of antiretroviral therapy (ARV) adherence among people living with HIV/AIDS in the Atwima Nwabiagya Municipal – Ashanti Region	A cross-sectional study	It involved 450 people living with HIV/AIDS (n = 323 women (71.8 %) and 127 men (28.2))	Out of 450 respondents, 215 (47.8 %) reported 95 % adherence. The average adherence level is 91.3 %. Besides, those taking a single dose of ARVs (137; 30.4 %) are more comfortable than those taking multiple doses (313; 69.6 %). Discomfort with ARV regimens, social stigma, financial restrictions, forgetting to take medication, lack of family support, and side effects of antiretroviral therapy become the main barriers to adherence to taking this therapy. The adherence is low. Non-adherence is associated with medical and behavioral factors, such as stopping ARVs or experiencing ARV discomfort. Atwima Nwabiagya Municipal's adherence to antiretroviral therapy is low
12.	Nirmala Aryal, et al.	Factors associated with adherence to antiretroviral therapy (ARV) among people living with HIV & AIDS	A cross-sectional study	A total of 195 PLWHA aged over 18 years and undergoing ARV therapy were selected with a purposive sampling technique	The results showed that 91.28 % of participants stated perfect compliance (95 %) and 8.71 % of participants stated non-compliance. Age (OR = 4.28; 95 % CI 1.00–18.26), marital status (OR = 4.96; 95 % CI 1.67–14.75) were sociodemographic factors associated with adherence to ARV therapy. The number of tablets per day (OR = 10.72; 95 % CI 1.21–94.4) and the use of reminders (OR = 11.14; 95 % CI 2.35–52.75) were factors that were significantly associated with patient ARV therapy adherence. Likewise, experience of no discrimination (OR = 3.90; 95 % CI 1.11–13.69) and assistance to take medication from family members (OR = 2.95; 95 % CI 1.95–9.19) are psychosocial factors that are significantly related with adherence to ARV therapy. Adherence counseling (OR = 13.38; 95 % CI 2.99–59.75) and lower travel costs (OR = 3.99; 95 % CI 1.40–11.34) were service factors that were significantly related to adherence to ARV therapy

No.	Author	Title	Method	Sample	Results
13.	Fariha Hossain, Raushanara Akter	Treatment monitoring of antiretroviral drug: on the basis of the adherence to the current antiretroviral therapy available in Bangladesh	A cross-sectional study	It involved 159 eligible HIV-infected adults who had been receiving ARVs for at least one year	Factors that influence the level of patient compliance. 22.01 % of patients have reported that they simply forgot to take their medication and it was found in a similar study. Forgetting to take medication has been identified as the first major barrier to adherence. Then, 18.24 % of patients reported busyness as a barrier to compliance and this was found to be the second main reason for non-adherence. Away from home and forgetting to travel with medication was the third leading reason for non-adherence. Depression has been identified as the main reason behind non-adherence, as patients experience social stigma and discrimination. This psychological status causes neglect to get medication on time. Unconsciousness (3.77) and illness (0.63) were found to be minor reasons for non-compliance
14.	Rujuta S. Hadaye, et al.	Assessment of adherence and factors contributing to non adherence among patients on antiretroviral therapy (ARV) in a tertiary care hospital: A cross sectional study	A cross-sectional study	It involved 320 patients (60.3 % male, 34.1 % female, and 5.6 % transgender). The mean age of the participants was $37.26 \pm 8.3$ years. Systematic random sampling technique	High adherence was found in 87.2 % with selfreport and 72.5 % with multi-method approach. History of opportunistic infections and depression were found to be the best predictors of adherence. Reasons for short term non-adherence were found to be simply forgetting to take medication, being away from home, busy with other things, and running out of pills. Reasons for long-term non-adherence are financial difficulties, side effects, and switching to alternative therapies
15.	Chijioke-Nwauche I.N., Akani Y.	Influencing factors of adherence to antiretroviral drugs among people living with HIV in South-South Nigeria	A cross-sectional study	It involved 109 (31.8 %) men and 231 (67.3 %) women (mean age $37.3 \pm 8.9$ years)	The study showed a poor adherence rate (58 %) among respondents. Respondents factors (personal travel, forgetfulness, and work schedules), were the main reasons given for missing their medication. Others are economic factors (poverty and lack of transportation,) and sociocultural (spiritual, stigma.). Social support in the form of treatment support is a significant positive influence factor ( $p < 0.05$ ) on adherence patients and disclosure of status to partners

## Discussion

### Education Level

The first article showed that the relationship between education and ARV therapy adherence is very low [33]. This implies that the level of education does not ARV therapy adherence as the average respondent already has a higher level of education where education plays a role in shaping one's experience and knowledge [46]. Meanwhile, the higher a person's education level, the higher the knowledge, so it will underlie a person in acting, thinking, and realizing that health is important [16]. Thus, they are motivated to comply with carrying out treatment programs. This study [28] provides that respondents with a higher education level have a high adherence level. This is in line with a previous study that people living with HIV/AIDS with higher education have a high adherence level,

namely 67.4 % greater than those with low education (43.8 %) [27].

A study reveals that out of 28 respondents with higher education (Academy/Bachelor degree), 24 respondents (85.7 %) adhere to ARV-therapy and 4 respondents (14.3 %) do not adhere to ARV therapy [44]. Meanwhile, out of 47 respondents with low education (junior high school/high school), 26 respondents (55.3 %) adhere to ARV therapy, and 21 respondents (44.7 %) do not adhere to this therapy [44]. This means that respondents with higher education (academy/graduate) are 4.85 times more, likely to adhere to taking antiretroviral drugs than those with low education [8]. Other data suggest that the educational level highly influences ARV therapy adherence in which respondents with a high level of education are more compliant with treatment than those with low education [23]. In another study, 12 respondents with a high school

level of education have a high adherence level (80 %) and 2 respondents have a low adherence level (20 %) [1]. All respondents with tertiary educational levels (2 people) adhered to taking ARVs as many as 2 people [13]. The higher a person's education level, the higher the knowledge a person has to comply with taking ARVs. Respondents with higher education are 20 times more obedient to treatment than those with lower education (Anasari, 2017) [19]. Besides, there is no significant effect between the education level and the antiretroviral therapy adherence in HIV/AIDS patients at the UPT Puskesmas Manahan Surakarta in 2020 [18].

### Knowledge

The first journal shows that there is no significant effect between knowledge and ARV therapy adherence in HIV/AIDS patients at Puskesmas Manahan Surakarta ( $p$ -value = 0.387) [30]. The  $r$ -value obtained 0.130 which means that the relationship between the patient's knowledge and medication adherence is weak [33]. Patients with good knowledge ( $n = 54$ ) have high adherence. Respondents understand the benefits and functions of drugs that are consumed every day for the rest of their lives [14]. HIV/AIDS Patient's knowledge related to ARV can indirectly affect patient adherence to ARV therapy more than the behavior of patients who do not have the knowledge [7].

HIV/AIDS patients who have good knowledge do not necessarily have high adherence [32]. This is in line with the results of the research by Khairunnisa, et al. that most respondents who have good knowledge do not adhere to ARV treatment [18]. Based on the level of knowledge, respondents' compliance is quite similar. Respondents with lower knowledge levels (85.7 %) are more obedient. Respondents with sufficient knowledge level (51.7 %) are obedient and 48.3 % are non-compliant. Knowledge is not the main factor influencing the adherence level. Knowledge will not affect adherence but experience plays an important role in the knowledge obtained [48].

### Family support

The first article showed a strong significant relationship family support and ARV therapy adherence in HIV/AIDS patients at Puskesmas Manahan Surakarta [33]. A total of 59 respondents comply with the ARV therapy and 33 respondents receive good family support. This result is in line with a previous study that there is an influence between adherence level and family support with a  $p$ -value of 0.004 ( $< 0.05$ ) [26]. Therefore, it can be concluded that the higher the support given by the patient's family, the more the patient adheres to the ARV therapy.

The results of this study indicate that most participants with family support have a high level of adherence [3]. In general, the family has played its roles and functions in family support. This can be seen from empathy to understand and listen to psychological complaints that result from side effects during treatment. Families also provide support in the form of accompanying during treatment and reminding respondents to take medication on time regularly [35]. However, in this study, many respondents with low family support have low adherence level. Respondents do not receive maximum support from their families because they are not always accompanied by their families during treatment. Besides, the family never remind them about behavior that worsen the disease. It is possible that low support is because respondents live with non-nuclear family [8]. Relatives feel that they are not so responsible for the condition of the respondent in terms of motivation and assistance during treatment. Article discusses social support with the ARV therapy adherence in people living with HIV/AIDS in which people living with HIV/AIDS with sufficient social support have high adherence (61.4 %) which is slightly higher than those with lower social support (60 %). Article [48] reveals that out of 39 respondents who received family support, 32 (82.1 %) respondents adhere to taking medication and 7 (17.9 %) respondents do not adhere to taking antiretroviral medication. Meanwhile, out of the 36 respondents who do not receive family support, 18 (50.0 %) respondents adhere to taking antiretroviral medication and 18 (50.0 %) respondents do not adhere to taking antiretroviral medication. This means that respondents who get family support are 4.57 times more likely to adhere to taking antiretroviral drugs than those without family support.

### Support from health care worker

In terms of ARV therapy adherence at Puskesmas Manahan Surakarta, out of 10 respondents who receive less support from health workers, 5 patients are disobedient in undergoing ARV therapy (7.8 %) [33]. 54 patients (84.0 %) have good support from health workers and they all adhere to ARV therapy. The Puskesmas has provided support for people living with HIV/AIDS in the form of KIE about HIV/AIDS which is conducted monthly in the form of counseling [37]. This affects successful patient adherence in undergoing ARV therapy [34]. Patients with good counseling, namely 51 patients have a high adherence level. Counseling has a strong relationship with medication adherence because of the explanation of the dangers of stopping therapy or not taking the therapy monthly. Therefore,

respondents will better understand the importance of controlling the HIV virus with ARV therapy so that they feel afraid if they do not take it [5].

### Respondent's age

Based on the results of the study, the highest level of adherence can be found in respondents with the age range of 34–46 years [33]. The results of the analysis of this study also show that at a young age (20–33 years), more respondents have a low level of adherence. Besides, adults tend to be more responsible, more orderly, and more conscientious than younger respondents. Another study showed that people living with HIV/AIDS aged > 25 years have a high adherence level of 61.7 % which is higher than those aged 25 years (58.3 %) [2]. In line with the previous study, age affects adherence to taking ARVs. Those over 30 years of age are more compliant than those at younger ages, which can be seen from the amount of undetectable viral load [39]. Older patients will experience an increase in CD4 count compared to the younger ones. Adult HIV/AIDS patients tend to be more responsible, more orderly, and more conscientious than the younger ones. Age is an influential factor in adherence status. This is closely related to the level of concern for patients with AIDS that they are currently experiencing. Many people think that the older the weaker a person's body is which may cause older people to be more concerned about their health. Concerning individual factors influencing the antiretroviral therapy adherence at UPT Puskesmas Manahan Surakarta in 2020, there are more patients in the adult group aged 26–45 years old (60.0 %) than the adolescent group aged 18–25 years (27.1 %) [33].

### Gender

High medication adherence is mostly showed by female patients [4]. Based on the researchers' assumptions, women have proven to be more responsive to their cases because during HIV treatment they tend to seek support simply to express their psychological burden during treatment and to gain empathy. Besides, the results of an analysis between gender and adherence to ARV use showed that the percentage of women and men who had high adherence reaches 46.2 and 65.2 % respectively. The results of the Chi-square test obtained a p-value of = 0.389. Therefore, it can be concluded that there is no significant effect between gender and ARV therapy adherence [36].

During treatment, women have increased levels of immunity [42]. The possibility of this increase is because they are more obedient in treatment. Women have higher motivation to attend therapy

because their children still need them and are related to activities to fulfill life's needs such as working. Another study reveals that gender factor does not affect the adherence level in taking anti-retroviral treatment in HIV/AIDS patients at the UPT Puskesmas Manahan Surakarta in 2020 [33].

### Occupation and income level

The highest adherence level is found in respondents with an income of 1 million [6]. Even though the respondents' income is still low, they are still obedient in carrying out HIV/AIDS treatment, assisted by their closest family. Meanwhile, another study [10] reveals that HIV/AIDS patients with working status are 4.318 times more likely to be non-adherent to undergoing ARV therapy than those who are not working [37].

All respondents who do not work do not adhere (100 %). Meanwhile, respondents who worked as civil servants adhere to taking ARVs (3 respondents or 75 %) and 1 respondent does not comply (25 %). Only 1 respondent who worked as a national soldier/police adhere (50 %) and 1 respondent does not adhere to the treatment (50 %). A total of 17 respondents working in the private sector adhere (54.8 %) and 14 respondents do not adhere (42.5 %). A total of 12 respondents are housewives and 10 of them adhere to taking ARVs (85.7 %) and the rest do not (14.3 %). Besides, Rahmawati (2018) reveals that occupation affects adherence to taking ARVs. Work influences the economic function of the family to meet family needs economically and develop individual abilities to increase income to meet family needs [18]. Patients try to find money for medical expenses because all patients want to recover and live healthy lives [11]. Respondents could not take antiretrovirals when they were busy at work, so they sometimes forgot to take them. The amount of income each month also has no significant effect on the level of adherence of patients undergoing antiretroviral therapy [46].

### Length of taking ARV program

A study [8] shows that the highest respondent compliance can be found in respondents who had run the ARV program for less than 2 years. Another study reveals that the length of taking medication with adherence to ARV use is greater in people living with HIV/AIDS who took ARVs for less than a year with a percentage of 76.5 %. Moreover, the length of time does not affect the level of adherence of patients undergoing antiretroviral therapy [49].

### Side Effects

The percentage of people living with HIV/AIDS with low drug side effects have high adherence,

namely 68.8 % greater than those with high drug side effects (51.9 %) [16]. The high adherence of people living with HIV/AIDS with low side effects drugs is greater than those with high side effects. Based on the results of FGDs with people living with HIV/AIDS, 4 out of 6 PLHIV experience side effects such as blackish skin, severe anemia, dizziness, hallucinations, and some even Stevens–Johnson syndrome [29].

Another indicates that the more patients feel many side effects, the lower the adherence level in undergoing the recommended therapy, and vice versa. ARV side effects are a factor that causes people living with HIV/AIDS to become non-adherent when taking medication [44]. No side effects increased adherence to antiretroviral therapy by 1.02 times compared to the presence of side effects [12].

### Psychological factor

The psychology of people living with HIV/AIDS with good psychological conditions have a high adherence level in taking ARVs 74.2 % higher than those with poor psychological conditions, namely 46.4 % [40].

