



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

№ 3 (58) 2024

100-річчя з дня заснування кафедри фтизіатрії
та пульмонології Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

The Role of Video Thoracoscopy
in the Diagnosis of Sarcoidosis

Oral Microbiocenosis in Cases
of Inflammatory Periodontal Diseases
in Children with Tuberculosis

Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection

ukrainian peer-reviewed
scientific and practical
specialized medical
journal

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований медичний журнал

№ 3(58)
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

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 № 1 від 28.08.2024 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 17.09.2024 р.

Замовлення № 0324ТЛ

Ум. друк. арк. 12,32

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)

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

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.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ / EDITORIAL

- 5 Наукові досягнення кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(100-річчя з дня заснування кафедри)
В.І. Петренко, О.Б. Пікас
Scientific Achievements of The Department of Phthisiology
and Pulmonology of the Bogomolets National Medical University
(on the Occasion of the 100th Anniversary of the Founding of the Department)
V.I. Petrenko, O.B. Pikas

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ / HISTORY PAGES

- 16 100 років колапсхірургії туберкульозу в Україні
І.Д. Дужий, Р.Г. Процюк, В.Я. Пак
100 Years of Collapse Surgery for Tuberculosis in Ukraine
I.D. Duzhyi, R.G. Protsyuk, V.Ya. Pak

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES

- 23 Pleuropulmonary Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus
O.V. Iaremenko, D.I. Koliadenko, K.M. Iaremenko, N.D. Kozak, O.V. Dema
Плевропульмональні ураження у хворих на системний червоний вовчак
О.В. Яременко, Д.І. Коляденко, К.М. Яременко, Н.Д. Козак, О.В. Дема
- 32 Патоморфологічні зміни плаценти та плода при антенатальній асфіксії
в гострий період COVID-19 у вагітної
Т.В. Савчук
Pathomorphological Changes of the Placenta in Antenatal Asphyxia
of the Fetus Associated with the Coronavirus Disease (COVID-19)
in Pregnant Women
T.V. Savchuk
- 40 The Role of Video Thoracoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis
**M.S. Opanasenko, S.M. Shalahai, O.V. Tereshkovych, B.M. Konik,
L.I. Levanda, I.V. Liskina, L.M. Zahaba**
Роль відеоторакоскопії в діагностиці саркоїдозу
**М.С. Опанасенко, С.М. Шалагай, О.В. Терешкович, Б.М. Конік,
Л.І. Леванда, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба**
- 47 Oral Microbiocenosis in Cases of Inflammatory Periodontal Diseases
in Children with Tuberculosis
M.M. Shylo
Мікробіоценоз ротової порожнини при запальних захворюваннях
пародонта в дітей, хворих на туберкульоз
М.М. Шило
- 53 Вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу
на протиінфекційний захист у хворих на COVID-19
М.О. Соколенко
Impact of Comorbid Pathology and Severity of Clinical Course
on Anti-infective Protection in Patients with COVID-19
M.O. Sokolenko

- 60 Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання
Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук, В.І. Сливка
The Level of Vitamin D in Patients with Susceptible Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of its Influence on the Clinical Course of the Disease
L.D. Todoriko, Ya.I. Toderika, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka
- 66 Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine
I.O. Semianiv
Аналіз впливу різних чинників на поширеність туберкульозу в Україні
I.O. Сем'янів

ОГЛЯДИ / REVIEWS

- 74 Ефективність лікування хворих на туберкульоз: реалії, проблеми та перспективи (огляд літератури)
О.Б. Пікас, М.А. Семенюк
Efficiency of Treatment of Tuberculosis Patients: Realities, Problems and Perspectives (Review)
O.B. Pikas, M.A. Semeniuk
- 81 Significance of Juvenile Idiopathic Arthritis in Pediatric-Phthisiatric Practice (Review)
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, С.Б. Норейко, Р.М. Ясінський
Значущість ювенільного ідіопатичного артриту в дитячій фтизіатричній практиці (огляд літератури)
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, С.Б. Норейко, Р.М. Ясінський
- 86 Сучасні концепції значення прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19, на тлі метаболічних розладів (огляд літератури)
Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа
Contemporary Concepts of the Role of Pro-inflammatory Cytokines in COVID-19-Induced Pneumonia in the Context of Metabolic Disorders (Review)
R.B. Aliiev, A.S. Shapovalova, S.I. Abuwatfa
- 92 Сучасні підходи до діагностики харчової алергії у дітей: оральні провокаційні проби (огляд літератури)
О.В. Мозирська, О.В. Ємець
Modern Approaches to the Diagnosis of Food Allergy in Children: Oral Food Challenges (Review)
O.V. Mozyrska, O.V. Iemets

ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS

- 104 Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»
Submitting Articles to the Journal «Tuberculosis, Lung Diseases, HIV infection»



В.І. Петренко, О.Б. Пікас

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Наукові досягнення кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (100-річчя з дня заснування кафедри)

Висвітлено наукові досягнення кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за 100 років існування.

Кафедра фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця була заснована в 1924 р. Спочатку це була доцентура з туберкульозу при Київському медичному інституті, згодом — курс туберкульозу, у подальшому — кафедра туберкульозу. За період існування кафедра неодноразово змінювала назву (кафедра фтизіатрії, кафедра фтизіатрії з курсом пульмонології, кафедра фтизіатрії та пульмонології).

Під керівництвом А.І. Собкевича проведено науковий аналіз симптоматики туберкульозу та розроблено рекомендації із раціонального харчування хворих. Співробітники кафедри разом з Д.Я. Епштейном удосконалювали метод лікування туберкульозу за допомогою штучного пневмотораксу.

Під керівництвом В.П. Рудіна проведено аналіз вікової реактивності організму хворих на туберкульоз, вивчено особливості патогенезу, клініки, діагностики та лікування туберкульозу в юнаків і літніх осіб, досліджено туберкульозний менінгіт і нові методи кліматотерапії туберкульозу.

У роки, коли кафедру фтизіатрії очолював М.С. Пилипчук, розроблялися методи діагностики, удосконалювалося лікування хворих на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень (застосування гепарину, донаторів сульфгідрильних груп, галаскорбіну і протеолітичних ферментів, гемосорбції, ендолімфотерапії, аерозольтерапії, внутрішньовенне введення протитуберкульозних препаратів, проведення резекції легень із пневмоперитонеумом) та лікування хворих на туберкульоз із хронічним алкоголізмом. Проведено вивчення сурфактантної системи легень, мукоциліарного апарату, аерогематичного бар'єра, експерименти з пересадки легень на тваринах.

З 1997 р. кафедрою фтизіатрії та пульмонології завідує В.І. Петренко. Основні напрями наукової роботи — удосконалення існуючих і розробка нових методів антимікобактеріальної та патогенетичної терапії («Три-ві-плюс», «Дуфалак[®]», «Кагоцел[®]», «Глутаргін», адеметіонін, «Ліволін форте» та «Імунофан») у хворих на туберкульоз легень; застосування біокоригувальних технологій при невідкладних станах у пульмонології та новітніх технологій у діагностиці (доплерографія) і лікуванні (інформаційно-хвильова терапія «ІХТ-Поріг») туберкульозу; екологічні проблеми у фтизіатрії та пульмонології (куріння цигарок, іонізуючого випромінювання).

Студентський гурток на кафедрі фтизіатрії та пульмонології функціонує з 1960 р. Студенти-гуртківці беруть участь у виконанні науково-дослідних робіт кафедри, виступають із доповідями на конференціях, конгресах і форумах, друкують отримані результати у збірниках тез і фахових журналах, посідають призові місця на олімпіадах міжнародного рівня.

Ключові слова

Кафедра фтизіатрії та пульмонології, наукова робота, статті, тези, доповіді, конференції, туберкульоз, діагностика, лікування.

Туберкульоз є надзвичайно гострою та актуальною медико-соціальною проблемою у світі та зокрема в Україні. Від туберкульозу помирає більше хворих, ніж від усіх інфекційних захворювань разом. Україна посідає 7-ме місце за показником захворюваності та 2-ге місце в Європі за рівнем смертності від туберкульозу (8,7 на 100 тис. населення, в Європі — 2,6) [52]. Щорічно в Україні виявляють близько 27 тис. нових випадків туберкульозу, помирає близько 3700 хворих, щодня — 10 осіб [3]. Часто спостерігається поширений деструктивний процес зі значним виділенням мікобактерій туберкульозу (МБТ).

Туберкульозна інфекція існує з давніх часів і належить до найнебезпечніших захворювань, від якого в минулому помирав кожний 7-й пацієнт.

У 2024 р. виповнюється 100 років із дня заснування кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця.

У 1924 р. в Київському медичному інституті було створено доцентуру з туберкульозу, у 1929 р. — курс туберкульозу, у 1934 р. — кафедру туберкульозу, до якої у 1983 р. був приєднаний курс пульмонології. За період існування кафедра неодноразово змінювала назву (кафедра фтизіатрії, кафедра фтизіатрії з курсом пульмонології, кафедра фтизіатрії та пульмонології).

Доцентурою з туберкульозу керував професор Антон Іванович Собкевич, з 1929 р. курс туберкульозу очолював професор Давид Якович Епштейн. З 1948 до 1960 р. кафедрою туберкульозу завідував професор Володимир Петрович Рудін, з 1960 до 1997 р. кафедрою фтизіатрії керував професор Микола Степанович Пилипчук, з 1983 р. курс пульмонології очолив доцент Юрій Дмитрович Усенко, з 1997 р. кафедрою фтизіатрії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця завідує заслужений лікар України, доктор медичних наук професор Василь Іванович Петренко.

Дуже тяжка ситуація з туберкульозу в минулому сприяла проведенню низки наукових досліджень. Співробітники кафедри під керівництвом А.І. Собкевича проводили науковий аналіз симптоматики туберкульозу та розробляли рекомендації з раціонального харчування хворих, під керівництвом Д.Я. Епштейна — удосконалювали метод лікування туберкульозу за допомогою штучного пневмотораксу. У роки, коли кафедрою завідував В.П. Рудін, досліджено вікову реактивність організму хворих на туберкульоз, особливості патогенезу, клініки, діагностики та лікування туберкульозу в юнаків і літніх осіб, туберкульозний менінгіт і нові методи кліматотерапії туберкульозу. Було запропоновано апарат для накладання штучного пневмотораксу, вивчалися



**Антон Іванович
Собкевич**



**Давид Якович
Епштейн**

питання трудотерапії у пацієнтів (Г.Р. Сидоренко), було модифіковано екстраплевральну торакопластику (В.Н. Савич).

Розробка методів діагностики та вдосконалення лікування хворих на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень — це основний науковий напрям діяльності кафедри фтизіатрії під керівництвом професора М.С. Пилипчука. У цей період впроваджено в лікувальну практику гепарин, донатори сульфгідрильних груп і галаскорбін (для профілактики та усунення побічної дії туберкулостатиків), протеолітичні ферменти у хворих на туберкульоз та гнійні захворювання легень, розроблено методики введення в вену та легеневу артерію протитуберкульозних препаратів, гемосорбції, ендолімфотерапії, проведення резекції легень із застосуванням плазмозамінних розчинів і автокрові. Співробітники кафедри застосовували аерозольтерапію, оцінювали стан сурфактантної системи легень, мукоциліарного апарату та аерогематичного бар'єра при захворюваннях органів дихання, проводили експерименти на тваринах із пересадки легень (М.С. Пилипчук, 1987), розробляли лікування хворих на туберкульоз, які страждають на хронічний алкоголізм (М.С. Пилипчук, В.П. Мельник, 1990).

Наукові традиції М.С. Пилипчука продовжує професор В.І. Петренко. За період його керування виконано 12 господарсько-договірних, 6 ініціативно-пошукових та 6 науково-дослідних робіт (НДР) за кошти державного бюджету, проведено одне багаточентрове міжнародне рандомізоване клінічне дослідження.