### No conflict of interest.

**Author contributions:** WR conceived the original Idea, analyzed sequence data, interpretation data, created figured and drafted manuscript. DPA performed data analysis, theoretical and literature search. EN conceived the original Idea, development of study objectives.

## References

- Alfian K Ibrahim, Rafiyah I. The Effect of the E-Patuh Application on HIV/Aids Patients' Adherence in Consuming Antiretroviral. *J Keperawatan Padjadjaran*. 2019;7(1):49-57. doi: 10.24198/jkp.v7i1.809.
- Ana Jusriana, et al. Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Terapi Antiretroviral pada Orang dengan HIV di Yayasan Peduli Kelompok Dukungan Sebaya Kota Makassar. *Window of Public Health Journal*. 2020 Oct;1(3):241-249. <https://www.neliti.com/publications/340517/faktor-yang-mempengaruhi-kepatuhan-terapi-antiretroviral-pada-orang-dengan-hiv-di#cite>.
- Ann-Margaret Dunn Navarra, et al. Feasibility and Acceptability of the Adherence Connection Counseling, Education, and Support (ACCESS) Proof of Concept: A Peer-Led, Mobile Health (mHealth) Cognitive Behavioral Antiretroviral Therapy (ART) Adherence Intervention for HIV-Infected (HIV+) Adolescents and Young Adults (AYA). *AIDS Behav*. 2023 Jun;27(6):1807-1823. doi: 10.1007/s10461-022-03913-0.
- Ari Hayatiningsih, Anggraini Alam, Trully Deti Sitorus. Hubungan Lamanya Terapi ARV dengan Kepatuhan Minum Obat pada Anak HIV di Klinik Teratai Adherence in Children with HIV. *Jurnal Sistem Kesehatan*. 2017;3(2). doi: 10.24198/jsk.v3i2.15007
- Cam Thi Ha Tu, Viet Nguyen Ngoc, Huong Nguyen Thao. Antiretroviral Medication Adherence Among Patients with HIV/AIDS at a Community Medical Center in Vietnam. *Vietnam Medical Journal*. 2023;525(1). doi: 10.51298/vmj.525i1.5066.
- Chakraborty A, et al. Antiretroviral therapy adherence among treatment-naive HIV-infected patients. *AIDS*. 2020 Jan 1; 34(1):127-137. doi: 10.1097/QAD.0000000000002384.
- Chijioke-Nwauche IN Akani Y. Influencing Factors of Adherence to Antiretroviral Drugs among People Living with HIV in South-South Nigeria. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2021;7(2): 145-152. doi: 10.36348/sjimps.2021.v07i02.011.
- Dalfian Adnan TH, Ahmad Kheru, Dede Marwan. Hubungan Dukungan Keluarga Dan Tingkat Pendidikan Pasien Terhadap Kepatuhan Minum Obat Antiretroviral Pasien Hiv Aids Di Poli Rsud Dr. Drajat Prawiranegara Serang Banten. *MAHESA Malahayati Heal. Student J*. 2021;1(2):82-91. doi: 10.33024/mahesa.v1i2.3756.
- Dian. 2021, Angka Kasus AIDS di Kebumen Tertinggi di Jateng, Banyak dari Milenial. 2022. [https://www.kebumenkab.go.id/index.php/web/news\\_detail/2/6712](https://www.kebumenkab.go.id/index.php/web/news_detail/2/6712).
- Dinkes K. Profil Kesehatan Kabupaten Kebumen 2018. *J Chem Inf Model*, 2018.
- Fardiana A, Nursalam N, Maulidiyah F. Intervention to Improve Antiretroviral Adherence and Quality of Life on HIV/AIDS: a Systematic Review. *Indonesian Journal of Community Health Nursing*. 2022;7(1):30-42. doi: 10.20473/ijchn.v7i1.39499.
- Fresia S. Efektivitas Pemberian Edukasi Berbasis Audiovisual dan Tutorial Tentang Antiretroviral (ARV) Terhadap Kepatuhan Pengobatan pada Pasien HIV/AIDS di Klinik Teratai Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung Tahun 2016. *The Indonesian Journal of Infectious Diseases*. 2017;3(2):38-45. doi: 10.32667/ijid.v3i2.35.
- Fuge TG, Tsourtos G, Miller ER. Factors affecting optimal adherence to antiretroviral therapy and viral suppression amongst HIV-infected prisoners in South Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2022 Jan 29;19(1):5. doi: 10.1186/s12981-022-00429-4.
- Harison N, Waluyo A, Jumaiyah W. Pemahaman pengobatan antiretroviral dan kendala kepatuhan terhadap terapi antiretroviral pasien HIV/AIDS. *JHes (Journal of Health Studies)*. 2020;4(1):87-95. doi: 10.31101/jhes.1008.

15. Haryadi Y, Sumarni S, Angkasa MP. Jenis Pekerjaan Dan Tingkat Pendidikan Mempengaruhi Kepatuhan Minum Obat Antiretroviral (ARV) Pada Pasien HIV/AIDS. *J Lintas Keperawatan*. 2020;1(1). doi: 10.31983/jlk.v1i1.6446.
16. Hassen A, Mohammed Y. Antiretroviral Therapy Adherence Level and Associated Factors Among HIV/AIDS Patients in Jimma Zone Government Health Facilities, ART Clinics, Southwest Ethiopia. *Int J Multicult Multireligious Underst*. 2019;5(5). doi: 10.18415/ijmmu.v5i5.535.
17. Husna C. Analisis dukungan sosial dengan kepatuhan therapy antiretroviral (ARV) pada pasien HIV/AIDS di Poliklinik Khusus RSUD. Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Jurnal Ilmu Keperawatan (JIK)*. 2013;1(1). <https://jurnal.usk.ac.id/JIK/article/view/4987>.
18. Isnaini SA, Karyus A, Setiaji B, Pramudho K, Budiati E. Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Minum Obat ARV Pasien HIV Rawat Jalan. *PSKM [Internet]*. 2023 Jul. 22 [cited 2024 Nov. 11];13(4):1577-86. <https://journal2.stikeskendal.ac.id/index.php/PSKM/article/view/1390>.
19. Ivana Cristina Vieira de Lima, et al. Information and communication technologies for adherence to antiretroviral treatment in adults with HIV/AIDS. *Int J Med Inform*. 2016 Aug;92:54-61. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.04.013.
20. Kemenkes Kesehatan RI. Infodatin HIV/AIDS. InfoDATIN: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2020.
21. Kementerian Kesehatan RI. General situation of HIV/AIDS and HIV test. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018.
22. Kemetrian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/>.
23. Kim MH, et al. The Video intervention to Inspire Treatment Adherence for Life (VITAL Start): Protocol for a multisite randomized controlled trial of a brief video-based intervention to improve antiretroviral adherence and retention among HIV-infected pregnant women in Malawi. *Trials*. 2020 Feb 19;21(1):207. doi: 10.1186/s13063-020-4131-8.
24. Ministry of Health Republic Indonesia. Hari AIDS Sedunia, Momen STOP Penularan HIV: Saya Berani, Saya Sehat! Kementerian Kesehatan. 2018.
25. Moslem Soofi, Atefeh Moradi, Ebrahim Shakiba, Mehdi Moradinazar. Prevalence of behavioral risk factors in people with HIV/AIDS and its' effect on adherence to treatment. *HIV & AIDS Review*. 2022;21(2):99-108. doi: 10.5114/hivar.2022.115863.
26. Mouhamed Abdou Salam Mbengue, Serigne Omar Sarr, Aissatou Diop, Cheikh Tidiane Ndour, Bara Ndiaye, Souleymane Mboup. Prevalence and determinants of adherence to antiretroviral treatment among HIV patients on first-line regimen: A cross-sectional study in Dakar, Senegal. *Pan Afr Med J*. 2019 Jun 10;33:95. doi: 10.11604/pamj.2019.33.95.17248.
27. Namoomba HC, Makukula MK, Masumo MM. Factors Influencing Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV Positive Adolescents at Adult Infectious Diseases Center in Lusaka, Zambia. *Open J Nurs*. 2019;9(4). doi: 10.4236/ojn.2019.94040.
28. Nurfalah F, Yona S, Waluyo A. The relationship between HIV stigma and adherence to antiretroviral (ARV) drug therapy among women with HIV in Lampung, Indonesia. *Enferm Clin*. 2019;29. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.04.138.
29. Nursalam, Tintin Sukartini, Erna Heny Trisusanti, et al. Stigma and Anxiety Levels With Adherence on the Treatment Schedule Patient With HIV/AIDS in Indonesia. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2022;18: 206-212.
30. Prajitno, Azidah Rizkynia Cahyaningati, Niniek Budiarti, Wino Vrieda Vierlia. Hubungan Kepatuhan Terapi ARV dengan Kualitas Hidup pada Pasien HIV/HAIDS. Sarjana thesis, Universitas Brawijaya. 2021. <https://repository.yub.ac.id/id/eprint/189413>.
31. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2016. Dinkes Jateng. Dinas Kesehat. Provinsi Jawa Teng. 2016.
32. Rafael da Silva Oliveira, Marcelo Ribeiro Primeira, Wendel Mombaque Dos Santos, Cristiane Cardoso de Paula, Stela Maris de Mello Padoin. Association between social support and adherence to anti-retroviral treatment in people living with HIV. *Rev Gaucha Enferm*. 2020;41:e20190290. doi: 10.1590/1983-1447.2020.20190290.
33. Rahmadani WF, Purwoatmodjo G, and Kusumaningrum TAI. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Berobat Pasien HIV/AIDS Dalam Menjalani Terapi Antiretroviral Di Puskesmas Manahan Surakarta. Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2018. <https://publikasilmiah.ums.ac.id/handle/11617/11647>.
34. Rahmadhani W, Aprina H. Challenges of implementing the prevention of mother to child transmission (PMTCT) program. *Int J Health Sci. [Internet]*. 2022 Jun. 3 [cited 2024 Oct. 14];6(S5):687-9. doi: 10.53730/ijhs.v6n5.8395.
35. Sarahmona Przybyla, et al. Substance Use and Adherence to Antiretroviral Therapy among People Living with HIV in the United States. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Nov 4;7(11):349. doi: 10.3390/tropicalmed7110349.
36. Sari YK, Nurawati T, Putri Hidayat A. Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Pasien Hiv-Aids Dalam Terapi Antiretroviral (ARV). *J Citra Keperawatan*. 2019;7(2):96-103. doi: 10.31964/jck.v7i2.116.
37. Siti Novy Romlah, Tukimin Bin Sansuwito, Faridah Bin Moh Said. The Relationship between Family and Health Worker Support and the Consumption of ARV by Housewives with HIV. *The Malaysian Journal of Nursing*. 2023;14(3):194-200. doi: 10.31674/mjn.2023.v14i03.023.
38. Srikartika VM, Intannia D, Aulia R. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Pasien HIV/AIDS Rawat Jalan dalam Pengobatan Terapi Antiretroviral (ART) di Rumah Sakit Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *J Pharmascience*. 2019;6(1):97-105. doi: 10.20527/jps.v6i1.6081.
39. Sucerni, Sudirman, Nur Afni. Corelation of Information ad Motivation with Obedience of Oftaking Drug of Arvto HIV/AIDS Patients at Poli PDP of Rsud Undata of Central Sulawesi Province. *J Kolaborasi Sains*. 2019;1(1):578-584. <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS/article/view/844>.
40. Suryanto Y, Nurjanah U. Kepatuhan Minum Obat Anti Retro Viral (ARV) Pada Pasien HIV/AIDS. *Jurnal Ilmu Keperawatan Indonesia (JIKPI)*. 2021;2(1):14-22. doi: 10.57084/jikpi.v2i1.635.
41. Tadele M, Tesfa M, Tsegaye G, Temesgen H, Mekonnen Alamirew N. Determinants of chronic energy deficiency among adults living with HIV in Shebel Berenta District, East Gojjam, Amhara region, North West Ethiopia, 2017: case control study. *BMC Res Notes*. 2019 Jul 17;12(1):431. doi: 10.1186/s13104-019-4443-5.
42. Tahir MY, Amanda AWD, Darwis. Hubungan dukungan keluarga dengan kepatuhan minum obat antiretroviral (ARV) pada pasien HIV/AIDS di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. *Jurnal STIKES Panakukang Makassar*, 1-24. 2020.
43. Tappuni AR, Sufiawati I. The Bali declaration on oral health in HIV/AIDS. *Oral Dis*. 2020 Sep;26 Suppl 1:172. doi: 10.1111/odi.13404.
44. Umah K, Irawanto D. Motivasi Spiritual Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat ARV Pada Pasien HIV/AIDS (Spiritual Motivation to Improve ARV Drug Compliance in HIV/AIDS Patients). *J Ners Community*. 2019;10(2):251-263. <https://scholar.google.com/scholar?q=Umah+K+Irawanto+D+Motivasi+spiritual+meningkatkan+kepatuhan+minum+obat+ARV+pada+pasien+HIV/AIDS+2019+10+251+63+>.
45. 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](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/youth-and-hiv_en.pdf).
46. Wahome EW, et al. PrEP uptake and adherence in relation to HIV-1 incidence among Kenyan men who have sex with men. *EclinicalMedicine*. 2020 Sep 9;26:100541. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100541.
47. World Health Organization. HIV and Tuberculosis. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hiv-aids/hiv-and-tuberculosis>.
48. Wulandari EA, Rukmi DK. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Kepatuhan Terapi ARV pada ODHA di Yogyakarta. *J Keperawatan Klin. dan Komunitas*. 2022;5(3). doi: 10.22146/jkkl.49663.
49. Yelmi Reni Putri, Adriani Adriani. Kepatuhan Pasien Odha Menerima Obat Dengan Keberhasilan Terapi Antiretroviral (ARV). *Jurnal Endurance*. 2022;1(2). doi: 10.22216/jen.v1i2.938.

Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana  
Universitas Muhammadiyah Gombong, Центральна Ява, Індонезія

## Фактори, що впливають на дотримання антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ/СНІД

Забезпечення антиретровірусною терапією різко знижує смертність і захворюваність людей з ВІЛ/СНІД. Антиретровірусна терапія знижує рівень передачі ВІЛ у суспільстві, захворюваність і смертність, пов'язані з ВІЛ. Пацієнтам з ВІЛ потрібна антиретровірусна терапія (АРВ), щоб зменшити кількість вірусу в організмі та захворювання не перейшло в стадію СНІДу. Однак хворі на СНІД потребують АРВ-препаратів для запобігання опортуністичним інфекціям. Їх необхідно приймати протягом усього життя, тому пацієнт повинен мати прихильність та дотримуватися прийому АРВ-препаратів. Дотримання АРВ-терапії є важливим ключем у запобіганні резистентності та покращенні якості життя людей з ВІЛ/СНІДом. Це може відновити та підтримувати функціонування імунітету шляхом максимального та тривалого пригнічення розмноження вірусу. У цьому дослідженні використовувався метод огляду літератури для пошуку статей, пов'язаних із дотриманням антиретровірусної терапії у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом. Статті були отримані з таких баз даних, як ProQuest, PubMed і Google Scholar. Деякі дослідження показали, що на дотримання антиретровірусної терапії хворих на ВІЛ/СНІД впливають фактори, які відрізняються для кожного пацієнта. На підставі розглянутих статей можна зробити висновок, що факторами, які впливають на дотримання антиретровірусної терапії пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, є освіта, знання, вік, стать, професія та дохід, тривалість програми АРВ-терапії, побічні ефекти, психологічні фактори та наявність закладів охорони здоров'я.

**Ключові слова:** прихильність до лікування, пацієнти з ВІЛ/СНІДом, антиретровірусна терапія.

---

### 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 17.07.2024.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 26.08.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana. Factors Influencing the Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence In HIV/AIDS Patients. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:75-84. doi: 10.30978/TB2024-4-75.
- Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana. Factors Influencing the Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence In HIV/AIDS Patients. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:75-84. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-75>.



О.Б. Пікас, М.А. Семенюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

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

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

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

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

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

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

### Ключові слова

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Конфлікту інтересів немає.**

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

## Список літератури

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

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

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

O.B. Pikas, M.A. Semeniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

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

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

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

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

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

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

---

### Контактна інформація / Corresponding author

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

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

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

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



L.D. Todoriko<sup>1</sup>, O.Ya. Pidverbetskyi<sup>1</sup>, O.S. Shevchenko<sup>2</sup>,  
O.V. Pidverbetska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

# Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Chernivtsi Region

Military conflicts have a negative impact on the epidemiology of various diseases, among which tuberculosis is in the lead. The increased risk of TB morbidity and mortality associated with war has been observed since World Wars I and II, and several civil wars, among others. Separate data indicate that armed conflicts are associated with an increase in the risk of tuberculosis among the population by up to 20 %.

**Objective** – to analyze the state of the current epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine and the Chernivtsi region during the period of hostilities on the territory of Ukraine and to compare the data with the pre-war period.

**Materials and methods.** A search was conducted in the abstract database of PubMed using the keywords «tuberculosis», «war», «military actions», «incidence», «epidemiology», «military conflicts» and analysis of data from official statistics on epidemiological indicators of TB in the period from 2017 to 2023 years.

**Results and discussion.** In 2020, there was a sharp decline in morbidity rates due to quarantine restrictions that were introduced in connection with COVID-19 – 1.4 times in Ukraine and 1.8 times in Chernivtsi region compared to 2019. The rate of increase in the incidence of active tuberculosis in Ukraine in 2020 was – 28.6 % and – 40.4 % in the Chernivtsi region. In 2021, there was a moderate increase in morbidity both in Ukraine and in the Chernivtsi region, but the changes were more pronounced in the region. And already in 2022 in the Chernivtsi region, the rate of increase in morbidity was +30.6 %, in 2023 – +16.1 %. The impact of the war on the epidemiological indicators of TB can be clearly traced: in 2022, in the Chernivtsi region, the total share of internally displaced persons and servicemen with a first confirmed diagnosis of tuberculosis amounted to 7.4 % of the total number of cases of this disease, in 2023 – 8.4 %.

**Conclusions.** Thus, the impact of military actions on the epidemiological situation with TB in Chernivtsi region is significant. The immediate consequences of military operations were reflected in the growth of the morbidity rate, however, distant consequences in the form of further deterioration of the epidemiological situation with a peak in the next few years should be expected.

## Keywords

Tuberculosis, war, military actions, epidemiology, morbidity.

Despite the achievements in the fight against tuberculosis (TB), this disease still remains a challenge for the medical industry of Ukraine. Currently, Ukraine is still on the list of 30 countries with a high burden of multidrug-resistant TB and ranks fourth in terms of the incidence of TB in the WHO European Region [14]. Since the announcement of the TB epidemic in Ukraine, quite significant success has been achieved in the fight against

this disease, however, the events of recent years in our country have become real challenges that have slowed down the progress of the achieved results. In particular, in 2020, the COVID-19 pandemic caused significant damage to the work of the phthisiatric service, limiting patients' access to specialized medical care. The year 2021 marked the beginning of a slow phase of recovery of phthisiatric care after the postponed consequences of COVID-19 in both

the national and regional contexts [6]. However, soon after that, Ukraine faced an even bigger problem — military operations in many regions.

It is known that military conflicts have a negative impact on the epidemiology of various diseases, especially those of infectious origin. Living conditions caused by the military conflict, such as inadequate hygiene, crowding of people in shelters, etc. contribute to an increase in the risk of transmission of infectious agents, especially airborne ones, among which TB occupies a prominent place [15]. The population's vulnerability to TB as a result of military actions also increases due to the reactivation of endogenous TB infection as a result of the effect on the body of high-level chronic stress, insufficient nutrition, lack of sleep.

Limited access to health care due to the destruction of the infrastructure of health care facilities, the loss of medical personnel and other factors lead to a decrease in the rate of diagnosis and treatment of TB. Actions during military conflicts disrupt the normal functioning of health systems and the implementation of the TB control program, contributing to reduced vaccination coverage, disrupting the supply of drugs, and hindering other activities necessary for effective TB control.

There are data that after the start of the war, access to medicines was problematic for approximately 6 million internally displaced persons in Ukraine, among whom were TB patients, which creates risks for interruption of treatment and reduction of its effectiveness [14].

The increased risk of TB morbidity and mortality associated with war has been traced back to World Wars I and II, the Vietnam War, and several civil wars, among others. Separate data indicate that armed conflicts were associated with an increase in the risk of TB by approximately 20 % [11]. It is believed that the transmission of *M. tuberculosis* can lead to both an immediate increase in the incidence of TB and an increase in epidemiological indicators already in the following years of the war [10].

The war in Ukraine led not only to internal migration, but also to external migration — to neighboring countries, which even causes concern in the health sector of some countries about the spread of mycobacterial strains from Ukraine to countries with a low incidence of TB [12, 13]. Although there is currently no significant increase in the incidence of TB among the population of host countries, it is expected that the effects of migration may become evident in the coming years [12]. It is worrying that countries with a low incidence of TB have a limited number of the latest antimycobacterial drugs for resistant strains of the TB pathogen that are common in Ukraine, which, therefore, may worsen the situa-

tion with the treatment of patients with resistant forms of TB who arrived from Ukraine. Accordingly, there is a risk of interruption of treatment, expansion of the resistance profile, recovery of the patient's contagiousness. The return of such persons to the territory of Ukraine in the long term may also negatively affect the epidemiological situation.

The combination of the consequences of the COVID-19 pandemic and the movement of migrants and refugees, the destruction of medical infrastructure, the complication of access to medical care and medicines can significantly complicate the achievement of the goals of the Strategy to overcome TB [10].

**Objective** — to analyze the state of the current epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine and the Chernivtsi region during the period of hostilities on the territory of Ukraine and to compare the data with the pre-war period.

### Materials and methods

A search was conducted in the abstract database of PubMed using the keywords «tuberculosis», «war», «military actions», «incidence», «epidemiology», «military conflicts» and analysis of data from official statistics on epidemiological indicators of TB in the period from 2017 to 2023 years [1–6]. The period was chosen in order to objectify the analysis of indicators of the pre-war period, including the pre-war and post-war periods.

### Results and discussion

The dynamics of the incidence of active TB, including its recurrences, in Ukraine and the Chernivtsi region from 2017 to 2023 is shown in Fig. 1.

The COVID-19 pandemic divided the considered period into time segments before 2020 and after 2020, changing the trends of the incidence rate both in Ukraine and in the Chernivtsi region. The given data show that until 2020, there was a tendency towards a gradual decrease in the incidence of TB. Although the incidence rates remained quite high in Ukraine as a whole, such dynamics could indicate the effectiveness of previously applied TB management and prevention measures [7].

As the Fig. 1 shows, in 2020 there was a sharp decline in morbidity rates due to the quarantine restrictions that were introduced in connection with COVID-19. In 2020, the incidence of TB decreased by 1.4 times in Ukraine and 1.8 times in Chernivtsi region compared to 2019. If we compare the situation in 2020 compared to 2017, the incidence dropped by 1.5 times in Ukraine and by 1.8 times in the Chernivtsi region. General limitations in the work of medical institutions and reduced access of patients to visiting medical institutions contributed

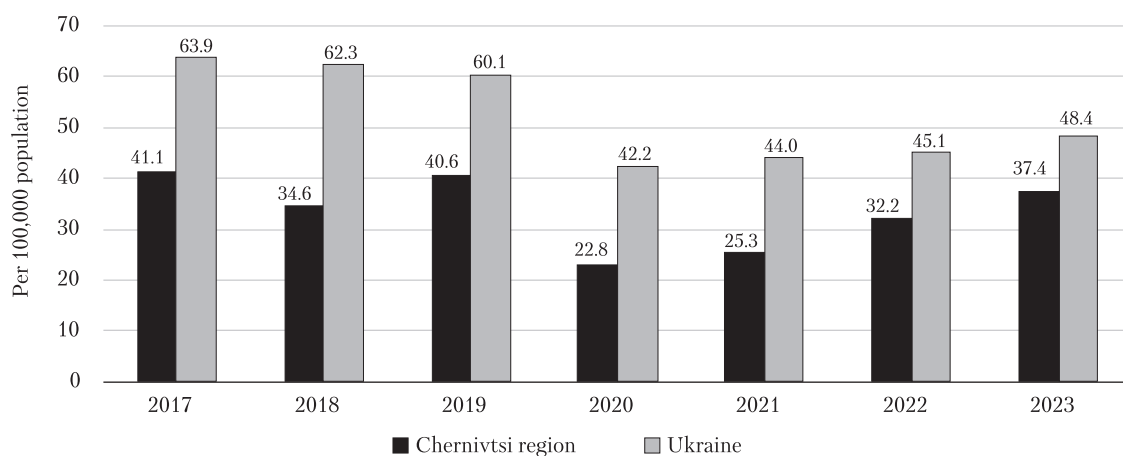


Fig. 1. Incidence of active tuberculosis, including its recurrences, in Ukraine and Chernivtsi region

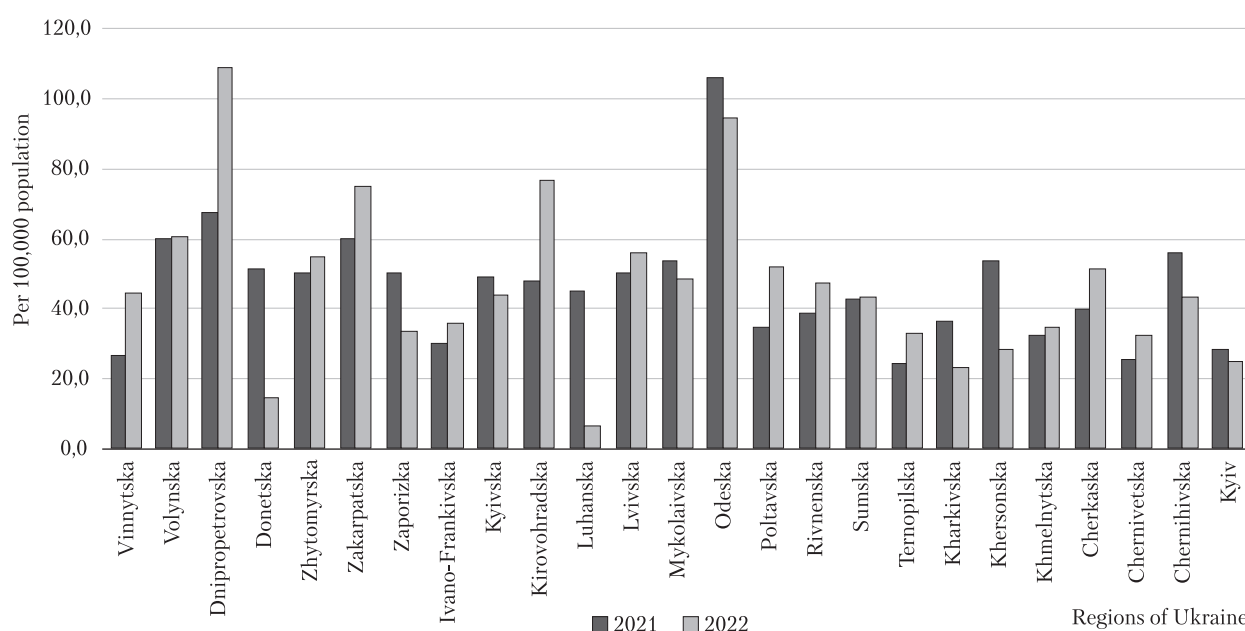


Fig. 2. Distribution of tuberculosis incidence by regions of Ukraine during 2020—2021

to a decrease in the amount of TB screening and TB diagnosis upon referral, in particular among vulnerable population groups [8]. There are opinions that quarantine measures during the COVID-19 pandemic, aimed at individual respiratory protection and mass restrictions on social contacts, partially affected the transmission of the TB pathogen.

However, taking into account that TB is not a highly dynamic disease, the most likely reason for such dynamics of indicators was the underdiagnosis of TB – starting from 2021, when quarantine restrictions were relaxed and access to medical care was restored, the incidence began to increase, as in Ukraine in as a whole, as well as in the Chernivtsi region.

According to official statistics, an increase in the incidence of TB occurred in 16 regions of Ukraine in 2021 and in 15 regions in 2022. The consistently highest rates of TB incidence during 2021–2022

were registered in Odesa, Dnipropetrovsk, Zakarpattia and Volyn regions (Fig. 2). In Kherson, Mykolaiv, and Chernihiv regions, TB incidence rates were among the highest in Ukraine in 2021 and decreased in 2022 [5, 6]. In 2022–2023, Kirovohrad Oblast joined the leaders in morbidity. The sharp decrease of this indicator in the Kherson region attracts attention – it almost doubled in both 2022 and 2023.

In Fig. 3 shows the rate of increase in the incidence of active TB (including relapses) in Ukraine and the Chernivtsi region for 2018–2023.