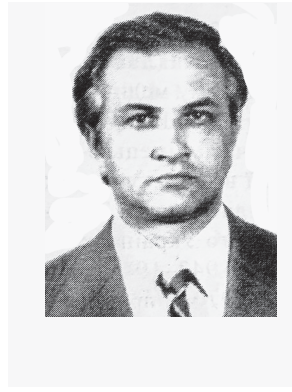
За захворювання органів дихання нині посідають одне з провідних місць в Україні, деякі з них призводять до інвалідності. Проведено клінічні дослідження препаратів для лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань органів дихання: продуктів, що містять сою (2006), «Амброксолу-КВ» (2007), «Мукалтину® форте»



Володимир Петрович Рудін



Микола Степанович Пилипчук



Юрій Дмитрович Усенко



Василь Іванович Петренко

(2007), «Бронхофіту» (2007), «Ареану» (2008), «Ацетицистеїну-Астрафарм» (2008), «Левофлоксацину-500 Здоров'я» (2008), «Азитроміцину Здоров'я» (2009) тощо.

Україна входить до першої десятки країн з найвищим показником захворюваності на лікарсько-стійкий туберкульоз. Однією з причин напруженої ситуації з туберкульозом в Україні є низький рівень ефективності лікування хворих та його неконтрольованість, що стало приводом для проведення НДР «Вивчення можливості підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз шляхом удосконалення методів антимікобактеріальної та патогенетичної терапії» (01.01.2000—31.12.2004), «Вивчення поширеності та ефективності методів лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу» (01.01.2005—31.12.2010), «Клінічний перебіг туберкульозу та методи корекції його лікування у хворих на поєднанні захворювання туберкульоз/ВІЛ-інфекція» (01.01.2011—31.12.2015), «Оцінка результатів лікування і розробка методів його корекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (чутливий до антимікобактеріальних препаратів) Києва та Київської області» (01.01.2016—31.12.2018), «Оцінка результатів лікування і розробка методів його корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень Києва та Київської області» (01.01.2019—31.12.2023).

На кафедрі виконувалися також НДР за кошти державного бюджету (замовник — МОЗ України): «Удосконалення існуючих і розробка нових методів антимікобактеріальної та патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень» (01.01.2002—31.12.2005), «Поширеність, клінічний перебіг та наслідки лікування туберкульозу в осіб серед груп підвищеного ризику захворювання» (01.01.2008—31.12.2009), «Особливості перебігу туберкульозу та вірусних гепатитів на

тлі ВІЛ-інфекції» (01.01.2013—31.12.2015), «Ризик гепатотоксичних реакцій під час лікування туберкульозу залежно від генотипу цитохрому» (01.06.2018—31.06.2019), «Застосування новітніх технологій у діагностиці та лікуванні туберкульозу» (01.01.2018—31.12.2020), «Прогнозування розвитку захворюваності на туберкульоз в Україні у зв'язку з пандемією COVID-19» (01.01.2021—31.12.2023).

Сучасна ситуація в Україні (ВІЛ-інфекція, COVID-19, воєнні дії на території країни, міграція населення, наявність біженців і тимчасово переміщених осіб) спричинила збільшення поширення туберкульозу, тому заплановано проведення НДР на тему «Особливості клініко-епідеміологічної ситуації з туберкульозом в Києві та Київській області в умовах воєнного стану та визначення шляхів її покращення» (01.01.2024—31.12.2026). На результатах дослідження ґрунтується дисертація аспіранта М.А. Семенюк.

Завдяки антимікобактеріальній терапії (АМБТ) досягнуто великих успіхів у боротьбі з туберкульозом, але необхідно також підсилити імунну систему організму. Імунітет при туберкульозі залежить від активності фагоцитозу та формування антитіл. На базі кафедри фтизіатрії та пульмонології створено сучасну лабораторію імунологічної діагностики, в якій за допомогою імуноферментного аналізу вивчено вміст у сироватці крові імуноглобулінів IgG, IgM, IgA, специфічних до МБТ (В.І. Петренко, Т.В. Малиновська, О.В. Стополянський, Ю.А. Варченко, 2003, 2015) та IgE, який відіграє важливу роль у диференційній діагностиці інфікування МБТ дітей та алергійних реакцій нетуберкульозної етіології (В.І. Петренко, О.В. Биченко, 2008). Визначали також моноклональні антитіла, апоптоз, цитокіни, інтерферон, що дало змогу прогнозувати клінічний перебіг туберкульозу і вчасно скоригувати терапію у хворих на туберкульоз

(В.І. Петренко, Ю.А. Варченко, 2007). Вивчено склад та роль ейкозаноїдів у фізіології та патології легень (В.І. Петренко, 1997, 2009).

Проведено дослідження амінокислотного складу крові в здорових осіб та хворих на вперше діагностований туберкульоз легень методом іонно-обмінної рідинно-колонної хроматографії (В.І. Петренко, І.О. Галан, 2007, 2008), вмісту жирних кислот і метаболітів оксиду азоту в крові у здорових осіб і хворих на туберкульоз легень (постраждалих і нестраждалих від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС) (В.І. Петренко, О.Б. Пікас, 2006, 2007, 2008).

Результати досліджень кафедри фтизіатрії та пульмонології дали змогу уточнити механізм і особливості перебігу туберкульозного процесу, що сприяло розробці нових методів діагностики, лікування й профілактики туберкульозу та ВІЛ-інфекції.

Співробітниками кафедри фтизіатрії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця запропоновано нові способи діагностики туберкульозу, оцінки тяжкості його перебігу та прогнозу результатів лікування цієї хвороби, способи оцінки ступеня ризику й прогнозування розвитку бронхолегеневих захворювань, оцінки порушень адаптаційних можливостей організму (В.І. Петренко, О.Б. Пікас, 2005, 2006).

Антимікобактеріальна терапія асоціюється з дуже токсичним впливом на функцію печінки. З огляду на це співробітниками кафедри запроваджено метод ультразвукової діагностики (зокрема доплерографію гепатобіліарної системи), що дало змогу проводити диференційну діагностику гепатотоксичного і холестатичного варіантів побічної дії протитуберкульозних препаратів та своєчасну й ефективну їхню корекцію (В.І. Петренко, О.М. Павленко, 2002, 2004). Розроблено спосіб терапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із використанням гепатопротектора глутаргіну (В.І. Петренко, О.М. Павленко, 2004), адеметіоніну (В.І. Петренко, Г.Ф. Марченко, 2019).

Сучасні антимікобактеріальні препарати високоефективні при застосуванні разом із патогенетичними засобами, тому важливе значення мають не лише вдосконалення і пошук нових протитуберкульозних препаратів, а й адекватна патогенетична терапія. Патогенетичні засоби впливають на запалення, процеси регенерації, поліпшують переносність хіміопрепаратів і психологічний стан пацієнта. Співробітниками кафедри проведено пошук патогенетичних засобів лікування хворих на туберкульоз: розроблено схему призначення комплексу «Три-ві-плюс» (Р.Г. Процюк, І.М. Кононенко, 2002), впроваджено екологічно безпечний метод інформаційно-

хвильової терапії «ІХТ-Поріг» (В.І. Петренко, О.М. Павленко, 2002), що запобігає розвитку побічних реакцій при супутніх захворюваннях, синглетно-кисневу терапію в дітей (сприяє виразній дезінтоксикації організму та швидшому зменшенню інтоксикаційних симптомів) (В.І. Петренко, О.М. Тонковид, І.Л. Рубан, 2006). Доведено доцільність застосування препарату «Дуфалак®» для корекції амінокислотного складу крові (В.І. Петренко, І.О. Галан, 2019, 2020), препарату «Кагоцел®» — для корекції показників імунної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (В.І. Петренко, Ю.А. Варченко, 2010, 2015), препаратів «Ліволін форте» та «Імунофан» — для корекції складу жирних кислот крові й показників імунної системи у хворих на туберкульоз легень (О.Б. Пікас, 2009, 2013).

Однак патогенетичної терапії недостатньо, якщо організм хворого на туберкульоз легень не буде адекватно забезпечений харчуванням під час хіміотерапії та після її завершення. Цю проблему також вивчали на кафедрі фтизіатрії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця (Р.Г. Процюк, С.Т. Омельчук, І.О. Галан, 2021).

Нині профіль захворюваності на туберкульоз змінюється — зростає кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), що призвело до збільшення кількості інфекційно небезпечних та невиліковних випадків хвороби. Вивчено особливості перебігу, діагностики та лікування неспецифічних захворювань органів дихання, спричинених COVID-2019 (В.І. Петренко, С.Б. Норецько, Я.В. Бондаренко, 2020), та туберкульозу і ВІЛ-інфекції (Р.Г. Процюк, В.І. Петренко, Г.В. Радиш, 2007, 2017; В.І. Петренко, Г.Ф. Марченко, 2018; В.І. Петренко, О.Г. Стополянський, 2023).

Недостатня увага до супутніх захворювань та самого туберкульозу є частою причиною діагностичних і лікувальних помилок. Наявність в організмі одночасно ВІЛ-інфекції та туберкульозу призводить до взаємного прогресування хвороби на тлі різкої стимуляції клітинного імунітету. Щорічно зростає частка ВІЛ-інфікованих із резистентними формами туберкульозу. Туберкульоз спричиняє понад 40 % випадків смерті від інфекційних хвороб і є найчастішою причиною смерті ВІЛ-позитивних осіб. Дослідження туберкульозу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією покладені в основу кандидатської дисертації асистента О.В. Стополянського.

На кафедрі значна увага приділяється питанням розвитку екологічної пульмонології та фтизіатрії, зокрема проблемам, пов'язаним із наслідками аварії на ЧАЕС, вивчається роль екологічних чинників у виникненні бронхолегеневих

**Науковці зі США на кафедрі
фтизіатрії та пульмонології НМУ
імені О.О. Богомольця
28.08.2017 р.**



захворювань. Особливе місце у виникненні бронхолегеневих захворювань відводиться курінню цигарок (пасивному й активному) (В.І. Петренко, О.Б. Пікас, 2001, 2006, 2017, 2018) і наслідкам впливу іонізуючого випромінювання (В.І. Петренко, О.Б. Пікас, 2003, 2004, 2010, 2019).

Напруження епідемічної ситуації з туберкульозу в усьому світі та зокрема в Україні зумовлено також зростанням інфікування населення МБТ, погіршенням діагностики туберкульозу та неухильним погіршенням клінічного перебігу хвороби у пацієнтів.

Співробітниками кафедри складено алгоритм оцінювання ризику поширення інфекції в середку після виявлення першого випадку (індекс-пацієнт). Для відстеження шляхів поширення інфекції використовують молекулярно-генетичні методи (В.І. Петренко, М.Г. Долинська, 2017, 2018, 2019).

З урахуванням ризику тривалої контагіозності хворого на туберкульоз (за неповноцінного лікування) досліджено можливість застосування сурогатних маркерів гепатотоксичності — білка FАВР, цитохрому Р-450 2Е1 (СУР2Е1) і аденозиндезамінази для діагностики туберкульозу (В.І. Петренко, М.Г. Долинська, 2019).

Нині в Україні залишається складною епідемічна ситуація з туберкульозу в дітей, спостерігається збільшення частоти тяжких поширених деструктивних форм. Встановлення причин несвоєчасного виявлення туберкульозу в дітей і вдосконалення підходів до діагностики цього захворювання в педіатричній практиці є ще одним напрямом наукової роботи кафедри, яка тісно пов'язана з двома провідними медичними школами США: медичною школою університету Браун (Провіденс, Род-Айленд) і бостонсь-

кою медичною школою (Бостон, Массачусетс). На кафедрі виконували дослідження за грантами Фонду RI (RI Foundation) та Центру дослідження СНІД Бостон-Провіденс (Providence Boston Center for AIDS Research, CFAR). Розроблено нові методи діагностики туберкульозу в дітей, проведено епідеміологічний аналіз і виявлення предикторів результатів лікування туберкульозу у хворих різних вікових груп. Результати спільних наукових досліджень наведено в публікаціях в авторитетних медичних журналах України та світу.

Співробітниками кафедри проводять наукові дослідження в Україні та на міжнародному рівні, що підтверджує звіт альянсу «Несплачений рахунок. Як вугільні електростанції руйнують наше здоров'я» [6], НДР і статті, надруковані у вітчизняних та зарубіжних журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних системах і спеціалізованих каталогах (Web of Scieis, Scopus, Index Copernicus, Google Scholar тощо) [37, 40–46, 49–51].