The rate of increase in the incidence of active TB in Ukraine was moderately negative in 2018 and 2019, following the trends of previous years. In 2020, this indicator in Ukraine was –28.6 %, and starting from 2021, it became positive, slowly growing. In the Chernivtsi region during this time period, fluctua-

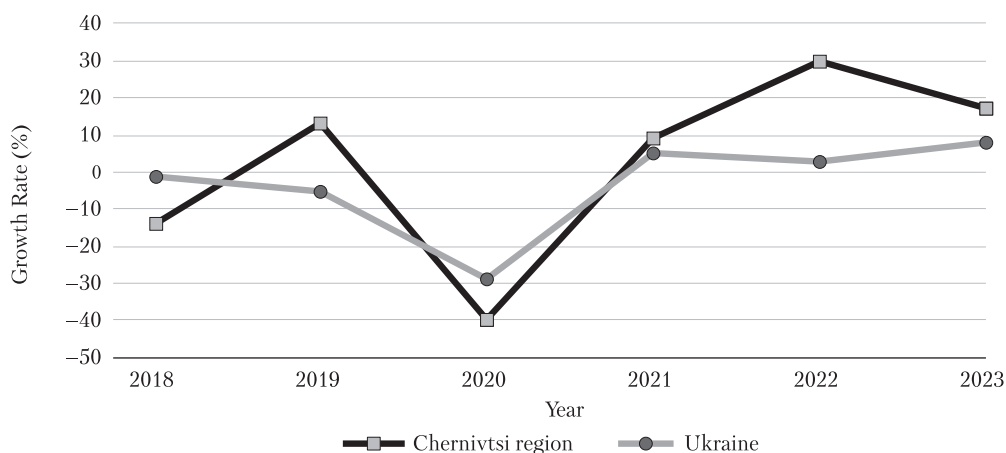


Fig. 3. Rates of increase in the incidence of active tuberculosis (including relapses) in Ukraine and the Chernivtsi region during 2018—2023

tions in growth rates were less stable than in Ukraine as a whole — after a negative increase in the morbidity rate in 2018 (−14.5 %), in 2019 there was an inversion of the growth rate trend — the rate was +13.4 %. In 2020, the «failure» of the growth rate was more pronounced than in Ukraine as a whole and amounted to −40.4 %. As in Ukraine, in the future, the growth rate of morbidity in Chernivtsi region changed to a positive one, but was significantly higher than the national indicator — in 2022, the indicator amounted to +30.6 %, in 2023, the increase occurred by 16.1 %. Such dynamics is explained, on the one hand, by the discovery of «hidden» cases of TB that appeared during the COVID-19 pandemic and were not diagnosed, and, on the other hand, by the increase in the number of cases due to migration processes among the population of Ukraine as a result of military operations. According to official statistical sources, the most pronounced decline in the rate of increase in morbidity was observed in areas where active hostilities are taking place, attacks on health care facilities and partial occupation are taking place, instead, an increase in the rate of increase was characteristic of areas in which the most active population migration took place.

Thus, in 2022, in Chernivtsi region, the share of internally displaced persons with a first confirmed diagnosis of TB was 5.6 % of the total number of cases of this disease in the region, in 2023 — 3.3 % of all TB cases in the region. In addition, the increase in the frequency of TB cases among military personnel, which accounted for 1.8 % in 2022 and 5.1 % in 2023 in the structure of new cases and persons with relapses, also had an impact on epidemiological indicators.

After the introduction of molecular-genetic diagnostic methods into the diagnostic process, the proportion of people with bacterial discharge gradually increased as the coverage of these diagnostic methods expanded both in Ukraine as a whole

and in the Chernivtsi region, stabilizing over time. However, in 2020—2021, there was a kind of «jump» in the share of people with bacterial excretion in the Chernivtsi region.

Fig. 4 present the ratio of the share of TB cases with and without bacterial isolation registered for the first time in the current year. As graphically depicted in the chart, there has been a steady increase in the proportion of TB with bacteremia throughout the period from 2017 to 2022, indicating an increase in the number of potential sources of infection and later diagnosis of cases. Probably, the increase in the frequency of bacterial isolation was influenced by quarantine restrictions due to the COVID-19 pandemic, since the first «jump» of the indicator is observed precisely in 2020. Chernivtsi region was one of the regions where quarantine was introduced the earliest, and the measures themselves were quite strict. This became one of the reasons for the late detection of both active and passive TB. The analysis of the structure of clinical forms of TB in the region in recent years showed the dominance of the widespread specific process with more than 3 segments affected (from 29.7 % in 2020 to 41.8 % in 2023).

According to official statistics (Fig. 5), in Ukraine as a whole, the share of people with MBT-positive sputum in recent years has been more stable compared to the Chernivtsi region — from 70 % in 2019 to 71.7 % in 2022, which is due to the uneven distribution of the share of people with bacterial discharge in different areas. In 2022, the share of microbiologically confirmed cases ranged from 62.7 % in Kirovohrad to 90.6 % in Chernivtsi oblasts, which can probably be related to the different incidence of HIV/TB co-infection in the oblasts and somewhat different approaches to microbiological diagnosis of TB.

According to official data (Fig. 6), mortality from TB decreased after 2018 and remained at a stable

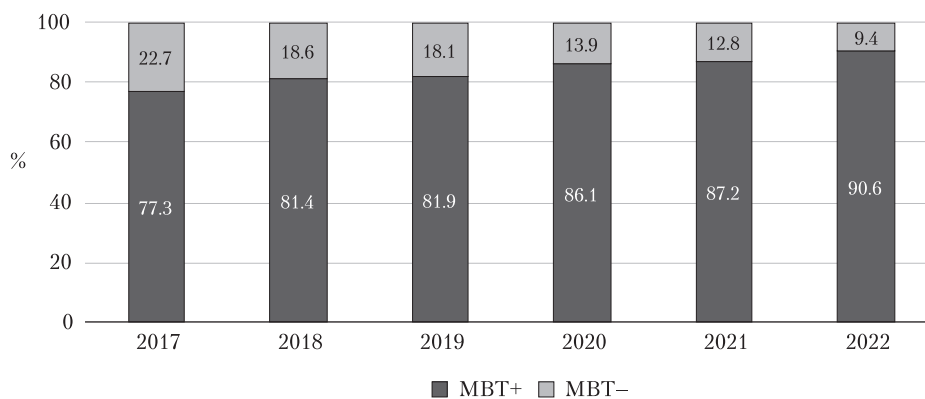


Fig. 4. Ratio of the MBT-positive and MBT-negative cases (new + relapses) in Chernivtsi

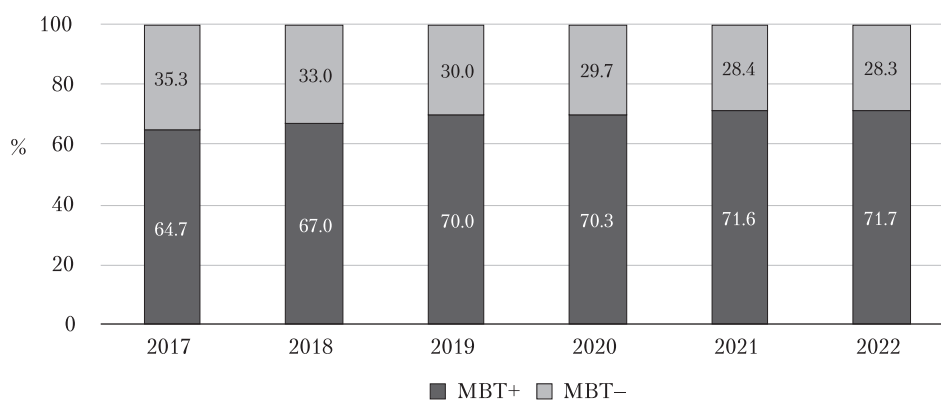


Fig. 5. Ratio of the MBT-positive and MBT-negative cases (new + relapses) in Ukraine

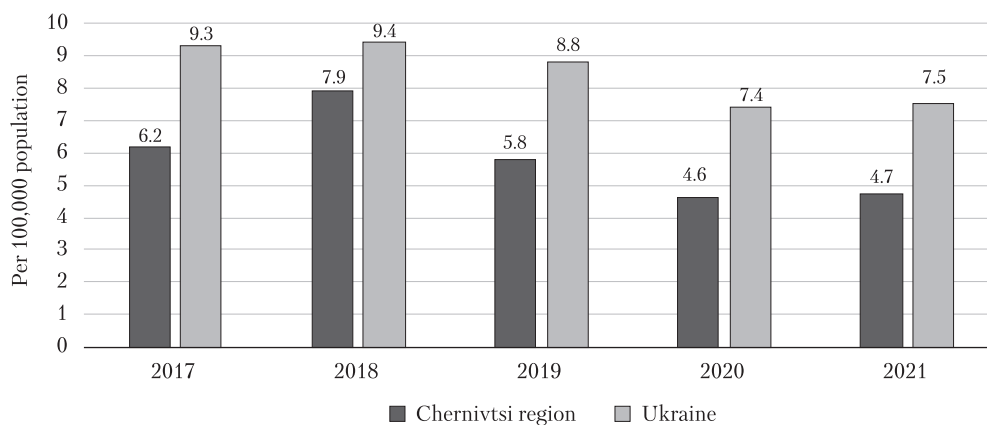


Fig. 6. Mortality from tuberculosis in Ukraine and the Chernivtsi region from 2017 to 2021

level during 2020–2021. The death rate in Chernivtsi Oblast remains one of the lowest in Ukraine – at the level of 4.6–4.7 per 100,000 population in Chernivtsi Oblast against 7.4–7.5 per 100,000 population in Ukraine in 2020–2021.

The incidence of HIV infection has a significant impact on epidemiological indicators of TB, since HIV-positive status is a significant risk factor for the development of TB. The epidemiological situation of HIV infection is heterogeneous in different regions of Ukraine, which leads to an uneven distri-

bution of HIV/TB co-infection cases. However, in the country as a whole, the incidence of combined pathology after a decline in 2020 remained relatively stable over the past 4 years (Fig. 7).

In the annual cohorts of 2017–2021 in Ukraine, on average, about 20 % of new cases and relapses of TB occurred among HIV-positive patients (Fig. 8).

In the Chernivtsi region, the share of HIV-associated TB varied from 6.4 % in 2017 to 10.8 % in 2020, after which there was a decline from 7.6 % in 2021 to 4.1 % in 2023 (Fig. 9).

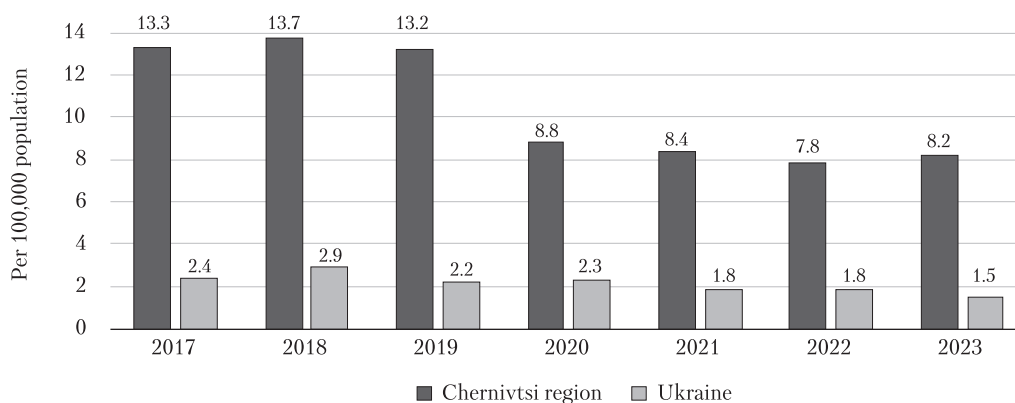


Fig. 7. Incidence of tuberculosis in combination with HIV/AIDS (new cases + relapses)

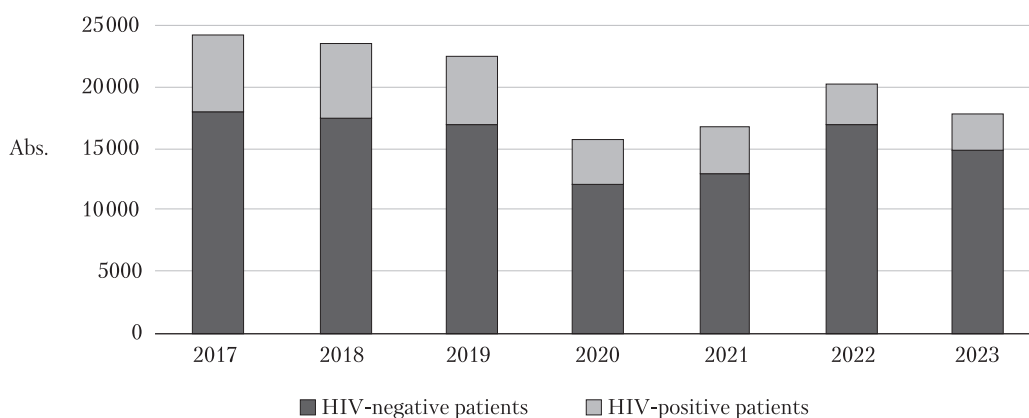


Fig. 8. Dynamics of tuberculosis cases (new cases + relapses) depending on HIV status in Ukraine for 2017—2023

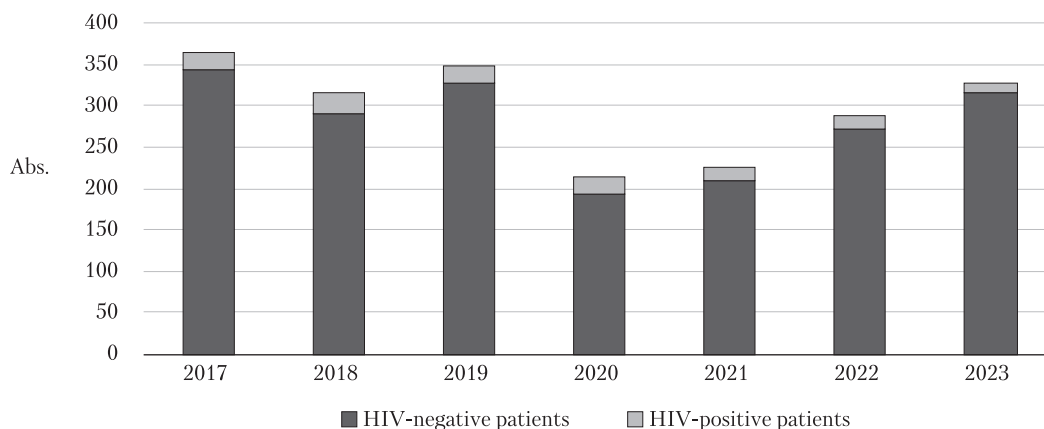


Fig. 9. Dynamics of tuberculosis cases (new cases + relapses) depending on HIV status in Chernivtsi region for 2017—2023

Thus, the share of TB patients from other regions registered in Chernivtsi region and TB patients of military personnel was close to the share of HIV-associated TB, i.e., it has an equally significant impact on the epidemiological situation.