Щорічно науковці кафедри виступають з доповідями на найпрестижнішому форумі, присвяченому туберкульозу, — Всесвітній конференції зі здоров'я легень. Співробітниками кафедри отримано 12 патентів на корисну модель [1, 2, 10, 13, 14, 18–23, 34], вони є авторами 6 інформаційних листів [12, 16, 17, 36], методичних рекомендацій [4, 15, 33], програми навчальної дисципліни [24] брали участь у розробці 7 стандартів МОЗ України.

Результати наукових досліджень оприлюднено під час міжнародних зустрічей за круглим столом, на науково-методичних конференціях з міжнародною участю (Київ, 2004, 2005, 2006, 2011, 2013, 2014, 2018, 2020), форумах, симпозіумах, виставках і нарадах завідувачів кафедр

фтизіатрії та пульмонології медичних закладів України (Київ, 2004, 2005, 2006, 2011, 2014, 2018), де також обговорювалися питання вивчення дисципліни «фтизіатрія» для студентів медичних факультетів, медично-психологічного та стоматологічного факультетів.

Кафедра застосовує інформаційні технології для розширення знань про туберкульоз, інформування населення про клінічні ознаки захворювання та заходи профілактики, пропагує здоровий спосіб життя. Щодо ситуації з туберкульозу та неспецифічних захворювань органів дихання співробітники кафедри неодноразово виступали на телебаченні («1+1», «Тоніс») та радіостанції «Ера» (В.І. Петренко, Р.Г. Процюк, О.Б. Пікас, Г.О. Тимошенко, В.І. Потайчук), проводили зустрічі за круглим столом, організовані кафедрою фтизіатрії та пульмонології НМУ: «До Всесвітнього дня боротьби проти туберкульозу», «До Всесвітнього дня боротьби проти хронічного обструктивного захворювання», «До Всесвітнього дня без тютюну». Участь у цих заходах брали студенти, науковці з інших країн, співробітники кафедр НМУ і бібліотеки. В одній із зустрічей взяв участь доктор Елют Якобс Перлмана (магістр громадського здоров'я та тропічної медицини, магістр державного управління, керівник громадської організації «Міжнародний Інститут проблем ВІЛ/СНІД та туберкульозу» (США)). Неодноразово проводили скайп-конференції (США—Україна). Зокрема у 2017 р. за участю співробітників НМУ імені О.О. Богомольця (В.І. Петренко, С.Г. Гичка — завідувач кафедри патологічної анатомії) і колег з університетів США (Роберта Хорсбург, професор кафедри епідеміології Бостонського університету, США, Наталія Рибак, лікар університетської клініки Університету Брауна, Рейчел Паділла, студентка, Елен Дженкінс).

Застосування інноваційних методів у викладанні дисципліни «фтизіатрія» на кафедрі відповідає вимогам і потребам сьогодення та впроваджується в навчальний процес.

На кафедрі захистили дисертації Д.Я. Епштейн (1924 — докторська) та М.С. Пилипчук (1955 — кандидатська, 1963 — докторська), під керівництвом В.П. Рудіна виконано 3 кандидатські дисертації (Б.А. Березовський, М.С. Пилипчук, Д.І. Покотило), під керівництвом М.С. Пилипчука — 11 докторських і 48 кандидатських дисертацій.

Нині кафедру фтизіатрії та пульмонології очолює професор В.І. Петренко — відомий вчений у галузі фтизіатрії і пульмонології в Україні та за її межами. Він є членом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і легеневиими хво-

робою, активно співпрацює із ВООЗ та Агентством США з міжнародного розвитку (United States Agency for International Development (USAID)), є експертом Всесвітньої академії рейтингів наукових досліджень — QS World University Ranking (QS Global Academic Survey). Під його керівництвом підготовлені лікарі-фтизіатри, навчалися лікарі-інтерни, клінічні ординатори, аспіранти. На кафедрі виконано і захищено 2 докторські дисертації (В.І. Петренко, 1997; О.Б. Пікас, 2013), 7 кандидатських (В.В. Панасюк, 1997; О.Б. Пікас, 1998; В.І. Потайчук, 2001; О.Є. Бєгоулев, 2006; Ю.А. Варченко, 2015; Ю.Б. Загута, 2019; І.О. Галан, 2021), 1 доктора філософії (О.Г. Стополянський, 2024).

У 1931 р. А.І. Собкевич опублікував підручник «Туберкульоз» українською мовою [38]. Понад 40 наукових праць Д.Я. Епштейна присвячені питанням фтизіатрії: монографія «Душа туберкульозного хворого» (1927), «Штучний пневмоторакс» (1931), «Туберкулез и вегетативная нервная система» (1931), «Туберкулез, его предупреждение и лечение» (1943). В.П. Рудін опублікував монографію «Туберкулез» (кортико-висцеральна патологія і терапія) (1951). Тоді ж опублікована праця з терапії та санаторного лікування хворих на туберкульоз легень (В.Х. Оксюзов).

За матеріалами наукових досліджень М.С. Пилипчуком видано «Атлас резекции легких и пневмонэктомий» (1972), монографії «Колапсхирургия туберкулеза легких», «Хирургия туберкулеза легких и плевры», «Туберкулёмы легких, плевры и средостения», «Внутривенная антибактериальная терапия больных туберкулёзом с гнойными заболеваниями легких», «Туберкулёзный менингоэнцефалит» (1987), «Медицинская реабилитация после операций на легких», «Болезни органов дыхания», підручник «Туберкульоз» (4 видання) тощо.

В.І. Петренко продовжує традиції свого учителя М.С. Пилипчука. Під його керівництвом видано багато навчальних посібників та підручників для підготовки студентів вищих медичних навчальних закладів [7, 8, 11, 25–32, 35, 47, 48]. Співробітники кафедри також є співавторами навчальних посібників та підручників [5, 9, 39].

Підручник «Туберкульоз ВІЛ-інфекція/СНІД» (за ред. В.Ф. Москаленка, Р.Г. Процюка, В.І. Петренка та ін.) визначено як краще навчальне видання з медицини у Першому Всеукраїнському конкурсі видань для вищих навчальних закладів «Університетська книга-2010», отримано II премію в номінації «Навчальні посібники».

В.І. Петренко у 2010 році заснував видання журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-ін-



Видавнича діяльність кафедри фтизіатрії та пульмонології

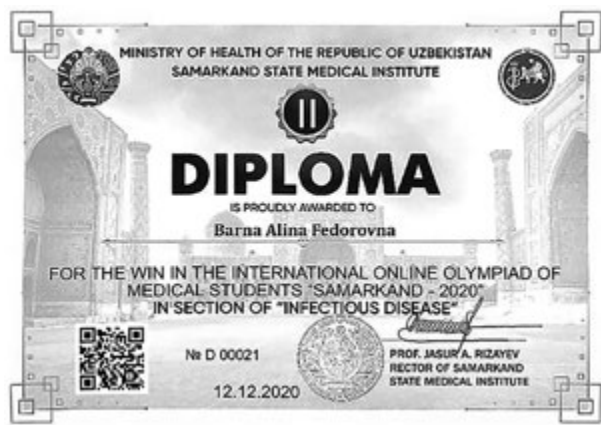
фекція», членами редакційної ради якого є професори Р.Г. Процюк і С.Б. Норейко.

Співробітники кафедри фтизіатрії та пульмонології є членами спеціалізованих рад із захисту дисертацій (В.І. Петренко, Р.Г. Процюк, С.Б. Норейко).

Таким чином, можна говорити про активну роботу співробітників кафедри фтизіатрії та пульмонології. За вагомі досягнення в професійній діяльності та сумлінну працю колектив кафедри неодноразово нагороджувався почесними грамотами та подяками Київського міського голови, МОЗ України, вченої ради НМУ імені О.О. Богомольця, нагрудним знаком МОН Ук-

раїни «Відмінник освіти України», орденами «За заслуги» III ступеня, Святого Архистратига Михаїла та Святого Рівноапостольного князя Володимира Великого III ступеня.

Студентський гурток на кафедрі фтизіатрії та пульмонології функціонує з 1960 р. Першим науковим керівником його був професор М.С. Пилипчук. Студенти-гуртківці брали участь у всесоюзних, республіканських (В.І. Петренко, А.П. Путаненко, В.В. Руденко), міських (В.В. Руденко, В.І. Петренко, В.Л. Глушко) та інститутських (Н. Остапенко, В.С. Філоненко) конференціях. Студент Ігор Прохорович був нагороджений медаллю «Кращий гуртківець України» (у 1980-х роках).



Диплом (2-е місце) за участь у міжнародній олімпіаді «Самарканд-2020» (Узбекистан, 2020) студентки А. Барни

Нині студентським науковим гуртком керує професор кафедри О.Б. Пікас. Гуртківці беруть участь у виконанні НДР кафедри та виступають із доповідями на конференціях, конгресах і форумах, друкують отримані результати в збірниках тез і фахових періодичних виданнях.

Студент-гуртківець С. Ігумнов нагороджений дипломом за кращу доповідь у Дніпропетровську (2002), А. Водяник, К. Ковалишин — дипломом III ступеня за участь у конференції в Казахстані (2014), К. Морачковська, М. Кирилович — сертифікатами за участь у конференції в Мінську (Білорусь, 2018), клінічні ординатори А. Мамотенко і В. Єрьоменко — дипломами I ступеня за перемогу в конкурсі стендових доповідей (Чернівці, 2015).

Активну участь студенти беруть у роботі «Квітневих студентських наукових сесій» (Київ). За кращу студентську доповідь нагороджені А. Андріяка (2005 р., I місце), Т. Шевчук і Л. Герман (2005 р., II місце), В. Малютіна та О. Зарубіна (2011, 2012), А. Водяник (2013). У 2017 р. отримали дипломи Ю. Кухарівська (I ступеня) і А. Імбер (II ступеня), сертифікат (про участь) — С. Кравчик, І. Кудлацька-Тишко, А. Малиш. У 2018 р. відмічені дипломами Ю. Кухарівська (I ступеня), С. Кравчик і Iwandza Neil-Franck

(II ступеня), І. Кудлацька-Тишко, А. Малиш (III ступеня).

На III грантовій конференції студентів НМУ імені О.О. Богомольця (квітень 2017 р.) Ю. Кухарівська (студентка 5 курсу) та С. Баран (старший лаборант кафедри біохімії) отримали грант для виконання наукової роботи, замовником якої був НМУ імені О.О. Богомольця.

Неодноразово відбувалися зустрічі студентів-гуртківців кафедри із науковцями зі США. Студенти А. Водяник, С. Устинов, Ю. Кухарівська та клінічний ординатор А. Мамотенко брали активну участь у науковому проєкті міжнародної дослідницької групи (одномісячне стажування в США).

Високий рівень знань гуртківці продемонстрували на всеукраїнських олімпіадах, переможцями яких були Л. Шевченко (I місце, 2005), М. Слободяник (I місце, 2006), К. Володько (I місце, 2007). Заохочувальними грамотами нагороджені студенти В. Таранчук (2005) і А. Куц (2006).

У міжнародній олімпіаді «Самарканд-2020» (Узбекистан, 2020) взяли участь студенти 4-го курсу медичного факультету № 4 (науковий керівник — д. мед. наук, проф. О.Б. Пікас): А. Барна отримала диплом за 2-е місце, Л. Фещук — сертифікат про участь.

Отже, кафедрою фтизіатрії та пульмонології НМУ імені О.О. Богомольця проводиться велика науково-дослідна робота. Наукова діяльність кафедри спрямована на виявлення та діагностику хворих на туберкульоз і пацієнтів із бронхолегеневими захворюваннями (зокрема з COVID-19) та ВІЛ/СНІД, розробку й удосконалення методів їхнього лікування. Важливу роль відведено впливу куріння та іонізувального випромінювання на виникнення хвороб.

Триває активна наукова робота студентів-гуртківців кафедри. Вони беруть участь у виконанні НДР та виступають із доповідями на конференціях, конгресах, форумах, в олімпіадах, де посідають призові місця, друкують отримані результати у збірниках тез і фахових журналах.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: редактування статті — В.І. Петренко; збір та обробка матеріалів — О.Б. Пікас.

Список літератури

1. Андреева ОГ, Громов ВВ, Білогорцева ОІ. Патент № 22788 Україна, МПК А 61 К 35/145. Спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, поєднаний з цукровим діабетом; опубл. 05.05.2007, Бюл. 5/2007.
2. Андреева ОГ, Загута ЮБ, Бегоулев ОС, Процюк РГ. Патент UA № 201201154 Україна. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом; опубл. 06.02.2012, Бюл. 2/2012.
3. Білогорцева ОІ. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи. Укр пульмонол журн. 2008;(3, дод.): 29-30.
4. Гайова ЛВ, Журило ОА, Губський ЮІ, Пікас ОБ та ін. Оптиміальне співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В₆ при лікуванні деструктивного туберкульозу. Метод. реком. К.; 2006. 56 с.
5. Горювий ВІ, Яцина ОІ, Шапринський ВО та ін. Нетримання сечі у жінок. Навч. посібн. Вінниця: Твори; 2020. 472 с.
6. Дженон К, Хасче Д, Сміт Д, Пікас ОБ. Неспалений рахунок. Як вугільні електростанції руйнують наше здоров'я.

- Звіт Альянсу з охорони здоров'я та довкілля. 2015. 35 с. https://issuu.com/ecocentre/docs/coal_impact_on_health_ua.
7. Москаленко ВФ, Петренко ВІ, Тимошенко ГО. Фтизіатрія: навч. посібн. (ВУЗ IV у. а.). К.: Медицина; 2010. 200 с.
 8. Москаленко ВФ, Петренко ВІ, Тимошенко ГО. Фтизіатрія: учебное пособие (ВНЗ IV р. а.). К.: Медицина; 2012. 200 с.
 9. Мошнич ПС. Медицина дитинства. За ред. ПС. Мошнич. К.: Здоров'я; 1994. 2350 с.
 10. Патон БЄ, Мовчан БО, Розенфельд ЛГ, Москаленко ВФ, Лизогуб ВГ, Петренко ВІ. Патент № 41946 Україна, МПК А 61 К 33/38, А 61 Р 11/00. Протитуберкульозний і антимікробний лікарський засіб; опубл. 10.06.2009, Бюл.11/2009.
 11. Петренко ВІ. Фтизіатрія: учебник (ВУЗ IV у. а.). Под ред. проф. ВІ Петренко. К.: Медицина; 2008. 488 с.
 12. Петренко ВІ, Биченко ЛВ. Спосіб діагностики інфікованості мікобактеріями туберкульозу осіб, контактних по туберкульозу. Інформаційний лист. Випуск з проблеми «Фтизіатрія». 25.03.2008. 2 с.
 13. Петренко ВІ, Варченко ЮА, Андрєєва ОГ. Патент UA 52292 № 201000701 Україна, МПК А 61 К 35/00. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень; опубл. 25.01.2010, Бюл. № 16/2010.
 14. Петренко ВІ, Галан ІО, Андрєєва ОГ. Патент № 32871 Україна, МПК А 61 К 35/00. Спосіб лікування хворих на поширені форми туберкульозу легень; опубл. 05.11.2007, Бюл.11/2008.
 15. Петренко ВІ, Пікас ОБ, Потайчук ВІ та ін. Тексти диктантів для учнів загальноосвітніх (усіх типів), професійно-технічних та вищих (I–II рівнів акредитації) навчальних закладів з питань профілактики туберкульозу. Методичні рекомендації. К.: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2002. 16 с.
 16. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Спосіб прогнозування підвищеного ризику щодо бронхо-легеневих захворювань за вологовидільною функцією легень. Інформаційний лист. К.: Укрмедпатентінформ; 2004. 2 с.
 17. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Діагностика підвищеного ризику бронхолегеневих захворювань за допомогою газохроматографічного аналізу жирних кислот у конденсаті видихнутого повітря. Інформаційний лист. К.: Укрмедпатентінформ; 2003. 2 с.
 18. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Патент № 6913 Україна, МПК А 61 В 5/08. Спосіб прогнозування ризику розвитку бронхолегеневих захворювань; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № 20041210965; заявл. 30.12.04; опубл. 16.05.05, Бюл. № 5 (I кн.) / 2004. 4 с.
 19. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Пат. № 9191 Україна, МПК G 01 N 33/483. Спосіб оцінки тяжкості перебігу туберкульозу легень; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № u 200501369; заявл. 15.02.05; опубл. 15.09.05, Бюл. № 9 (I кн.) / 2005. 4 с.
 20. Петренко ВІ, Пікас ОБ, Брюзгіна ТС. Патент № 5063 Україна, МПК G 01 N 33/48. Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку бронхолегеневих захворювань; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № 20040605174; заявл. 30.06.04; опубл. 15.02.05, Бюл. № 2 (I кн.) / 2004. 4 с.
 21. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Патент № 17498 Україна, МПК G 01 N 33/50. Спосіб оцінки ступеня декомпенсації хронічного легеневого серця при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № u 200605696; заявл. 24.05.06; опубл. 15.09.06, Бюл. № 9 (I кн.) / 2006. 4 с.
 22. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Патент № 18831 Україна, МПК G 01 N 33/50, А 61 В 5/145. Спосіб діагностики клінічної форми вперше виявленого туберкульозу легень; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № u 200606437; заявл. 09.06.06; опубл.15.11.06, Бюл. № 11 (I кн.) / 2006. 4 с.
 23. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Патент № 11404 Україна, А 61 В 5/08. Спосіб оцінки адаптаційних можливостей організму; опубл. 15.12.2005, Бюл. № 12 / 2005.
 24. Петренко ВІ, Тимошенко ГО, Андрєєва ОГ, Донець ДГ. Актуальні проблеми фтизіатрії та пульмонології. Програма навчальної дисципліни (курс за вибором) для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. К.; 2010. 24 с.
 25. Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Шевченко ОС та ін. Фтизіатрія: підручник (ВНЗ IV р. а.). За ред. В.І. Петренка. К.: Медицина; 2015. 472 с.
 26. Петренко ВІ, Москаленко ВФ, Фещенко ЮІ та ін. Фтизіатрія. Підручник. За ред. проф. В.І. Петренка. Вінниця: Нова книга; 2006. 504 с.
 27. Петренко ВІ, Бондаренко ЯВ, Павлова КС, Семенова ОО. Запобігання і подолання проявів стигматизації та дискримінації стосовно людей, які стикаються з туберкульозом: навчально-методичний посібник для студентів медичних закладів. USAID, PATH; 2023. 22 с.
 28. Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Шевченко ОС та ін. Фтизіатрія. Под ред. ВІ Петренко. К.: Медицина; 2016. 440 с.
 29. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. К.: ДКС центр; 2015. 112 с.
 30. Петренко ВІ, Долинська МГ, Александрін ВВ, Петренко ВВ. Профілактика туберкульозу: навч. посібн. К.: Ріджі; 2017. 88 с. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/3043>.
 31. Петренко ВІ. Диференціальна діагностика та інші проблеми туберкульозу в клінічних ситуаціях: підручник. За ред. ВІ Петренка, ММ Савули. Тернопіль: Укрмедкнига; 2009. 244 с.
 32. Пилипчук МС, Петренко ВІ. Фтизіатрія. К.: Вища школа; 1998. 255 с.
 33. Пилипчук МС, Петренко ВІ, Прошок РГ та ін. Діагностика порушень бар'єрної функції легень і методи їх корекції при захворюваннях органів дихання, що виникли внаслідок аварії на ЧАЕС: метод. рекомендації. К.; 1995. 20 с.
 34. Пікас ОБ. Патент № 18989 Україна, МПК G 01 N 33/487. Спосіб визначення ступеня тяжкості перебігу бронхолегеневих захворювань; заявник і власник патенту Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця. № u 200607477; заявл. 05.07.06; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11 (I кн.) / 2006. 4 с.
 35. Прошок РГ, Москаленко ВФ, Петренко ВІ, Шербіньська АМ. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД: навч. посібн. К.: Медицина; 2009. 423 с.
 36. Прошок РГ, Омельчук СТ, Аністратенко ТІ, Галан ІО. Патогенетичне обґрунтування нутриціологічної корекції порушень процесів обміну при класичній схемі лікування вперше виявленого туберкульозу легень. Інформаційний лист. 2016. 20: 7 с.
 37. Разнатовська ОМ, Федорець АВ, Сікорська МВ, Норейко СБ. Перебіг туберкульозу в пацієнта з хворобою Фара (клінічний випадок). Запорізький мед журн. 2018;20;5(110): 734-738. doi: 10.14739/2310-1210.2018.5.141727.
 38. Собкевич АІ. Туберкульоз. 1931.
 39. Тяжка ОВ, Горovenko НГ, Крамарев СО та ін. Педіатрія. Підручник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації. Вінниця: Нова книга; 2018. 1152 с.
 40. Aibana O, Dauria E, Kiriazova T, Becker AE, Murray MB. Patients' perspectives of tuberculosis treatment challenges and barriers to treatment adherence in Ukraine: A qualitative study. *BMJ Open*. 2020 Feb 2;10(1):e032027. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032027.
 41. Chiang SS, Dolynska M, Rybak N, Cruz AT, Omowunmi Aibana, Scheremeta Y, Petrenko V, Mamotenko A, Terlieva I, Horsburgh CR Jr, Jenkins HE. Clinical manifestations and epidemiology of adolescent tuberculosis in Ukraine. *ERJ Open Res*. 2020 Sep 14;6(3):00308-2020. PMID: 32964003; PMCID: PMC7487357.
 42. Chiang SS, Scheremeta Y, Padilla RS, Jenkins HE, Horsburgh ChR, Petrenko V, Rybak N. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis in Kyiv City, Ukraine. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Mar;9(1):56-61. doi: 10.2991/jegh.k.190225.002.
 43. Dolynska MG, Dolynskiy GA, Duhlii TV, Petrenko VI. Molecular epidemiology approach to tackle treatment failure in drug resistant tuberculosis (DR-TB). *Wiad Lek*. 2021;74(3, 2):669-73. PMID: 33843632.
 44. Dolynska M, Dukhlii T, Dolynskiy G, H Jenkins, Rybak NR, Horsburgh CR, Petrenko V. Molecular epidemiology of Myco-

- bacterium tuberculosis strains among in-hospital TB patients in Kyiv Oblast, Ukraine. The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 50th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). 2019;(2-3):S1-645.
45. Gayova L, Petrenko V, Kucharivska Y, Baran S. Optimal combination of doses of izoniazid and vitamin B6 to treat tuberculosis destructive guinea pigs. *Int J Anim Sci Technol*. 2017;1(1):1-4. <https://www.sciencepublishinggroup.com/article/10.11648/j.ijast.20170101.11>.
 46. Jenkins H, Dolynska M, Chiang S, Taylor M, Kuzin I, Korinchuk L, et al. Treatment outcomes of children with bacteriologically confirmed extensively drug-resistant TB in Ukraine. The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 50th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). November 2019;(2-3):S1-645.
 47. Moskalenko VF, Petrenko VI, Tymoshenko HO, Tymchenko OB, Hryshyn MM et al. Phthysiology: teaching aid. *Aus Medicine*; 2012. 152 p.
 48. Petrenko VI, Asmolov OK, Boyko MG, et al. Phthysiology: textbook / Ed VI Petrenko. 2nd edition. Kyiv: Medicine; 2018. 416 p.
 49. Petrenko VI, Bychenko OV. The level of the specific antibodies to Mycobacterium tuberculosis in children injected with MTB. 4th Congress of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Europe Region. Abstract Book (Riga, Latvia, June 27-30 2008). Riga; 2008.
 50. Raznatovska YuM, Bobrovnycha-Dvizova, Noreiko SB, Gricova NA. Topicality of the problem of combined course of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus. *Pathologia*. 2017;14(2):236-40. doi: 10.14739/2310-1237.2017.2.109676.
 51. Rybak N, Haile L, Galligan A, Jenkins H, Chiang S, Sheremeta Y, Mishyna K, Petrenko V, Gychka S, Horsburgh CR. Paediatric autopsy review in Ukraine to identify potential missed cases of paediatric tuberculosis. The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 50th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). 2019;(2-3):S1-645.
 52. World Health Organization. Regional Office for Europe (2016). Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020: towards ending tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://iris.who.int/handle/10665/329486>.