Thus, in Ukraine, until 2020, there was a tendency to a gradual decrease in the incidence of TB, which was probably a consequence of the previously effective TB prevention and control measures.

However, in 2020, the redistribution of medical resources to fight against COVID-19 negatively affected the timely detection of TB, which was reflected in a sharp drop in morbidity rates in 2020 due to underdiagnosis. The COVID-19 pandemic significantly affected the epidemiological indicators of TB incidence in Ukraine in general, but the changes were significantly more significant in the Chernivtsi region.

Since 2021, after the relaxation of quarantine measures, the incidence of TB began to increase, in particular due to the diagnosis of cases not detected in the previous year. The start of hostilities on the territory of Ukraine became the impetus for active migration processes between different regions of the country, which was reflected in the epidemiological indicators of TB. In some regions of Ukraine, a significant increase in morbidity was observed, which was especially pronounced in the regions to which residents of territories with active hostilities migrated to the greatest extent. In particular, in the Chernivtsi region in 2022, the rate of increase in the incidence of TB was +30.6 %. Analysis of statistical data showed that this dynamic in the region is partially due to the influence of military operations in the country – in 2022, the total share of internally displaced persons and servicemen with a first confirmed diagnosis of TB was 7.4 %, in 2023 – 8.4 % of the total the number of newly registered cases of the disease in the region.

#### No conflict of interest.

**Author contributions:** concept and design of the article – L.D. Todoriko; material collection and material processing – O.Ya. Pidverbetskyi; writing and editing of the article – L.D. Todoriko, O. Ya. Pidverbetskyi, O.V. Pidverbetska; editing of the article – L.D. Todoriko, O.S. Shevchenko.

Thus, the impact of military actions on the epidemiological situation with TB in Chernivtsi region is significant.

The immediate consequences of military actions were reflected in the growth of the morbidity rate, however, distant consequences in the form of further deterioration of the epidemiological situation with a peak in the next few years should be expected.

## Conclusions

1. The beginning of hostilities on the territory of Ukraine was the impetus for a significant increase in the incidence of TB, which was especially pronounced in the regions to which residents of territories with active hostilities migrated to the greatest extent.

2. In the Chernivtsi region in 2022, the rate of increase in the incidence of TB was +30.6 %; in 2023, the total share of internally displaced persons and servicemen with a first confirmed diagnosis of TB was 7.4 %, in 2023 – 8.4 % of the total number of first-time registered cases of the disease in the region.

## References

1. Аналітично-статистичний довідник за 2017 рік «Туберкульоз в Україні». К.: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2018. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2017\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2017_dovidnyk.pdf).
2. Аналітично-статистичний довідник за 2018 рік «Туберкульоз в Україні». К.: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2019. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2018\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf).
3. Аналітично-статистичний довідник за 2019 рік «Туберкульоз в Україні». К.: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2020. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2019\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2019_dovidnyk.pdf).
4. Аналітично-статистичний довідник за 2020 рік «Туберкульоз в Україні». К.: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2021. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2020\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2020_dovidnyk.pdf).
5. Аналітично-статистичний довідник за 2022 рік «Туберкульоз в Україні». К.: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2023. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB\\_surveillance\\_statistical-information\\_2022\\_dovidnyk.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf).
6. Аналітично-статистичні матеріали з ТБ. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
7. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1414-р «Про схвалення Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-2019-%D1%80#Text>.
8. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;(4):52-63. doi: 10.30978/TB2020-4-52.
9. Butov D, Feshchenko Y, Chesov D, et al. National survey on the impact of the war in Ukraine on TB diagnostics and treatment services in 2022. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023 Jan 1;27(1):86-8. doi: 10.5588/ijtld.22.0563. PMID: 36853139.
10. Dahl V, Migliori GB, Lange C, Wejse C. War in Ukraine: an immense threat to the fight against tuberculosis. *Eur Respir J.* 2022 Apr 21;59(4):2200493. doi: 10.1183/13993003.00493-2022. PMID: 35450921.
11. Dođru S, Döner P. Frequency and outcomes of new patients with pulmonary tuberculosis in Hatay province after Syrian civil war. *Indian J Tuberc.* 2017 Apr;64(2):83-8. doi: 10.1016/j.ijtb.2016.11.034. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28410703.
12. Dohál M, Dvořáková V, Šperková M, et al. Tuberculosis in Ukrainian War refugees and migrants in the Czech Republic and Slovakia: A molecular epidemiological study. *J Epidemiol Glob Health.* 2023 Dec 4. doi: 10.1007/s44197-023-00166-5. Epub ahead of print. PMID: 38048026.
13. Hauer B, Kröger S, Haas W, Brodhun B. Tuberculosis in times of war and crisis: Epidemiological trends and characteristics of patients born in Ukraine, Germany, 2022. *Euro Surveill.* 2023 Jun;28(24):2300284. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2300284. PMID: 37318760; PMCID: PMC10318937.
14. Holt E. Tuberculosis services disrupted by war in Ukraine. *Lancet Infect Dis.* 2022 May;22(5):e129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00214-6. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35334206.
15. Kurtuluş Ş, Can R, Sak ZHA. New perspective on rise of tuberculosis cases: communal living. *Cent Eur J Public Health.* 2020 Dec;28(4):302-5. doi: 10.21101/cejph.a6016. PMID: 33338367.

Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, О.Я. Підвербецький<sup>1</sup>, О.С. Шевченко<sup>2</sup>, О.В. Підвербецька<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

## Сучасна епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та Чернівецькій області

Воєнні конфлікти негативно впливають на епідеміологію різних захворювань, серед яких одним із найпоширеніших є туберкульоз. Зростання захворюваності та смертності від туберкульозу, пов'язане з війною, зареєстровано після Першої та Другої світових війн, багатьох воєн меншого масштабу. Є дані, що збройні конфлікти асоціюються зі збільшенням ризику захворювання на туберкульоз серед населення до 20 %.

**Мета роботи** — проаналізувати стан сучасної епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні та Чернівецькій області в період воєнних дій на території України та порівняти дані з довоєнним періодом.

**Матеріали та методи.** Проведено пошук у реферативній базі PubMed за ключовими словами «туберкульоз», «війна», «воєнні дії», «захворюваність», «епідеміологія», «воєнні конфлікти» й аналіз даних офіційної статистики з епідеміологічних показників туберкульозу у 2017–2023 рр.

**Результати та обговорення.** У 2020 р. порівняно з 2019 р. зареєстровано різкий спад показників захворюваності на туберкульоз, пов'язаний із карантинними обмеженнями, впровадженими через пандемію COVID-19, — у 1,4 разу по Україні та 1,8 разу в Чернівецькій області. Темп приросту захворюваності на активний туберкульоз у 2020 р. становив –28,6 % в Україні та –40,4 % у Чернівецькій області. У 2021 р. відбулося помірне зростання захворюваності як в Україні, так і в Чернівецькій області, однак зміни були виразнішими в області. У 2022 р. у Чернівецькій області темп приросту захворюваності становив +30,6 %, у 2023 р. — +16,1 %. Вплив війни на епідеміологічні показники з туберкульозу чітко простежується: у 2022 р. у Чернівецькій області сумарна частка внутрішньо переміщених осіб та військовослужбовців із вперше підтвердженим діагнозом туберкульозу становила 7,4 % від загальної кількості захворівших на туберкульоз, у 2023 р. — 8,4 %.

**Висновки.** Вплив воєнних дій на епідеміологічну ситуацію з туберкульозом у Чернівецькій області є значним. Найближчими наслідками воєнних дій є зростання показника захворюваності. Слід очікувати подальшого погіршення епідеміологічної ситуації з піком через кілька років.

**Ключові слова:** туберкульоз, війна, воєнні дії, епідеміологія, захворюваність.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології  
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>  
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: [pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції/Received 17.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 24.10.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Todoriko LD, Pidverbetskyi OYa, Shevchenko OS, Pidverbetska OV. Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Chernivtsi Region. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:92-99. doi: 10.30978/TB2024-4-92.
- Todoriko LD, Pidverbetskyi OYa, Shevchenko OS, Pidverbetska OV. Current Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine and Chernivtsi Region. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:92-99. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-92>.



V.V. Korolenko<sup>1</sup>, H.A. Mokhort<sup>1</sup>, T.V. Petrusyevych<sup>1</sup>, V.V. Korolenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> «KROK» University, Kyiv, Ukraine

# Characteristics of The Development of the COVID-19 Pandemic in Ukraine and Peculiarities of Epidemiologic Surveillance

In December 2019, the world faced a new challenge — an outbreak of the disease caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus. On March 11, 2020, WHO declared the COVID-19 pandemic. In order to overcome it, previously tested strategies and measures of prevention and control were implemented, as well as the latest digital approaches, new political, diplomatic and socio-economic solutions were also applied, which, together with classical approaches, made it possible to finally overcome the spread of SARS-CoV-2 and the consequences of the COVID-19 pandemic.

**Objective** — to investigate the development of the pandemic of the acute respiratory disease COVID-19 caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 in Ukraine and the organization of epidemiologic surveillance for COVID-19 in the country.

**Materials and methods.** An observational population study was conducted. Epidemiological, medical-statistical and bibliosemantic methods were used.

**Results and discussion.** The weekly morbidity rate varied from 8.28 to 371.39, mortality — from 0.26 to 11.19, lethality — from 1.29 to 5.93 %. The rate of increase/decrease of confirmed cases ranged from –60.92 to 101.21 %, deaths — from –53.66 to 131.25 %. In the age structure of those infected with COVID-19, the largest share is people aged 50–59 years old (18.3 %), among the dead — people > 70 years old (55.64 %). The highest mortality rate in the age group of ≥ 70 years old is 9.78 %. The morbidity rate by region ranged from 1.93 to 753.08, the mortality rate from 0.06 to 25.3. The Electronic Integrated Surveillance System for Infectious Diseases was launched in May 2020 to monitor COVID-19, and data exchange with the Electronic Health Care System was subsequently implemented.

**Conclusions.** The development and implementation of effective strategies to combat new infectious diseases, including preparedness and response plans, allow you to prepare for future epidemics and pandemics, an important role in this is played by data analysis, in particular the systematic collection, processing and interpretation of data, in order to assess the current situation and forecast and determine the effectiveness measures taken.

## Keywords

COVID-19, pandemics, surveillance, morbidity, epidemiology.

In December 2019, the world faced a new serious challenge — the outbreak of the disease caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, which extremely quickly, compared to the previous SARS and MERS coronavirus epidemics, took on an epidemic and even pandemic character and covered most of the world's countries [5, 20].

On March 11, 2020, the World Health Organization declared a pandemic of COVID-19 [6, 11, 18]. In response to this situation, the WHO implemented a global system of surveillance for COVID-19, based on the International Health Regulations [11]. To contain the spread of the COVID-19 pandemic, many countries have introduced quarantines and

restrictions on international travel [15]. During the pandemic period (2020–2023), more than 687 million confirmed cases of this disease were registered worldwide, of which more than 6 million were fatal [10].

The dynamics and scope of the COVID-19 pandemic have affected all aspects of the health care system, including social determinants, public health, primary and specialty care, and policy decisions about resource allocation. In order to make decisions based on evidence and provide the necessary expertise, there is a significant need for modeling infectious diseases, risk assessment, and control measures [7].

Continuous improvement of preparedness and response capacity is critical to effective response to pandemics. This requires an integrated approach, covering the coordination of resources at all levels, the development of a powerful epidemiological and laboratory capacity, creating a reliable system of surveillance, early warning and rapid data analysis in order to provide timely information for making informed decisions [16].

The COVID-19 pandemic has demonstrated tangible consequences for public health and the impact on the socio-economic situation. No health care system in the world was fully prepared to deal with this crisis [12, 19].

The impact was less pronounced in some countries, but essential health services, from infection control and mental health, sexual and reproductive health, maternal and child health, to nutrition and immunization, were disrupted in countries at all income levels [19].

In order to overcome the pandemic, previously tested prevention and control strategies and measures were implemented, as well as a variety of new digital approaches, data collected regularly through electronic health systems, surveillance systems for identifying and reporting morbidity, and analysis in real time [8, 13, 17].

In the process of countering the challenges of the pandemic, new political, diplomatic and socio-economic solutions were also applied, which, together with classical approaches, made it possible to eventually overcome the spread of SARS-CoV-2 and the consequences of the COVID-19 pandemic.

**Objective** – to investigate the development of the pandemic of the acute respiratory disease COVID-19 caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 in Ukraine and the organization of epidemiologic surveillance for COVID-19 in the country.

## Materials and methods

An observational population study and a review of the literature on the topic were conducted. The object of the study: the epidemic process of the

new coronavirus infection SARS-CoV-2 and the epidemiological surveillance of COVID-19.

Epidemiological, medical-statistical, and bibliosemantic research methods were used in the work, in particular, the method of graphical construction of time series, intensive and extensive indicators were calculated, and the national legislation of Ukraine on epidemiological surveillance of COVID-19 was studied. The growth rate was calculated as the ratio of the difference between the number of cases in the current week and the number of cases in the previous week to the previous number of cases in the previous week multiplied by 100 %.

Data from the Ministry of Health of Ukraine and the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine were subject to study and analysis, in particular: «Operational information on the main indicators of the incidence of COVID-19 in Ukraine», «Epidemic situation regarding the spread of the coronavirus disease COVID-19 in Ukraine» and «Weekly Report on Public Health Risks» for the period from 02.11.2020 to 04.05.2023.

Data on the population for 2020–2021 were used from the website of the State Statistics Service of Ukraine. Similar data for 2022 and 2023 are not available due to the introduction of martial law in Ukraine.

## Results and discussion

According to official statistics of the Ministry of Health of Ukraine, during the 2019 global pandemic of the coronavirus disease caused by SARS-CoV-2, 5,544,969 confirmed cases of COVID-19 were registered in Ukraine, of which 112,268 people died (Fig. 1).

The epidemic of COVID-19 cases was characterized by a wave-like nature, with a peak in the fifth week of 2022, when 242,942 cases of the disease were recorded. The weekly incidence rate of COVID-19 per 100,000 population ranged from 8.28 to 371.39. The growth/decrease rate ranged from –60.92 to 101.21 %.

The distribution of incidence by administrative territory showed considerable variation, with the weekly rate per 100,000 population ranging from 1.93 to 753.08 (Table).