V.I. Petrenko, O.B. Pikas

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Scientific Achievements of The Department of Phthysiology and Pulmonology of the Bogomolets National Medical University (on the Occasion of the 100th Anniversary of the Founding of the Department)

Department of Phthysiology and Pulmonology of O.O. Bogomolets was founded in the distant past (1924). The department was initially established as an associate professorship in tuberculosis at the Kyiv Medical Institute (KMI), later became a course on tuberculosis, and eventually developed into a full department of tuberculosis. During its existence, the department changed its name several times (Department of Phthysiology, Department of Phthysiology with a Course of Pulmonology, Department of Phthysiology and Pulmonology).

The direction of the work of the associate professorship on tuberculosis of the KMI (head A.I. Sobkevych) is the scientific analysis of the symptoms of tuberculosis and the development of recommendations for the rational nutrition of patients. The direction of the tuberculosis course (head D.Ya. Epshtein) is to improve the method of treating tuberculosis with the help of an artificial pneumothorax.

The field of work of the Department of Tuberculosis (head V.P. Rudin) is the analysis of age-related reactivity of the body of tuberculosis patients, features of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of tuberculosis in young people and the elderly; study of tuberculous meningitis and new methods of climate therapy for tuberculosis.

The field of work of the Department of Phthysiology (head M.S. Pylypchuk) is the development of methods of diagnosis and improvement of treatment of patients with tuberculosis and non-specific lung diseases (use of heparin, donors of sulfhydryl groups, galascorbin and proteolytic enzymes; establishment of hemosorption, endolymphotherapy, aerosol therapy and intravenous administration of antituberculosis drugs, lung resection with pneumoperitoneum) and treatment of tuberculosis patients with chronic alcoholism. Study of the surfactant system of the lungs, the mucociliary apparatus and the aerogematic barrier; animal lung transplantation experiments.

The field of work of the department of phthysiology and pulmonology since 1997 (head – V.I. Petrenko) – improvement of existing and development of new methods of antimycobacterial and pathogenetic therapy (*Tri-vi-plus*, *Dufalak*, *Kagocel*, *Glutargin*, *ademethionine*, *Livolin Forte* and *Immunofan*) in patients with pulmonary tuberculosis; application of biocorrective technologies in emergency conditions in pulmonology and the latest technologies in diagnostics (dopplerography) and treatment (information-wave therapy

«ИТ-Threshold») of tuberculosis; environmental problems in phthiology and pulmonology (cigarette smoking, ionizing radiation).

The student circle at the Department of Phthiology and Pulmonology has been operating since 1960. Students have been actively engaged in scientific research. They take part in the implementation of the Department's National Development Program and make presentations at scientific and practical conferences, congresses and forums (they receive diplomas and certificates). Active student participation is noted during the «April Student Scientific Sessions» (Ukraine) and Olympiads (Ukraine, Uzbekistan).

Keywords: Department of Phthiology and Pulmonology, scientific work, articles, theses, reports, conferences, tuberculosis, diagnosis, treatment.

Контактна інформація / Corresponding author

Петренко Василь Іванович, д. мед. н., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
<https://orcid.org/0000-0001-7801-462X>
E-mail: vi.petrenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 10.06.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 25.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Петренко ВІ, Пікас ОБ. Наукові досягнення кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (100-річчя з дня заснування кафедри). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:5-15. doi: 10.30978/TB2024-3-5.
- Petrenko VI, Pikas OB. [Scientific Achievements of the Department of Phthiology and Pulmonology of the Bogomolets National Medical University (on the Occasion of the 100th Anniversary of the Founding of the Department)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:5-15. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-5>. Ukrainian.



І.Д. Дужий¹, Р.Г. Процюк², В.Я. Пак¹

¹ Сумський державний університет

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

100 років колапсохірургії туберкульозу в Україні

Туберкульоз легень та інших органів, незважаючи на зусилля урядових організацій та закладів охорони здоров'я, залишається найнебезпечнішим серед інфекційних захворювань. Актуальність проблеми зумовлена недостатньою ефективністю лікування туберкульозу легень попри велику кількість антибактеріальних препаратів. Зростання резистентності мікобактерій до антибактеріальних препаратів, особливо за типом мультирезистентності та розширеної резистентності, потребує переведення значної частини хворих на паліативне лікування. Альтернативою антибактеріальній терапії є фтизіохірургічні методи (резекційні та торакопластичні). Можливості резекційної хірургії через резистентність мікобактерій зменшуються, відносно ефективними можуть бути лише колапсохірургічні втручання.

Наприкінці ХІХ ст. — на початку ХХ ст. було запропоновано колапсохірургічні методи лікування туберкульозу легень. Українські науковці та хірурги розробили та вдосконалили низку колапсохірургічних операцій. Проте нині їх застосовують дедалі менше, оскільки більшість фтизіохірургічних і фтизіатричних ліжок скорочено чи ліквідовано. Що далі? Збільшувати кількість і токсичність хіміопрепаратів? До якої межі? Яка дезінтоксикаційна система організму це зможе витримати? За 100 років застосування торакопластичних операцій доведено ефективність одноосібного і поєданого втручання.

На нашу думку, відновлення системи диспансерного обслуговування хворих на туберкульоз є максимально ефективним і економічно вигідним при лікуванні туберкульозних хворих.

У сучасних умовах підвищити ефективність антибактеріальної терапії з огляду на всезростаючий рівень резистентності мікобактерій не вдається, а перспективи — більш ніж сумнівні. У той же час застосування колапсохірургічних втручання особливо комбінованих, здатне значно підсилити рівень ефективності аж до вилікування хворих на сухоти.

Ключові слова

Україна, торакопластика, 100 років застосування.

В останні роки Першої світової війни спостерігалось значне поширення туберкульозу легень і позалегенових його форм у всьому світі. Автор другої монографії з туберкульозу в Україні (А. Собкевич, 1931) зазначав, що в тилу помирало від туберкульозу людей більше, ніж гинуло на полі бою [15]. Він наводив дані Харківського туберкульозного інституту, згідно з якими у 1920-ті роки виявляли 9,3 випадку легенових форм туберкульозу на кожних 1000 обстежених у Волинській губернії та 2,7 випадку туберкульозу інших органів. Наводимо тогочасні показники

захворюваності в різних областях України з розрахунку на 10 тис. і 100 тис. населення: у Київській області кількість хворих на легеновий туберкульоз становила відповідно 71 і 710 осіб, у колишній Катеринославській губернії (нині Кіровоградська область) — 78 і 780, в Одеській області — 82 і 820, у Полтавській — 172 і 1720, у Харківській — 56 і 560, у Чернігівській — 150 і 1500. Загалом у містах і селах України за даними 1926 р. (А. Собкевич) було зареєстровано 45 924 хворих на сухоти, з них на легенові форми хворіло 346 880 осіб, на туберкульоз інших орга-

нів — 104044. У перерахунку на 10 тис. населення захворюваність становила 156,2. Порівняно із сьогоднішнім ці показники вражають. Схожі показники нині зафіксовано в країнах Африки і Далекого Сходу. Та не будемо себе заспокоювати. 100 років цифра не маленька, вони охоплюють життя 4 (!) поколінь. За даними Н. Морозовського, у 1924 р. на обліку в диспансерах Харківщини (а вони вже існували) туберкульозних хворих було на 70 % більше, ніж у 1923 р. [15]. Таке збільшення лише за рік! А це були повоєнні роки — кінець I Світової війни та громадянської. Уряд вживав заходів. У країні вже існувала розгалужена мережа протитуберкульозних закладів. Уряд прислухався до думки медичної спільноти і на життя власного народу дивився відкритими очима, а не із кабінетів. Розуміючи тягар туберкульозу, від якого страждало населення всього світу, та розуміючи, що смертність від нього перевершує смертність від усіх інших інфекційних хвороб у кілька разів, управлінські органи приймали рішення, наближаючи допомогу до населення (диспансерні відділення, лікарі-фтизіатри, патронажні медичні сестри), а не віддаляючи. Створені протитуберкульозні заклади мали чітку організацію та структуру. Більше того, тоді (сто років тому!) на вивчення туберкульозу були спрямовані значні зусилля. Вже в перші роки після московських пертурбацій 1917 р. в Україні відкривалися науково-дослідні та протитуберкульозні інститути. Одним із них був створений наприкінці 1917 р. на території України Ялтинський інститут туберкульозу, який розробляв проблеми патогенезу, лікування і реабілітації хворих на туберкульоз після оперативних втручань з приводу легеневого туберкульозу та лікування позалегового туберкульозу. Харківський та одеський інститути туберкульозу створено в 1922 р., інститут туберкульозу в м. Києві — у листопаді 1922 р. на базі 9-ї міської туберкульозної лікарні. Пізніше фтизіатрична і загалом медична служба України була підсилена Львівським інститутом епідеміології туберкульозу. Не думаю, що потрібні докази доцільності створення зазначених наукових і науково-дослідницьких інституцій на тлі організованої практичної диспансерної протитуберкульозної служби. Оскільки амбулаторна служба в ті роки була відсутня, протитуберкульозна робота супроводжувалася впровадженням у практику хірургічних методів лікування різних форм туберкульозу. Саме хірургія туберкульозу сприяла організації та розвитку пульмонології і фтизіопульмонології в широкому розумінні. На базі Науково-дослідного інституту туберкульозу (м. Київ) розроблялися питання загальної, фтизіатричної

та онкологічної пульмонології. Крім того, на базі цього інституту розвивалися кардіологія та кардіохірургія, яка за показниками вийшла на світовий рівень.

Чи могли дії уряду з утворенням наукових закладів (інститутів) за відносно короткий термін досягти «прориву» в науці про туберкульоз? Туберкульоз — хронічна інфекція, відома багато тисяч років. Ось чому всі сучасні дії з боротьби з туберкульозом ми вважаємо миттю. Тому дати відповідь на запитання дуже нелегко. Однак ми ще повернемося до цього запитання.

Щодо хронічного характеру процесу відомо, що мікобактерії надзвичайно стійкі в зовнішньому середовищі збудники, оскільки природа, дбаючи за їхню життєздатність, одягнула мікобактерії в «непробивну одягу» ліпідного характеру. Для чого це було потрібно, окрім резистентності, ми дізнаємося не в майбутньому за умови, що наукові та науково-дослідні інститути не розформують за кордоном, як це роблять сьогодні в Україні. Щоб позбавити людство від «тягаря» туберкульозу необхідно вилікувати хворих на туберкульоз, особливо на туберкульоз легень, як джерело інфекції. Видатні вчені-філософи і лікарі-практики намагалися вирішити цю проблему за тисячі років до н. е. Наприклад, в індійських «Ведах» є відомості про заборону створювати родину з особами, які або самі хворіють на туберкульоз, або їхні родичі.

У нашій країні 100 (!) років тому лікарями і вченими-ентузіастами було розпочате активне лікування деяких форм туберкульозу легень за допомогою хірургічних методів — колапсхірургії. А що ж ми досягли за ці 100 років?

Не будемо проводити історичного екскурсу в колапсхірургію. Зазначимо лише, що взірцем для цього напряму фтизіохірургії був запропонований італійцем С. Forlanini штучний пневмоторакс. Пізніше була впроваджена торакопластика. Нині відомі десятки її варіантів, що свідчить про нестримне бажання хірургів-ентузіастів зробити вагомий внесок у вирішення цієї проблеми. Саме ентузіастів. Перші кроки у цьому напрямі були зроблені загальними хірургами. А ці кроки були надто важкими. Скільки ж потрібно було енергії, до того ж «безсрібної», аби не зупинитися і продовжувати рух уперед, орієнтуючись на ідею, а не «на вогник у кінці тунелю». Оскільки такого й не було. У ті часи туберкульоз забирив життя у 50 % хворих протягом першого року лікування—спостереження, ще у 40 % — протягом другого року [15].

Перше оперативне втручання в Україні за типом торакопластики виконане завідувачем кафедри хірургії Харківського університету

Максимом Семеновичем Субботіним. У 1886 р. він виконав системне видалення ребер над туберкульозною гнійною емпіємою плеври, додатково дренажувавши порожнину гумовою трубкою з «клапаном», прикріпленим на її кінці, яку занурювали в антисептичний розчин. Операція отримала назву за прізвиськом розробника (Субботіна), пізніше відома як «операція за Бюлау». Питання щодо пріоритету ми не обговорюватимемо в цій публікації.

У липні 1917 р. операцію торакопластики в модифікації Ф. Зауербруха вперше на території нашої країни (в Лівадії) виконав Микола Георгійович Стойко [11, 16]. А вже з 1923 р. цей тип торакопластики почали широко застосовувати. Микола Георгійович був переконаний у достатності видалення сегментів 6–7-го ребер при верхньочасткових кавернозних процесах. При локалізації деструктивних змін у нижніх відділах легень він запропонував розширений варіант торакопластики, який виконували в два етапи.

16 липня 1922 р. у загальнохірургічній клініці Харківського медичного інституту Франц Юлійович Розе виконав паравертебральну тотальну торакопластику з безпосереднім позитивним результатом. Через рік в інституті туберкульозу, заснованому того ж року, було відкрито спеціалізоване фтизіохірургічне відділення. У ньому, крім колапсхірургічних втручань, розробляли спеціальні методи лікування туберкульозу. Принциповим рішенням Франца Юлійовича при виконанні торакопластичного втручання було вичленення ребер у реброво-хребтовому з'єднанні разом із голівкою ребер, що було суттєво з огляду на наслідки оперативного втручання. Нині це основне питання торакопластики.

Через рік після виконання операції Ф.Ю. Розе в Харкові торакопластику була проведена в Одесі П.С. Наливкіним (1924).

Операції, подібні до запропонованих М.Г. Стойко (у два етапи), з 1934 р. виконував у ялтинському інституті туберкульозу професор А.Г. Гільман [4, 11, 16].

Одним із видатних учнів Ф.Ю. Розе був Анатолій Григорович Кисельов, який при великих кавернах виконував із великим успіхом інвагінацію верхньої стінки каверни з наступним ушиванням на тлі екстраплевральної торакопластики (у обсязі 4–5 ребер) над зоною інвагінації (екстраплевральна торакопластика за А.Г. Кисельовим) [4, 5]. Також учнями Ф.Ю. Розе були Б.М. Городецький, О.М. Руденко, І.М. Фаерман, який пізніше став знаменитим топографоанатомом.

Інший непересічний торакальний фтизіохірург Аршавір Карапетович Флорикян довів противникам торакопластики її позитивний

вплив на функціональні показники зовнішнього дихання і серцево-судинної системи у віддалені терміни після виконання екстраплеврального торакопластичного втручання. У ці терміни залишалися працездатними 83,3 % реабілітантів.

Ще до створення науково-дослідного інституту туберкульозу з 1923 р. перші торакопластичні операції виконував Митрофан Миколайович Москальов на базі 9-ї міської туберкульозної лікарні [4]. Під його керівництвом у цій лікарні, а в подальшому — в інституті туберкульозу працював хірург-віртуоз Володимир Миколайович Савич, який з 1930 р. впровадив фтизіохірургію і торакопластичні операції в клініці Київського інституту туберкульозу [4]. Він першим у Радянському Союзі виконав оперативні втручання торакопластичного характеру в дитини, а потім проводив такі операції в підлітків і дітей старшого віку. Подібні втручання в Росії були виконані лише в 1936 р., про що повідомила Т.Н. Хруцова у 1938 р. Не описуватимемо деталей екстраплевральної торакопластики, яку виконував В.М. Савич, але зазначимо, що її результати були на рівні кращих європейських хірургів — смертність < 5 %.

По завершенні Другої світової війни наукову і практичну роботу в інституті очолив колишній фронтовик Григорій Гаврилович Горовенко, який згуртував навколо себе плеяду майбутніх професорів і докторів наук. Іван Мусійович Слєпуха — фундатор дитячої фтизіохірургії [4]. Павло Ілліч Костромін удосконалював оперативні втручання в дітей і розробляв та вдосконалював торакопластичні операції у дорослих (задньоверхня розширена торакопластика, за якої зменшували купол плевральної порожнини шляхом пересічення і фіксування IV ребра). Юзеф Аронович Когосов розробив фрагментарну торакопластику, яка давала змогу мінімально впливати на екстер'єр оперованих і значно менше порушувати функцію зовнішнього дихання за достатнього колапсхірургічного ефекту. Борис Мойсейович Брусилівський і Борис Васильович Радіонов розробили класифікацію ускладнень після оперативних втручань на грудній клітці та легенях з урахуванням функціональних порушень зовнішнього дихання і серцево-судинної системи, що сприяло лікуванню хворих на поширені форми фіброзно-кавернозного туберкульозу легень.

Г.Г. Горовенко удосконалював торакопластичні втручання і резекції легень, зокрема після виконаної попередньої торакопластики. Йому вдалося за підтримки великого реформатора медицини Олександра Самійловича Мамолата, директора інституту, організувати фтизіохірургічні відділення в усіх обласних центрах України.

Григорій Гаврилович вважав можливим виконання торакопластики навіть за обмеженої кількості антибактеріальних препаратів. І це було 70 років тому!

На межі 1950-х і 1960-х років в Україні, як і в усьому світі, інтенсивно розвивалася резекційна хірургія легень, яка часто супроводжувалася ускладненнями. З огляду на те, що більшість ускладнень після резекцій легень виникали внаслідок формування верхівкових залишкових порожнин, практикуючі хірурги шукали способи запобігти їм. Микола Михайлович Амосов запропонував задньоверхню остеопластичну операцію, яку блискуче обгрунтував і виконав його талановитий учень Юрій Миколайович Мохнюк.

Особливо інтенсивно розробляв питання лікування туберкульозу у повоєнні (після Другої світової війни) роки Микола Степанович Пилипчук [10, 17]. Будучи глибоко ерудованою людиною, він зібрав могутню когорту однодумців, які підтримували застосування торакопластичних операцій. Серед них Орест Максимович Іванюта, Василь Павлович Мельник, Раду Георгійович Процюк, Василь Іванович Петренко. Усі вони є терапевтами хірургічного напрямку. І це надважливо! Оскільки лише такі фахівці можуть створити відповідну атмосферу поваги і довіри до хірургічного лікування туберкульозу. Микола Степанович удосконалював резекційні та торакопластичні методи лікування, часто їх поєднуючи, що давало змогу виконувати операції у хворих за наявності відсівів у нижні відділи враженої легені та навіть у протилежній легені. Більше того, він вважав можливим оперувати хворих з такими морфологічними змінами за відсутності належної кількості чи взагалі відсутності специфічних антибактеріальних препаратів, як це пропонував Г.Г. Горовенко. А антибактеріальних препаратів у 1960-х роках дуже не вистачало. Можливість виконання оперативних втручань Микола Степанович, як і Григорій Гаврилович, обгрунтував саме можливістю застосування колапсхірургічних операцій, оскільки вони здатні гальмувати перебіг туберкульозу навіть без антибактеріальних препаратів, що було доведено десятиліттями колапсотерапевтичного лікування хворих шляхом пневмоперитонеуму та пневмотораксу [4]. В Україні розробниками колапсотерапевтичних методів лікування дисемінованого, поширеного та нижньочасткового туберкульозу були Борис Петрович Ященко, Борис Йосипович Бялик, Олександр Самійлович Мамолат, Вікторія Павлівна Костроміна.

У цей період на тлі «резекційного буму» завдяки Григорію Гавриловичу в нашій країні продовжували широко застосовувати торакопластичні

втручання в усіх обласних центрах. Оскільки показання до резекційних операцій значно вужчі, їхня кількість порівняно з торакопластичними втручаннями була суттєво меншою. За даними Г.Г. Горовенка та Б.В. Радіонова, наприкінці 1980-х років співвідношення торакопластик і резекцій становило 30 : 1. І це вплинуло на епідемічні показники. Захворюваність у цей період зменшилася до 36,0 випадків на 100 тис. населення, оскільки значна кількість бацилярних хворих була санована і, відповідно, зменшилася кількість осіб-джерел туберкульозу. Проте наприкінці ХХ ст. світову спільноту почали вражати різноманітні катаклізми, поміж яких переважали війни, що їх постійно розв'язувала рашистська імперія то в Африці, то в середній і передній Азії (В'єтнам), що супроводжувалося порушенням медичного забезпечення мільйонів осіб. Про катастрофи на атомних станціях не завжди повідомлялося. Про аварію на Чорнобильській АЕС вперше повідомили із Брюсселя. Економічні негаразди у більшості країн, особливо в Африці, супроводжувалися матеріальними нестатками і голодом, що підсилювалося егоїзмом розвинених країн. Поряд із цим вимушено чи організовано збільшилися міграційні процеси, які супроводжувалися масовими переміщеннями здорових осіб і хворих (а як без них?), що руйнувало епідемічну рівновагу. Відомо, що туберкульоз — соціально-економічне захворювання. Тому зрозуміло, що на всіх континентах у більшості країн зросла захворюваність на всі форми туберкульозу, особливо на легеневі. Україна не була винятком у цьому епідемічному процесі. Українські вчені та хірурги-практики продовжували підвищувати якість оперативних втручань при легенево-туберкульозі, комбінуючи операції резекційного типу з торакопластичними, особливо інтраплеврального характеру [1, 17]. З огляду на значну поширеність резистентних форм легеневого туберкульозу ці операції, а також згадані нижче, спрямовані на лікування хворих саме на такі форми туберкульозу, оскільки антибактеріальна ефективність його лікування (45–48 %) не задовольняє світової спільноти. І не слід хворого позбавляти лікування, а спільноту — профілактики захворювання лише тому, що лікар чи лікарі визначили йому таку долю, встановивши діагноз «мультирезистентного туберкульозу», що прирікає на паліативне лікування. Як зазначено вище, комбіновані операції вітчизняні фахівці широко пропагували і застосовували при відсівах у віддалені ділянки оперованої легені та контралатеральної. Нами розроблені модифікації інтраопераційної торакопластики, які застосовують одночасно з резекційними [8, 9], удоскона-

лені операції торакопластики екстраплеврально-го характеру за типом остеопластичних та операції торакопластик при нижньочасткових локалізаціях туберкульозу [3, 7]. Головним при більшості оперативних втручань залишається виконання симультанних операцій на тлі попередньо накладеного пневмоперитонеуму, який одночасно з торакопластикою є альтернативою антибактеріальному підсилению оперативного втручання за наявності мультирезистентних чи розширених форм стійкості мікобактерій туберкульозу [2, 6]. Доопераційний пневмоперитонеум слід розпочинати за 1–2 міс до основного втручання і продовжувати після операції принаймні впродовж 2 міс. Подальша тривалість підтримки пневмоперитонеуму залежить від досвіду та компетентності лікаря реабілітолога. Ось скільки такий хворий має перебувати під наглядом хірурга в хірургічному відділенні. Але це значно дешевше, ніж недозведена львівськими «постачальниками» амуніція в місцевий арсенал, що завдало збитків державі (це вже всі знають) на суму 1,5 млрд доларів.

Для запобігання ускладненням і розширення показань до оперативних втручань Юрій Федорович Савенков разом зі своїми учнями запропонував і впровадив інтраопераційне пломбування колагеном купола плевральної порожнини та вдосконалив методику екстраплевральної торакопластики [12, 14]. Продовжують застосовувати колапсхірургічні втручання видатний вінницький фтизіохірург Юрій Іванович Осійський, кияни Микола Степанович Опанасенко, Олег Володимирович Хмель, Олександр Володимирович Терешкович, Ігор Анатолійович Калабуха та їхні соратники. Удосконаливав відеоторакоскопічні втручання та реанімував колапсотерапевтичні методики (пневмоторакс) Олександр Далієвич Сташенко, але хвороба завадила йому вести справу до логічного завершення.