An analysis of the age structure of persons who fell ill with COVID-19 indicates that the majority of cases (95.2 %) fell on the adult population (Fig. 2). Among people with a confirmed diagnosis of COVID-19, the largest share is people aged 50–59 (18.3 %). The age groups of 30–39, 40–49 and 60–69 years are in second place, each of which makes up 17.2 %. The third position is occupied by people over the age of 70, the share is 11.5 %, in the age group of 20–29 years – 9.9 %, and in the age

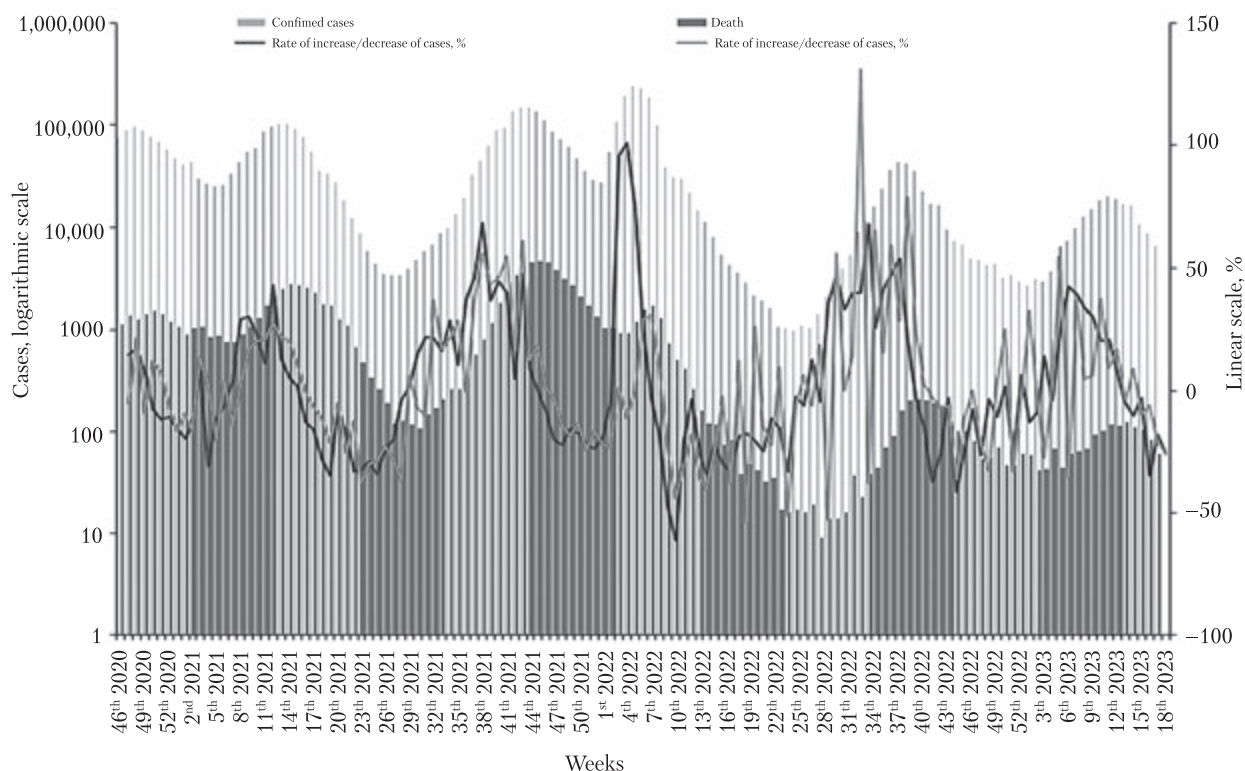


Fig. 1. Confirmed cases of COVID-19 and deaths, Ukraine, November 02, 2020 — May 04, 2023

Table. Morbidity and mortality from COVID-19 by territory. Ukraine. November 02, 2020 — December 31, 2021\*

Regions	Morbidity		Mortality	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Kyiv city	34.49	371.70	0.21	12.26
Vinnitsia region	3.79	357.62	0.07	10.85
Volyn region	2.16	392.39	0.10	11.19
Dnipropetrovsk region	4.95	432.34	0.42	17.07
Donetsk region	3.76	180.28	0.12	8.11
Zhytomyr region	6.36	587.05	0.17	14.15
Transcarpathian region	1.93	307.58	0.08	8.05
Zaporizhzhia region	5.50	508.04	0.06	18.56
Ivano-Frankivsk region	2.52	379.66	0.07	11.27
Kyiv region	5.48	363.20	0.06	12.52
Kirovohrad region	2.01	148.56	0.11	7.91
Luhansk region	3.24	185.20	0.24	6.48
Lviv region	5.08	399.39	0.08	10.12
Mykolayiv region	7.42	592.24	0.18	19.25
Odesa region	8.20	543.17	0.21	13.97
Poltava region	6.92	576.37	0.15	18.37
Rivne region	3.24	492.49	0.09	11.83
Sumy region	8.90	712.09	0.10	19.74
Ternopil region	2.85	396.58	0.10	10.70
Kharkiv region	5.65	407.46	0.39	11.34
Kherson region	9.20	753.07	0.10	25.30
Khmelnitskyi region	4.00	543.87	0.16	13.14
Cherkasy region	7.86	409.83	0.09	14.09
Chernivtsi region	3.16	478.03	0.11	13.07
Chernihiv region	4.10	475.72	0.11	14.83

Note. \* Data from the Autonomous Republic of Crimea and the city of Sevastopol are not available.

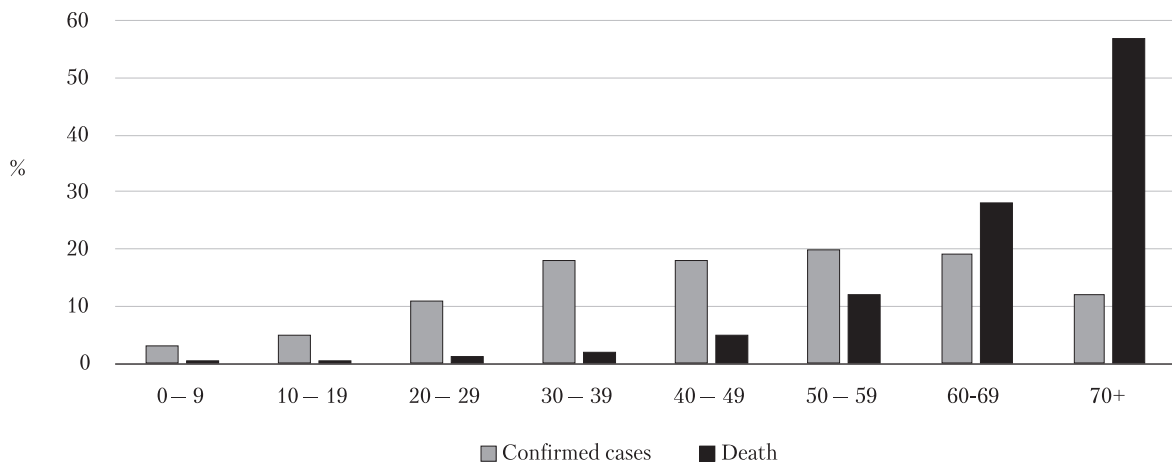


Fig. 2. Structure of confirmed cases of COVID-19 and deaths by age, Ukraine, November 02, 2020 — May 04, 2023

group of 10–19 years – 5.5 %. The fewest cases of the disease are observed among children under 9 years of age (3.3 %).

The incidence rate of COVID-19 per 100,000 population for different age groups showed significant fluctuations (Fig. 3). For children under 9 years old, it varied from 2.11 to 112.08, for persons aged 10–19 years – from 2.53 to 208.94, for the 20–29 year old group – from 7.35 to 359.95, for age category 30–39 years – from 8.32 to 395.09, for persons 40–49 years – from 8.73 to 427.38, for the group of 50–59 years – from 10.34 to 483.27, for persons 60–69 years old – from 10.96 to 498.58, and for people aged 70 and over – from 10.14 to 393.61.

The peak of deaths among confirmed cases of COVID-19 was recorded in week 45 of 2021, when 4,590 deaths were reported. The weekly death rate per 100,000 population varied from 0.26 to 11.19. The growth rate varied from –53.66 to 131.25 %.

According to data by administrative territory, the weekly death rate per 100,000 population varied from 0.06 to 25.3.

The share of people who died with confirmed SARS-CoV-2 infection by age group has the following distribution (Fig. 4): among people over 70 years old – 55.64 %, in the age group 60–69 years old – 27.51 %, 50–59 years old – 10.84 %, 40–49 years old – 4.04 %, 30–39 years old – 1.51 %, 20–29 years old – 0.84 %, 10–19 years old – 0.42 %, and 0–9 years old – 0.21 %.

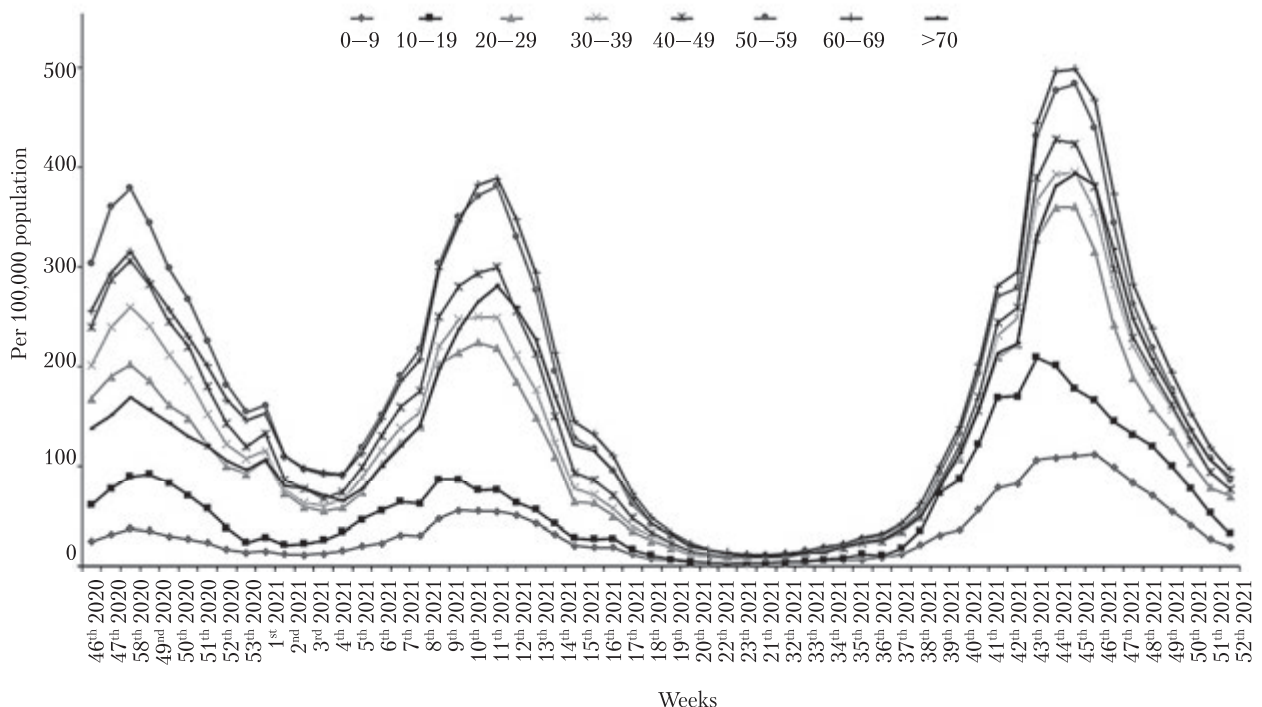


Fig. 3. Incidence of COVID-19 by age, Ukraine, November 02, 2020 — December 31, 2021

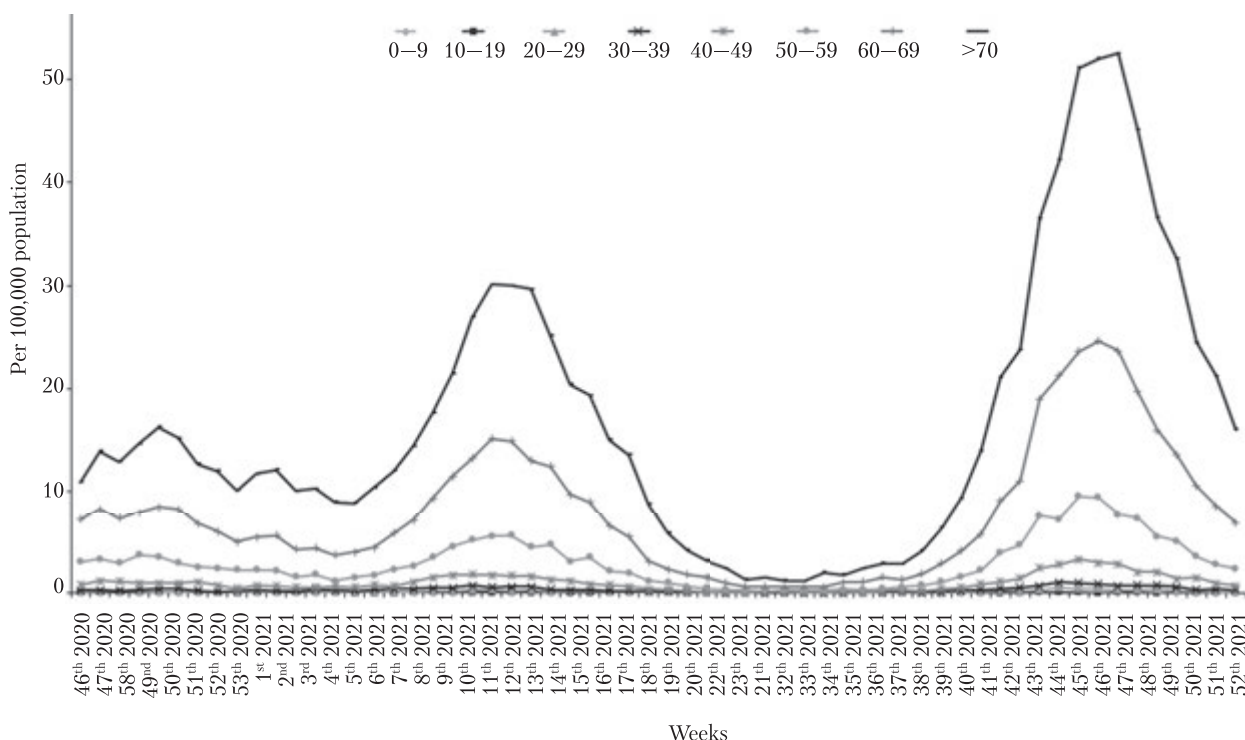


Fig. 4. Mortality from COVID-19 by age, Ukraine, 02, 2020 — December 31, 2021

20–29 years – 0.36 %, 10–19 years – 0.06 %, 0–9 years – 0.04 %.

Analysis of the age structure shows significant fluctuations in the mortality rate from COVID-19 per 100,000 population among different age groups. For people aged 0–9 years, this indicator varied from 0.03 to 0.08, for the age group 10–19 years – from 0.02 to 0.07, for 20–29 years old – from 0.02 to 0.51, for 30–39-year-olds – from 0.01 to 1.02, for 40–49-year-olds – from 0.07 to 3.24, for 50–59-year-olds – from 0.2 to 9.38, for 60–69-year-olds – from 0.56 to 24.53, and for people aged 70 and over – from 1.12 to 52.55.

The weekly fatality rate ranged from 1.29 to 5.93 %, and in different administrative regions this indicator varied from 0.05 to 50 %.

The highest mortality rate was observed in the age group of 70 years and older, where it was 9.78 %. The second place was taken by the group of 60–69 years with a mortality rate of 3.24 %. The third position was occupied by the age group of 50–59 years, where the mortality rate was 1.18 %. For the age groups 40–49 years, 30–39 years, 20–29 years, 0–9 years, and 10–19 years, the mortality rates were 0.48 %, 0.18 %, 0.07 %, 0.03 %, respectively and 0.02 %.

Epidemic surveillance (surveillance) is a systematic and continuous collection, recording, compilation and analysis, interpretation, dissemination of data for medical and sanitary purpose, epidemic well-being of the population and indicators of the

living environment for the assessment and adoption of the necessary appropriate measures in the field of public health [3].

The definition of a case of the disease with COVID-19, which includes clinical, epidemiological and laboratory criteria, was approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020 No. 722. A three-stage system for determining the case of the disease is used: suspected case, probable and confirmed. The order also defines a repeated case [1].

Epidemiological surveillance for COVID-19 was carried out at three levels: local, regional and national. Both individual accounting of COVID-19 cases and reporting, including cumulative data, were also carried out [1, 3].

The Electronic Integrated Infectious Disease Surveillance System (EIIDSS) was launched in May 2020 to monitor COVID-19, and later data exchange with the Electronic Health Care System was implemented for prompt information transfer [14].

The functionality of the EIIDSS provided comprehensive collection of information on suspicions, confirmed cases and outbreaks of infectious diseases. This system provided an opportunity to manage data on individual cases of diseases, as well as to aggregate information with relevant samples and laboratory results related to these cases. EIIDSS collected data, informed about events in a mode close to real time [4].

In accordance with the resolution of the CMU dated December 9, 2020 No. 1236, indicators of epidemic danger levels were determined [2].

The overall approach to surveillance of COVID-19 has changed during the pandemic. Initially, the main indicator was the number of cases, but later the emphasis was placed on such criteria as the occupancy of hospitals and intensive care units [9].

On February 24, 2022, the Russian Federation carried out a large-scale invasion of the territory of Ukraine, but epidemiological surveillance and anti-epidemic measures continued.

In May 2023, WHO announced that COVID-19 is no longer a public health emergency of international concern (PHEIC). Resolution No. 383 of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated April 25, 2023 made the latest amendments to Resolution No. 1236 of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated December 9, 2020 [2] regarding the continuation of quarantine in Ukraine, which, accordingly, ended on June 30, 2023.

The introduction of epidemiologic surveillance made it possible to ensure prompt receipt of information for management decisions, development of new policies, and socio-economic interventions. This made it possible to prevent the further spread of COVID-19, reduce morbidity and mortality rates.

#### No conflict of interest.

**Author contributions:** concept and study design – Viktoriia V. Korolenko, H.A. Mokhort; data collection and processing, statistical data analysis – Viktoriia V. Korolenko; manuscript writing – Viktoriia V. Korolenko, H.A. Mokhort, T.V. Petrusyevych, Volodymyr V. Korolenko; text editing – H.A. Mokhort, T.V. Petrusyevych, Volodymyr V. Korolenko.

**Funding:** the authors did not receive any financial support for their research.

## References

- Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19). Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 722 від 28.03.2020. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20>.
- Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Постанова Кабінету Міністрів України від 9 грудня 2020 р. № 1236. Київ. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1236-2020-%D0%BF#Text>.
- Про затвердження Порядку ведення обліку, звітності та епідеміологічного нагляду (спостереження) за інфекційними хворобами та Переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1726 від 30.07.2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1332-20#Text>.
- Про затвердження Порядку збирання та передачі інформації про випадки гострих та хронічних професійних захворювань (отруєнь) для автоматизованої системи обліку та аналізу гострих та хронічних професійних захворювань (отруєнь). Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2020 від 10.11.2022. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1479-22#Text>.
- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Frontiers in immunology*. 2020;11:552909. doi: 10.3389/fimmu.2020.552909.
- Allan M, Lièvre M, Laurensen-Schafer H, et al. The World Health Organization COVID-19 surveillance database. *Int J Equity Health*. 2022;21(Suppl 3):167. doi: 10.1186/s12939-022-01767-5.
- Bowsher G, Sullivan R. Why we need an intelligence-led approach to pandemics: supporting science and public health during COVID-19 and beyond. *J R Soc Med*. 2021;114(1):12-4. doi: 10.1177/0141076820947052.
- Chen F, Liu Y, Ya B et al. Latest Effective Measures to Combat COVID-19: A Review. *Iran J Public Health*. 2021 Apr;50(4):640-648. doi: 10.18502/ijph.v50i4.5989.
- Clark EC, Neumann S, Hopkins S, et al. Changes to public health surveillance methods due to the COVID-19 pandemic: Scoping Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2024 Jan 19;10:e49185. doi: 10.2196/49185.
- Coronavirus (COVID-19) Cases. 2024. Our World in Data. [Internet]. <https://ourworldindata.org/covid-cases>.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, et al. Global challenges to public health care systems during the COVID-19 pandemic: A review of pandemic measures and problems. *J Pers Med*. 2022 Aug 7;12(8):1295. doi: 10.3390/jpm12081295.
- Francombe J, Ali GC, Gloinson ER, et al. Assessing the imple-

- mentation of digital innovations in response to the COVID-19 pandemic to address key public health functions: Scoping review of academic and nonacademic literature. *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(7):e34605. <https://doi.org/10.2196/34605>.
14. Hrynzovskiy AM, Bielai SV, Volkov IM, et al. Public management of public healthcare under the COVID-19 outbreak: experience of Ukraine. *Wiad Lek.* 2024;77(1):94-104. doi: 10.36740/WLek202401112.
  15. Li Z, Yang B, Wang J, et al. Global border restrictions in 2020-2021: Adherence and the effectiveness in long-term COVID-19 epidemic control. *Travel Med Infect Dis.* 2023 Mar-Apr;52:102556. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102556.
  16. Narain JP, Dawa N, Bhatia R. Health System Response to COVID-19 and Future Pandemics. *Journal of Health Management.* 2020;22(2):138-145. doi: 10.1177/0972063420935538.
  17. Price JR, Mookerjee S, Dyakova E, et al. Development and delivery of a Real-time Hospital-onset COVID-19 Surveillance System using network analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jan 23;72(1):82-89. doi: 10.1093/cid/ciaa892.
  18. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization (WHO). [Internet]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
  19. World Health Organization. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report, 27 August 2020. Geneva: World Health Organization. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS\\_continuity-survey-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1).
  20. Zhang Y, Xu J, Li H, Cao B. A novel coronavirus (COVID-19) outbreak: A call for action. *Chest.* 2020;157(4):e99-e101. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.014.

В.В. Короленко<sup>1</sup>, Г.А. Мохорт<sup>1</sup>, Т.В. Петрушевич<sup>1</sup>, В.В. Короленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Університет «КРОК», Київ

## Характеристика розвитку пандемії COVID-19 в Україні та особливості епідеміологічного нагляду

У грудні 2019 р. світ зіштовхнувся з новим викликом — спалахом захворювання, спричиненого новим коронавірусом SARS-CoV-2. 11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила пандемію коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). З метою її подолання були впроваджені апробовані раніше стратегії та заходи профілактики й контролю, а також новітні цифрові підходи, застосовано також нові політичні, дипломатичні та соціально-економічні рішення, які разом з класичними підходами дали змогу подолати поширення SARS-CoV-2 та наслідки пандемії COVID-19.

**Мета роботи** — дослідити розвиток пандемії COVID-19 в Україні та організацію в країні епідеміологічного нагляду.

**Матеріали та методи.** Проведено спостережне популяційне дослідження. Використано епідеміологічний, медико-статистичний та бібліосемантичний методи.

**Результати та обговорення.** Тижневий показник захворюваності варіював від 8,28 до 371,39, смертності — від 0,26 до 11,19, летальності — від 1,29 до 5,93 %. Темп приросту/зниження підтверджених випадків становив від — 60,92 до 101,21 %, померлих — від —53,66 до 131,25 %. У віковій структурі хворих на COVID-19 найбільша частка припадала на осіб віком 50–59 років (18,3 %), серед померлих — на осіб віком понад 70 років (55,64 %). Найвища летальність — у віковій групі ≥ 70 років (9,78 %). Показник захворюваності в регіонах України варіював від 1,93 до 753,08, смертності — від 0,06 до 25,3. Для моніторингу COVID-19 у травні 2020 р. була впроваджена Електронна інтегрована система нагляду за інфекційними захворюваннями, згодом — обмін даними з Електронною системою охорони здоров'я.

**Висновки.** Розробка та впровадження ефективних стратегій протидії новим інфекційним хворобам, зокрема планів готовності та реагування, дає змогу підготуватися до майбутніх епідемій і пандемій, важливу роль у цьому відіграє аналіз даних, зокрема систематичний збір, обробка та інтерпретація даних, для оцінки поточної ситуації та прогнозування, а також визначення ефективності вжитих заходів.

**Ключові слова:** COVID-19, пандемія, епідеміологічний нагляд, захворюваність, епідеміологія.

### Контактна інформація / Corresponding author

Короленко Вікторія Вікторівна, асист. кафедри епідеміології та доказової медицини  
<https://orcid.org/0000-0002-5483-4620>  
 E-mail: viki.epi.2019@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 06.09.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 18.10.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Korolenko VV, Mokhort NA, Petrushevych TV, Korolenko VV. Characteristics of The Development of the COVID-19 Pandemic in Ukraine and Peculiarities of Epidemiologic Surveillance. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;4:100-106. doi: 10.30978/TB2024-4-100.
- Korolenko VV, Mokhort NA, Petrushevych TV, Korolenko VV. Characteristics of The Development of the COVID-19 Pandemic in Ukraine and Peculiarities of Epidemiologic Surveillance. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;4:100-106. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-100>.



І.Я. Макойда, М.М. Островський, О.Б. Молодовець,  
О.П. Мельник-Шеремета, А.Б. Зубань, У.І. Шевчук-Будз  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Роль вищих навчальних закладів у підготовці лікаря-спеціаліста з ведення туберкульозу

Підготовка лікаря-спеціаліста, компетентного у сучасній фтизіатрії, є одним із наріжних каменів успішної реформи фтизіатрії. Незважаючи на нові досягнення в діагностиці та лікуванні, актуальним залишається питання боротьби з туберкульозом (ТБ). Є потреба в підготовці висококваліфікованих спеціалістів, які не лише володіють глибокими базовими знаннями, а й здатні швидко приймати рішення в неординарних ситуаціях. Необхідно створити міждисциплінарні команди викладачів для інтегрованого ознайомлення з коморбідними патологіями при вивченні фтизіатрії, зокрема під час післядипломної освіти. Адже пацієнт із ТБ має багато недуг, що потребує дуже уважного ставлення для запобігання потенційним ускладненням.

Європейська інтеграція України потребує змін не лише у зовнішньополітичних векторах, а й у засадах розуміння суспільства. Потреба вдосколювати свої знання — невід'ємна складова успішного фахівця. Делегування багатьох функцій з догляду за хворим на ТБ сімейній медицині потребує формування когорти професіоналів, що володіють основними технічними характеристиками та технологіями, яким доти віддавали перевагу у вузькій галузі — фтизіатрії. У відповідь на виклики сьогодення важливою, на нашу думку, є підготовка фахівців усіх галузей медицини, залучених у процеси діагностики, лікування та профілактики ТБ. Медична освіта не може існувати окремо від практики. Пацієнт — це не тест, який достатньо вирішити, щоб отримати сертифікат. Робота лікаря з хворою людиною — кропітка, виснажлива праця, яка потребує великих зусиль. Як не втратити пацієнта, де взяти препарати, що робити з внутрішньо переміщеними особами, як запобігти захворюванням і ще тисячі запитань, на які потрібно вчасно дати відповідь, оскільки від компетентності лікаря залежить можливість досягнення цілі — світ, вільний від ТБ.

Мета статті — обґрунтувати особливу роль закладів вищої медичної освіти України в підготовці спеціаліста, який матиме знання та вміння для контролю над ТБ, з урахуванням тенденцій, пов'язаних із сучасними соціальними вимогами й потребами.

### Ключові слова

Вищий медичний навчальний заклад, підготовка лікаря-спеціаліста, лікування, профілактика, туберкульоз.

Прогрес, особливо в ХХІ ст., потребує міцних підвалин, основоположною частиною яких є кадровий потенціал. Важливо не лише отримати намічені результати, а й зберегти та контролювати на належному рівні досягнуті цілі. Нині немає жодного аспекту життя, в якому б не відбувалися зміни. Не минули вони і галузь медицини, як наукової, так і практичної. Ми формуємо новий, пацієнторієнтований підхід до лікування, що передбачає надзвичайно широкі можливості як для лікаря, так і для хворих, які

звернулися по допомогу. Як підготувати компетентного спеціаліста, який матиме хорошу теоретичну базу медичних знань, якісні практичні вміння та здатність адаптуватися до непрогнозованих викликів сьогодення? Досягнення такого результату ми вбачаємо в можливостях вищих навчальних закладів забезпечити вертикальну й горизонтальну інтеграцію теоретичних знань із клінічною роботою майбутнього лікаря. Новим у цьому процесі є створення міждисциплінарних команд викладачів для проведення занять, щоб

дати уявлення та розробити алгоритм для майбутнього лікаря, як працювати з пацієнтом, у якого багато захворювань, окрім ТБ.

Реформа медицини, яка розпочата в 2016 р., суттєво змінила взаємовідносини пацієнта та лікаря. Було кардинально змінено концепцію фтизіатричної служби — освітня компонента фтизіатрії має задовольняти сучасні потреби.