Окрім статей у журналах, останніми роками опубліковано низку монографій, присвячених особливостям хірургічного лікування резистентних і поширених форм туберкульозу легень із використанням торакопластики (Н.С. Пилипчук, І.Д. Дужий, Б.В. Радіонов, Ю.Ф. Савенков [10, 17]). Особливо слід відзначити титанічну працю Юрія Федоровича Савенкова з науково-історичного аналізу фтизіохірургії України [13].

Нині на Україну чекає новий «вибух» епідемії туберкульозу внаслідок економічних та екологічних чинників, які спричинила війна з російськими вандалами, що триває 11-й рік, внутрішня і зовнішня міграція населення, зниження рівня життя населення та зруйновані рашистами умови для його існування... І це вже не поріг, а

умови і ризику для розвитку захворювання на туберкульоз.

В останнє десятиліття ліквідовано установи (інститути), відповідальні за наукове і практичне забезпечення боротьби з туберкульозом, зокрема протитуберкульозні заклади (протитуберкульозні диспансери), в які хворий міг звернутися та отримати допомогу. Таких закладів залишилося дуже мало. Практично ліквідовані санітарно-епідеміологічні станції, які мали організовувати профілактичну роботу, спрямовану проти інфекцій. Не забуваймо за COVID-19. Ліквідована навіть спеціальність фахівця-фтизіатра в номенклатурі спеціалістів України.

А що ж залишилося через 100 років впровадження в практику торакопластичних оперативних втручань? Значна кількість якісно вдосконалених методик оперативних втручань, авторами яких є вітчизняні фахівці. Наші спеціалісти можуть упоратися з будь-якою формою туберкульозу, застосувавши торакопластичні та симультанні втручання на тлі пневмоперитонеуму навіть за резистентних форм сухот. Однак кількість таких фахівців стрімко зменшується. Виконувати подібні оперативні втручання ніде, оскільки такі відділення або скорочені, або ліквідовані.

На нашу думку, нагальною потребою є відновлення:

- протитуберкульозних інститутів (наукових і науково-дослідних);
- у номенклатурі спеціалістів України лікаря-фтизіатра (фтизіопульмолога);
- районних або регіональних протитуберкульозних диспансерів;
- у кожному районі (регіональному центрі, який би відповідав районному) відділення хірургії туберкульозу (легень — урології — кісткового туберкульозу) принаймні на 25–30 ліжок, зобов'язавши оперувати «органи» захворювання з мінімальною кількістю фахівців (3 особи!);
- фахівців з дитячого туберкульозу і фахівців фтизіоортопедів;
- санітарно-епідеміологічних закладів — закладів контролю за здоров'ям населення країни.

Хотілося, щоб здобутки торакопластичної хірургії туберкульозу, накопичені за 100 років, не були втрачені. Їхньою метою було поліпшення здоров'я населення України.

За 142 роки, які минули після відкриття мікобактерій туберкульозу Р. Кохом (24 березня відзначають як день боротьби з туберкульозом), 152 роки після відкриття X-променів І. Пулюєм і 138 років після привласнення цього відкриття К. Рентгеном (до речі, як це сьогодні роблять у багатьох напрямках кремлівські рашисти), «тубер-

кульозне поле оране і переоране в усіх напрямках», але остаточно перемогти цю хворобу не вдається. Проте хочеться вірити, що час цей настане і людина «проведе» борозну через усе

поле, по якому можна буде ходити беззастережно, але для цього потрібно підтримати тих, хто, ризикуючи, продовжує змагання з цією потворою (рашистською і мікобактеріальною)...

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу – І.Д. Дужий, Р.Г. Процюк; написання тексту – В.Я. Пак; редактування – І.Д. Дужий, В.Я. Пак.

Список літератури

1. Дужий ІД. Хірургія туберкульозу легень та плеври. К.: Здоров'я; Суми: Козацький вал; 2003. 360 с.
2. Дужий ІД, Гресько ІЯ, Голубничий СО, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб задньонижньої екстраплевральної фрагментарної торакопластики. Патент України № 128576. 2018 Вер. 25, Бюл. № 18.
3. Дужий ІД, Глазунова НІ, Піддубна ГП, Дмитренко НО, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб корегуючої передньовверхньої екстраплевральної торакопластики. Патент України № 79427. 2013 Квіт. 25, Бюл. № 8.
4. Дужий ІД, Кравець ОВ. Колапсхірургія у лікуванні сучасного туберкульозу легень. Суми: Сумський державний університет; 2016. 318 с.
5. Дужий ІД, Кравець ОВ, Дмитренко НО, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування поширеного хіміорезистентного туберкульозу легень. Патент України № 91215. 2014 Чер. 25, Бюл. № 12.
6. Дужий ІД, Кравець ОВ, Піддубна ГП, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування хворих на відносно поширений хіміорезистентний туберкульоз легень з ураженням не більше трьох сегментів. Патент України № 91217. 2014 Чер. 25, Бюл. № 12.
7. Дужий ІД, Кравець ОВ, Якушова ЄВ, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування хворих на хіміорезистентний поширений туберкульоз легень. Патент України № 91216. 2014 Чер. 25, Бюл. № 12.
8. Дужий ІД, Мадяр ВВ, Шевченко ВВ, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб лікувально-профілактичної інтраплевральної торакопластики. Патент України № 74951. 2006 Лют. 15, Бюл. № 2.
9. Дужий ІД, Мадяр ВВ, Шевченко ВП, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб лікувально-профілактичної інтраплевральної торакопластики. Патент України № 7519/2. 2004 Чер. 17.
10. Пилипчук НС, Харченко ЕФ, Іванюта ОМ. Туберкулёз лёгких, плевры и средостения. К.: Здоров'я; 1979. 129 с.
11. Радіонов БВ, Савенков ЮФ, Дужий ІД, Калабуха ІА, Хміль ОВ. Торакопластика: Монографія. Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-ВАЛ»; 2007. 181 с.
12. Савенков ЮФ. Торакопластика – прошлое и настоящее хирургии туберкулёза лёгких. Сб. науч. тр. Днепрпетровск; 2004. С. 21–26.
13. Савенков ЮФ. Фундатори фтизіохірургії України (науково-історичний аналіз). Дніпро: Дмитрієва Г.В.; 2022. 209 с.
14. Савенков ЮФ, Корпусенко ІВ, Белов АВ. Коррекция гемиторакса при резекции лёгкого: монография. Д.: Днепр-ВАЛ; 2011. 166 с.
15. Собкевич АІ. Туберкульоз. Харків: Держмедвидав; 1931. 574 с.
16. Стойко НГ. Хирургическое лечение легочного туберкулёза. М.; 1949. 271 с.
17. Фещенко ЮІ. Ситуація з туберкульозом в Україні: проблеми та шляхи вирішення. Журнал НАМН України. 2012;18(4):495-500.

I.D. Duzhyi¹, R.G. Protsyuk², V.Ya. Pak¹

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

100 Years of Collapse Surgery for Tuberculosis in Ukraine

Tuberculosis of the lungs and other organs, despite the efforts of the government organizations and health care institutions remains the most dangerous among all the common diseases. The urgency of the problem lies in the fact that, despite the significant number of antibacterial drugs, effectiveness of tuberculosis treatment of the lung does not achieve the planned efficiency. Moreover, growing resistance of mycobacteria to antibacterial drugs, especially for type of multiresistance and extended resistance, requires a significant part of patients to be transferred to palliative treatment. Phthisiosurgical methods (resection and thoracoplasty) remain an alternative to antibacterial therapy. The possibilities of resection surgery, taking into account the resistance of mycobacteria, are decreasing; only collapse surgical interventions can become relatively capable.

Proposed in the last years of the 19th century and the first years of the 20th, collapsosurgical methods of treating pulmonary tuberculosis were picked up as an idea by Ukrainian scientists and surgeons, who have developed and perfected a number of collapsosurgical operations, and over 100 years their use has proven their effectiveness. However, today they are used less and less, since most phthisiosurgical and phthisiatric beds have been reduced or eliminated. What's next? Increase the amount and, of course, the toxicity of chemotherapy drugs? To what extent? What detoxification system of the body can withstand

this? Thoracoplasty operations over 100 years of use have proven the effectiveness of single and combined intervention.

Restoring the existing system of dispensary services for tuberculosis patients seems to be the most effective and cost-effective solution.

In the current conditions, it is impossible to increase the effectiveness of antibacterial therapy given the ever-growing level of mycobacteria resistance, and the prospects are more than doubtful. Meanwhile, the use of collapse surgical interventions, especially combined ones, can significantly enhance the level of effectiveness up to the complete cure of tuberculosis patients.

Keywords: Ukraine, thoracoplasty, 100 years of use.

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

Стаття надійшла до редакції/Received 13.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.05.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий ІД, Прцюк РГ, Пак ВЯ. 100 років колапсхірургії туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:16-22. doi: 10.30978/TB2024-3-16.
- Duzhyi ID, Protsyuk RG, Pak VYa. [100 Years of Collapse Surgery for Tuberculosis in Ukraine]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:16-22. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-16>. Ukrainian.



O.B. Iaremenko¹, D.I. Koliadenko¹, K.M. Iaremenko²,
N.D. Kozak¹, O.V. Dema¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Alexander Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Pleuropulmonary Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Objective – to assess the prevalence of non-infectious pleuropulmonary manifestations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), as well as the demographic, clinical and laboratory characteristics of such patients.

Materials and methods. A total of 435 patients with SLE (87.5 % female; median age 37 (26–49) years) were enrolled in a cross-sectional study, including 200 with pleuropulmonary manifestations and 235 without them. Patients were evaluated for demographic details, clinical SLE manifestations, SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), SLICC/ACR Damage Index (DI). Laboratory evaluations included complete blood count with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), high-sensitivity CRP (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), IL-10, complement C3 and C4 levels, specific autoantibodies. Procalcitonin and presepsin serum levels were measured to exclude infections.

Results and discussion. At least one pleuropulmonary manifestation occurred in 46 % of patients, with pleurisy being the most frequent (24 %). Respiratory involvement was associated with male sex, longer disease duration, and older age at disease onset. Patients with respiratory complications had higher SLEDAI-2K and SLICC/ACR DI scores than those without pleuropulmonary involvement. Patients with pleuropulmonary manifestations more frequently exhibited lymphadenopathy, nephritis, pericarditis, other cardiac manifestations, fever, weight loss, anemia, and thrombocytopenia; conversely, cutaneous manifestations occurred less frequently in patients with pleuropulmonary involvement. Patients with respiratory involvement were found to have higher levels of ESR, CRP, hs-CRP, and IL-6. A higher frequency of positive anti-La/SSB, antiphospholipid, and anti-chromatin antibodies was observed in patients with pleuropulmonary manifestations compared to those without them.

In multivariate logistic analysis, respiratory involvement was positively associated with older age (odds ratio (OR) 1.03 (95 % confidence interval (CI) 1.01–1.05), $p = 0.004$), higher SLEDAI-2K (OR 1.05 (95 % CI 1.01–1.09), $p = 0.030$) and SLICC/ACR DI scores (OR 11.34 (95 % CI 1.03–1.74), $p = 0.027$), presence of lymphadenopathy (OR 2.27 (95 % CI 1.33–3.88), $p = 0.003$), pericarditis (OR 4.40 (95 % CI 2.29–8.46), $p < 0.001$), other cardiac manifestations (OR 10.1 (95 % CI 5.65–17.9), $p < 0.001$), and systemic symptoms (OR 2.14 (95 % CI 1.24–3.70), $p = 0.007$). Cutaneous manifestations were, on the other hand, negatively associated with the occurrence of pleuropulmonary symptoms (OR 0.27 (95 % CI 0.15–0.50), $p < 0.001$).

Conclusions. Pleuropulmonary manifestations are frequent in SLE, particularly pleuritis. Respiratory involvement is associated with male sex, older age, longer disease duration, and occurs mainly in patients with active and severe lupus, often with previous or concomitant major organ involvement other than lungs. Patients with pleuropulmonary involvement have higher levels of inflammatory markers and higher frequency of positive anti-La/SSB, antiphospholipid, and anti-chromatin antibodies.