Зміна підходів до лікування туберкульозу (ТБ) тісно пов'язана з актуальними потребами та вимогами суспільства. Перехід від концепції лікування недуги до її профілактики зумовив велику кількість змін протокольної фтизіатрії: амбулаторне ведення пацієнта лікарями первинної ланки, комфортний соціальний та медичний супровід, відеоконтрольована, короткими курсами, таблетована терапія тощо [3, 7]. Раніше пацієнтом із ТБ опікувався здебільшого лише лікар-фтизіатр. Вже немає виокремлення, стигматизації та залякування діагнозом. Є чітка дорожня карта на досягнення контролю над епідемією, яка не полишає людство впродовж багатьох століть [5].

Для підготовки висококваліфікованого лікаря, що зможе виконати всі етапи надання допомоги при ТБ, слід забезпечити потужну теоретичну базу, яка перебуває в тісній міжпредметній інтеграції з клінічною практикою. У кабінеті лікаря не навчиш, а біля ліжка хворого без теоретичних знань не отримаєш якісного результату лікування [1, 7, 8].

Сучасна вища освіта України в контексті Болонського процесу активно інтегрується в світову науку [4, 6]. Важливим компонентом навчання є формування в молодих осіб мотивації для перспективного бачення професії та подальших шляхів і можливостей для самовдосконалення [4]. Багатокомпонентна підготовка спеціаліста: додипломна освіта, інтернатура та безперервний професійний розвиток — три кити, на яких міцно стоїть висококваліфікований конкурентоспроможний лікар [7, 8].

В освітньому процесі слід керуватися «розумними» цілями, стратегічним управлінням, баченням цілісної картини щодо бажаного результату, чітко визначати перспективу та шляхи її реалізації. Запорукою якісного результату є правильно сформульована досяжна мета, уникнення критеріїв, що виключають один одного, чітка рекомендація щодо того, який результат має бути отриманий і чому, хто є виконавцями, визначення обмежень або додаткові умови [2].

Незважаючи на тисячолітню історію, ТБ залишається однією з найпоширеніших інфекцій у світі, від якої щохвилини помирає троє осіб, щодня — 4000, щороку — 1,5 млн. Він завжди знаходив собі «товариша», що давав йому шанс

поступово завойовувати дедалі більші території, відволікаючи увагу лікарів. Так було з вірусом імунодефіциту людини/синдромом набутого імунодефіциту, цукровим діабетом, коронавірусною хворобою-2019. Розвиток медичної науки формував і змінював стереотипи та підходи до розуміння основних ланок патогенезу, а отже, зумовив появу нових методів діагностики, лікування та профілактики ТБ. Людство пройшло шлях від лікування «королівським дотиком» до генетично-молекулярної верифікації та відео-контрольованої терапії.

Нова стратегія ВООЗ «Подолати ТБ» («End TB»), яка приходить на зміну стратегії «Зупинити ТБ» («Stop TB»), передбачає повну ліквідацію ТБ в світі до 2050 р.: менше 1 випадку на 1 млн населення та жодної смерті від нього [7, 9]. Нині спостерігається динамічний розвиток фтизіатрії: є наукові відкриття, тривають дослідження, розробляють препарати й вакцини, впроваджуються реформи та нові підходи. З огляду на ціль щодо ТБ, яку має досягти світова медична спільнота, є потреба в підготовці кваліфікованого кадрового потенціалу. Розуміння сучасних і перспективних потреб фтизіатричної галузі потребує від провайдерів та освітніх програм підготувати спеціаліста, який не лише вмів би вже сьогодні якісно лікувати, а й міг би утримати досягнені цілі 2050 р. На нашу думку, у цьому процесі провідною є роль вищих навчальних медичних закладів з їхньою здатністю забезпечити ґрунтовне засвоєння знань, навичок і вмій: оволодіння інформацією щодо основних патогенетичних механізмів мікобактеріального запалення з урахуванням генних мутацій бактерій (це забезпечується вертикальною та горизонтальною інтеграцією знань із залученням до комплексних лекцій одночасно кафедр фтизіатрії, медичної генетики, патологічної фізіології, мікробіології); розуміння особливостей клінічного перебігу та маніфестування ранніх симптомів захворювання, яке дуже часто стає коморбідним (це забезпечується можливістю роботи з пацієнтом не епізодично, а тривало. Навчання на кафедрі фтизіатрії впродовж семестру дає змогу забезпечити як майбутнім лікарям, так і дипломованим спеціалістам спостереження за пацієнтом у динаміці в поліклінічних та стаціонарних умовах), особливо за наявності доступу викладацького складу до клінічної діяльності в лікувально-профілактичних закладах; оволодіння методами діагностики — від використання цифрових рентгенологічних технологій до швидких генетично-молекулярних тест-систем (це забезпечується доступом здобувачів освіти до бактеріологічних лабораторій за дотримання інфекційного контролю та

вертикальною міжкафедральною інтеграцією профільних підрозділів); оволодіння підходами до лікування та застосування нових схем із сучасними протитуберкульозними препаратами, які дають змогу скоротити тривалість терапії, але потребують постійного моніторингу побічних дій (можливість вивчати ефективність терапії, розвиток побічних дій та безпосередньо їх визначати в тісній співпраці завдяки вертикальній інтеграції з кафедрою клінічної фармакології та іншими кафедрами фармацевтичного профілю); можливість реалізації персоналізованого пацієнт-орієнтованого підходу до лікування в амбулаторних умовах під безпосереднім наглядом сімейного лікаря шляхом використання терапії під безпосереднім наглядом і терапії під відеонаглядом із залученням здобувачів освіти.

Від наскрізної стандартизації умінь інтерпретувати результати отриманих клінічних, рентгенологічних, генетично-молекулярних, бактеріологічних результатів обстеження, своєчасно виявити та запобігти розвитку побічних дій препаратів, надати психологічну допомогу пацієнту, реалізувати принципи контрольованого лікування залежить досягнення кінцевих точок та їхня відповідність вимогам Національної служби здоров'я України [5, 8].

Такий процес навчання допомагає виробити алгоритм мислення, спрямований на виявлення та лікування ТБ, у майбутніх лікарів усіх спеціальностей, що, на нашу думку, є надзвичайно важливо, оскільки немає лікаря, в практиці якого не траплявся б хворий на ТБ. Молоді спеціалісти не бояться діагнозу ТБ, а вміють із ним працювати і досягати якісних результатів на благо своїх пацієнтів кожен у своїй спеціальності.

Для досягнення цілей 2050 р. (менше 1 випадку ТБ на 1 млн населення та жодного випадку смертності від ТБ) потрібен кадровий потенціал, який би міг утримати досягнуті цілі на належному рівні, бо це велика помилка — нехтувати принципами інфекційних хвороб. Як свідчить історія, ті, хто думають, що перемогли інфекцію та позбулись її, перестають контролювати цю інфекцію і через короткий термін стикаються з тяжчим виявом недуги. Тому, окрім лікаря-діаг-

носта та лікаря-інтерніста, потрібна квінтесенція усієї медицини — лікар-профілакт. Боротися з ТБ — це визнавати неспроможність подолати недугу. Основоположною має залишатися боротьба проти ТБ — профілактика. Маючи опції, залучати здобувачів освіти до найактивнішої участі в санітарно-просвітницькій роботі й роботі з пацієнтом щодо вироблення прихильності до лікування, мотиваційних бесідах, лекціях у школах та інших установах (промоція вакцинації від ТБ серед батьків і дорослого населення), пропагування здорового способу життя. Отже, слід готувати лікаря, що вмітиме запобігти захворюванню.

## Висновки

Підготовка висококваліфікованого спеціаліста, який зможе якісно надати медичну допомогу, — тривалий, багатоступінний процес. Навчання дає змогу ще зі студентської лави побачити проблеми пацієнта та залучитись до їхнього вирішення. Це в майбутньому дасть професіонала, «озброєного» алгоритмом дій щодо профілактики, виявлення та лікування ТБ.

Нове розуміння та бачення навчального процесу зумовлює необхідність в умовах додипломної та післядипломної освіти створювати міждисциплінарні команди викладачів для інтегрованого викладання коморбідних патологій при вивченні фтизіатрії. Адже пацієнт з ТБ має багато недуг, що потребує дуже уважного ставлення для запобігання потенційним ускладненням.

Зміна парадигми підходів до діагностики, лікування, профілактики ТБ змінює та підсилює вимоги до лікаря будь-якої спеціальності щодо вдосконалення знань і вмінь, що забезпечується факультетами післядипломної освіти вищих навчальних медичних закладів.

Життя щодня ставить перед нами нові виклики. Ми стикаємося з величезною кількістю питань, які необхідно вирішувати миттєво, бо зволікання призведе до катастрофічних наслідків. Сучасний спеціаліст — це універсальний солдат, озброєний найновішими знаннями та вміннями їх використовувати там, де потрібно і коли потрібно. А якісна освіта — опора, що дає йому бачення шляху та засоби для перемоги.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** розробка концепції статті — І.Я. Макоїда, М.М. Островський; збір матеріалу — І.Я. Макоїда, О.П. Мельник-Шеремета; аналіз інформації — І.Я. Макоїда, А.Б. Зубань; опрацювання матеріалу — О.Б. Молодовець, У.І. Шевчук-Будз; написання статті — І.Я. Макоїда; редагування статті — М.М. Островський.

## Список літератури

1. Арт्योंменко ВВ, Семченко СС, Єгоренко ОС та ін. Симуляційне навчання в медицині: міжнародний та вітчизняний досвід. Одеський медичний журнал. 2015;6:67-74. [https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2015.06/m156\\_67.pdf](https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2015.06/m156_67.pdf).
2. Гуревич РС, Кадемія МЮ, Смарт-освіта — нова парадигма сучасної системи освіти. Теорія і практика управління соціальними системами: філософія, психологія, педагогіка, соціологія. 2016;4:71-8.
3. Мацегора НА, Полякова СО. Особливості клініко-лабораторних виявів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз та

- хіміорезистентний туберкульоз/ВІЛ/СНІД у термінальній фазі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:36-42. doi: 10.30978/TB2019-4-36.
4. Модернізація вищої освіти в Україні і світі: десять років наукового пошуку: колект. моногр. За заг. ред. В.П. Андрущенко та ін. Харків: Вид-во НУА; 2009. 504 с.
  5. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2017 р. № 1101 «Про утворення Національної служби здоров'я України». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-%D0%BF#Text>.
  6. Солдатенко М. Самостійна пізнавальна діяльність у контексті Болонського процесу. Рідна школа. 2005;1:3-5. [http://](http://catalog.library.tnpu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=145053)
  7. Терлеєва ЯС та ін. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:7-16. doi: 10.30978/TB2020-3-7.
  8. Шатковський ЯМ. Медична реформа та забезпечення доступності первинної медичної допомоги: адміністративно-правові засади. Публічне право. 2018;1:158-64. <https://www.publichne-pravo.com.ua/files/29/19.pdf>.
  9. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.

I.Ya. Makoida, M.M. Ostrovskyy, O.B. Molodovets, O.P. Melnyk-Sheremeta, A.B. Zuban, U.I. Shevchuk-Budz  
Ivano-Frankivsk National Medical University

## The Role of Higher Educational Institutions in the Training of Physician Specialists for the Management of Tuberculosis

The training of a specialist doctor, to one degree or another, competent in modern phthisiology plays the role of one of the cornerstones of a successful medical reform of phthisiology. Despite new achievements in diagnosis and treatment, the issue of combating tuberculosis (TB) remains extremely relevant. A new understanding and vision of this process is the need to create interdisciplinary teams of teachers for the integrated teaching of comorbid pathologies in the study of phthisiology, even in the conditions of undergraduate and, therefore, postgraduate education. After all, a patient with TB is a whole «bouquet» of ailments that requires a very careful attitude in terms of preventing potential.

Orientation of European Integration of Ukraine requires changes not only foreign political vectors and in the basis points of understanding of society. Delegating a significant percentage of the functions of care a patient with tuberculosis to family medicine, requires the formation of a cohort of professionals operating the basic specifications and technologies, which until now were the preference of a narrow field - phthisiology. In response to today's challenges, it is important, in our opinion, to train specialists from all branches of medicine involved in the process of diagnosing, treating, and preventing tuberculosis. Medical education cannot exist separately from practice. The patient is not a test that is enough to solve to get a certificate. A doctor's work with a sick person is painstaking, tiring work that requires a lot of effort. How not to lose a patient, where to take medicine, what to do with internally displaced persons, how to prevent diseases and thousands more questions that need to be responded to in a timely manner and have a quality answer. Because the possibility of achieving ambitious goals in the future depends on the competence of the doctor today. This is a world free from tuberculosis.

The aim of the article – to substantiate the special role of higher medical education institutions in Ukraine in training specialists equipped with the knowledge and skills necessary for tuberculosis control, taking into account trends related to modern social demands and needs.

**Keywords:** higher medical educational institution, training of a specialist doctor, treatment, prevention, tuberculosis.

### Контактна інформація / Corresponding author

Макоїда Ірина Яремівна, к. мед. н., доц. кафедри фізіотрії та пульмонології з курсом професійних хвороб  
<https://orcid.org/0000-0002-8258-2643>  
E-mail: makoydai@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 21.08.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.10.2024.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Макоїда ІЯ, Островський ММ, Молодовець ОБ, Мельник-Шеремета ОП, Зубань АБ, Шевчук-Будз УІ. Роль вищих навчальних закладів у підготовці лікарів-спеціалістів з ведення туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:107-110. doi: 10.30978/TB2024-4-107.
- I.Ya. Makoida, M.M. Ostrovskyy, O.B. Molodovets, O.P. Melnyk-Sheremeta, A.B. Zuban, U.I. Shevchuk-Budz. [The Role of Higher Educational Institutions in the Training of Physician Specialists for the Management of Tuberculosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:107-110. <http://doi.org/10.30978/TB2024-4-107>. Ukrainian.

# Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та ступеня доктора філософії (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

Статті публікуються українською або англійською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній формі на електронну пошту редакції (E-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, після 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://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.slovyk.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.

**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: [vital3@gmail.com](mailto:vital3@gmail.com); <http://tubvil.com.ua>

Передплату на періодичне друковане видання «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» можна оформити в редакції.

**Контакти:** (044) 298-00-62. E-mail: [vital3@gmail.com](mailto:vital3@gmail.com).  
Рекламні матеріали в журналі не друкуються.

## 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.

## Зразки дублювання джерел англійською мовою

### Стаття

Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/TB2021-1-5.

Lytvynenko NA, Feschenko YuI, Pogrebna MV, et al. [First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2021;1:5-14. <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-5>. Ukrainian.

### Книжка

Дужий ІД. Труднощі діагностики захворювань плеври. Суми: ВВІП «Мрія-1» ТОВ; 2008. 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostryky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.