Keywords

Systemic lupus erythematosus, pleuropulmonary involvement, pleurisy, pneumonitis, risk factor, biomarkers, autoantibodies, interleukins.

Pleuropulmonary involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is not uncommon, as it has been reported to occur in 20–90 % of patients [1, 3, 4, 13, 18, 20, 21, 24, 27] and may be the presenting manifestation in 4–5 % of patients [10, 24]. All anatomical components of the respiratory system may be affected during the disease course, including airways, parenchyma, pleura, vessels, and respiratory muscles [26]. The severity of these respiratory complications is highly variable and ranges from subclinical or asymptomatic self-limiting disease to acute respiratory failure and potentially life-threatening conditions that significantly affect prognosis [10, 24]. The spectrum of pulmonary manifestations in SLE is diverse and includes pleural disease, upper and lower airway involvement, primary pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, acute reversible hypoxemia, diffuse interstitial lung disease (ILD), acute lupus pneumonitis, diffuse alveolar hemorrhage, and shrinking lung syndrome. Some patients may experience more than one form of pleuropulmonary involvement during the course of their disease [21].

Pleuritis is the most common feature, affecting up to 60 % of SLE patients during the disease course [22, 27]. It is the only respiratory manifestation included in the 2019 EULAR/ACR criteria for SLE [5]. Lung parenchyma is affected in up to 13 % of lupus patients, most commonly in the forms of chronic ILD and acute lupus pneumonitis [27]. Chronic ILD in SLE seems to be less frequent compared to other connective tissue diseases and is rarely severe [6]. This manifestation may be observed in 3–13 % of SLE patients and is clinically manifested with exertional dyspnea, dry cough, end-inspiratory crackles and gas-exchange disorders. Various forms of ILD have been described in SLE including non-specific interstitial pneumonia, organizing pneumonia, lymphocytic interstitial pneumonia, follicular bronchitis, and usual interstitial pneumonia [1]. The exact prevalence is probably underestimated as in studies using high-resolution computed tomography, ILD was found in up to 70 % of cases, suggesting that the condition is frequently subclinical [23]. Acute lupus pneumonitis has been reported in up to 4 % of lupus patients. Diagnosis is challenging since clinical (fever, cough, dyspnea, hypoxia) and radiologic features (uni- or bilateral alveolar infiltrates) are non-specific and may resemble infection. Pulmonary thromboembolism develops in 1–5 % of SLE patients, usually in the context of positive antiphospholipid antibodies (APLA) and antiphospholipid syndrome [24]. The prevalence of pulmonary arterial hypertension in SLE patients has been reported to be about 4 to 5 % [6]. Diffuse alveolar hemorrhage is a rare (2 %) but severe respiratory manifestation of SLE associated with a high

mortality rate of up to 90 % [4, 27]. Shrinking lung syndrome is an uncommon manifestation of SLE with an estimated prevalence of 0.5–2 %; it is caused by impaired phrenic nerve signaling and subsequent diaphragm dysfunction, leading to progressive reduction in lung volumes [4, 6, 20, 27]. Airway involvement is relatively infrequent in SLE patients, presenting with conditions such as paralysis of the vocal cords, ulcerative lesions, cricoarytenoid arthritis, necrotizing vasculitis with obstruction of the airways, bronchiectasis, and bronchiolitis obliterans [6].

Symptoms of acute pulmonary SLE manifestations can often mimic infections, thus making diagnosis a challenge. The risk of pulmonary infection is three times higher in patients with SLE than in the general population [2]; furthermore, immunosuppressive treatment could exacerbate the infection course. In this context, infections must be always ruled out in a SLE patient with respiratory complaints and/or the appearance of a new infiltrates prior to increasing the immunosuppressive therapy.

In general, primary respiratory involvement in SLE is not as well-known as other major organ involvement. Although some risk factors have been described (such as older age, late-onset SLE, disease duration > 1 year, and male gender [10]), associations of these complications are still unspecified and data on the characteristics and laboratory parameters of SLE patients with pulmonary involvement remain scarce. Moreover, exact diagnostic criteria for lung involvement in SLE remain elusive. The most commonly used tool for measuring disease activity, SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) [12], only accounts for pleurisy as a scorable item of lupus activity involving the lungs. This may result in patients with respiratory complications of SLE being falsely considered in remission or a low disease activity state. There are also no specific guidelines for the management of these manifestations; the therapeutic approach remains empirical, based on evidence from other organ involvement in SLE, respiratory manifestations in other autoimmune diseases, or case reports. As pulmonary involvement is associated with higher mortality rate and negatively effects on patients' quality of life [10], understanding the factors associated with the occurrence and severity of respiratory manifestations is of great importance.

The **objective** of the study was to assess the prevalence of non-infectious pleuropulmonary manifestations in a large Ukrainian SLE cohort, as well as the demographic, clinical and laboratory characteristics of such patients.

Materials and methods

This cross-sectional study was conducted at the Department of Internal Medicine No. 3 of Bogomo-

lets National Medical University and included 446 patients 18 years and older who were diagnosed with SLE between 1994 and 2023. All patients initially monitored before 2019 were diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria (1982, updated 1997) [14]. In 2019, the diagnosis of SLE in these patients was reviewed for compliance with the European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR classification criteria 2019 [5]. According to the results of this review, 11 patients were excluded from the primary pool, and the data of 435 persons were included in the final analysis. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (protocol No. 127 dated 02.12.2019) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients.

Patients were reviewed for demographic details (sex, age), age at SLE onset, clinical manifestations of SLE (current and in medical history), and drug therapy content (medications and current dosage). Disease activity was assessed using the SLEDAI-2K [12], and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI) [11] was used to assess damage. Laboratory evaluations included complete blood count with erythrocyte sedimentation rate (ESR) measured by Westergren method, C-reactive protein (CRP) measured by latex turbidimetric method (Roche Diagnostics, Switzerland), high-sensitivity CRP (hs-CRP) measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (DRG International Inc., USA), serum levels of interleukin-6 (IL-6) and IL-10 (ELISA, Demeditec Diagnostics GmbH, Germany), complement C3 and C4 levels (immunoturbidimetric method, Roche Diagnostics, Switzerland). Immunological markers, such as antinuclear antibodies detected by indirect immunofluorescence (EUROIMMUN, Germany; positive $\geq 1 : 80$, in accordance with EULAR/ACR criteria 2019 [5]), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) antibodies, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-ribonucleoprotein (anti-RNP), anti-chromatin, APLA, including anticardiolipin and anti- β_2 -glycoproteins antibodies (ELISA, EUROIMMUN, Germany), and lupus anticoagulant (coagulation assay, Siemens, Germany) were also documented. Procalcitonin (ELISA, Monobind Inc., USA) and presepsin (ELISA, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China) serum levels were measured to exclude infections.

Respiratory involvement was considered primary when it was directly related to SLE activity, and infections, drug toxicity, chronic obstructive pulmonary disease, occupational exposure, and

neoplasia had been excluded. Pleuropulmonary manifestations analyzed in this study included: 1) pleural disease according to the SLEDAI-2K definition [12]; 2) acute lupus pneumonitis (in accordance with the British Isles Lupus Assessment group (BILAG) 2004 [28] definition of interstitial alveolitis/pneumonitis); 3) chronic ILD (BILAG 2004 definition); 4) pulmonary fibrosis (SLICC/ACR DI definition) [11]; 5) pulmonary thromboembolism (SLICC/ACR DI definition) [11]. Upper and lower airway involvement, pulmonary hemorrhage, shrinking lung syndrome, and primary pulmonary hypertension were not analyzed in the study as these manifestations were not specifically recorded in our database.

For statistical analysis, EZR software (version 1.61) was used. Continuous variables were expressed as means (and standard deviations) if normally distributed, and medians (and interquartile ranges) if not. Categorical variables were presented by absolute numbers and percentage. Comparisons of numerical variables were conducted using Student's t-test or a Mann–Whitney U-test, according to normality adjustments, and categorical variables were compared using a chi-squared or Fisher's exact test as necessary. Odds ratio (OR) and 95 % confidence intervals (CI) were derived from univariable and stepwise multivariable logistic regressions. Statistical significance was assumed as a p-value of less than 0.05.

Results and discussion

Of the 435 patients included in the study, 87.5 % (n = 381) were female; the age at disease onset and study entry was 28 (20–40) years and 37 (26–49) years, respectively. All study cohort participants were of Caucasian ethnicity. The median disease duration was 60 (23–120) months. The median values of SLEDAI-2K and SLICC/ACR DI scores were 10 (6–16) and 1 (0–2), respectively. Hydroxychloroquine was used in 59.7 % of the patients, and glucocorticoids were used in 67.8 % of patients, with a daily dose approximately 10 (10–15) mg in prednisolone equivalent. Regarding immunosuppressants, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil were used in 6.1, 6.1, 5.4, and 2.2 % of the patients, respectively.

At least one pleuropulmonary manifestation at any time during the course of the disease was present in 46.0 % of patients (n = 200). The most common manifestation was pleural disease occurring in 104 (23.9 %) of patients, followed by pulmonary fibrosis (n = 38; 8.7 %), chronic ILD (n = 34; 7.8 %), acute lupus pneumonitis (n = 27; 6.2 %), and pulmonary thromboembolism (n = 5; 1.1 %). The majority of patients who developed pleuropulmonary

manifestations also had previous or concomitant involvement of other major organs.

Pleuropulmonary involvement in SLE was associated with longer disease duration and either older age of patients and older age at disease onset (Table 1). The proportion of male sex in patients with pleuropulmonary manifestations was higher than in patients without them (16.6 *vs* 8.9 %, $p = 0.026$). Patients with respiratory complications had higher SLEDAI-2K scores (12 (8–18) *vs* 8 (4–14) points, $p < 0.001$). As expected, the mean SLICC/ACR DI scores were also significantly higher in this group than in patients with no pleuropulmonary involvement (2 (1–2) *vs* 1 (0–1) points, $p < 0.001$). Patients with pleuropulmonary manifestations at any time during the disease course exhibited more frequently lymphadenopathy (64.5 *vs* 45.8 %, $p < 0.001$), nephritis (55.8 *vs* 35.8 %, $p < 0.001$), pericarditis (42.6 *vs* 12.5 %, $p < 0.001$), other cardiac manifestations (80.1 *vs* 33.9 %, $p < 0.001$), fever (38.6 *vs* 24.2 %, $p = 0.002$), and weight loss (23.5 *vs* 13.2 %, $p = 0.014$); cutaneous manifestations, on the other hand, occurred less frequently among patients with pleuropulmonary involvement (59.5 *vs* 73.4 %; $p = 0.003$). Anemia (66.7 *vs* 32.8 %, $p < 0.001$) and thrombocytopenia (37.9 *vs* 19.8 %, $p = 0.013$) were more common in patients with pleuropulmonary manifestations than in those without them. Patients with respiratory involvement were found to have higher levels of ESR (25 (12–48) *vs* 19 (10–35) mm/hr, $p = 0.008$), CRP (12 (0–48) *vs* 5 (0–12) mg/L, $p = 0.026$), hs-CRP (29 (7–34) *vs* 6 (2–11) mg/L, $p < 0.001$), and IL-6 (14.5 (2.9–38.1) *vs* 2.9 (2.3–6.1) pg/mL, $p = 0.010$). None of the examined patients had procalcitonin and presepsin values that exceeded the numbers indicating the presence of a bacterial infection (> 0.5 ng/ml for procalcitonin [7, 25], > 600 pg/mL for presepsin [17]). A higher frequency of positive anti-La/SSB (32.5 *vs* 14.6 %; $p = 0.049$), APLA (81.3 *vs* 50.9 %; $p = 0.009$), and anti-chromatin antibodies (87.5 *vs* 49.2 %, $p = 0.009$) was observed in patients with pleuropulmonary manifestations than in those without them. Patients with pleuropulmonary manifestations received significantly higher daily glucocorticoid dose (12.5 (10.0–22.5) *vs* 10.0 (7.5–15.0) mg, $p = 0.025$). No differences were found in regard to other medication use.

Based on the baseline comparisons above, the variables independently associated with the development of pleuropulmonary manifestation were estimated by logistic regression analysis (Table 2). In multivariate logistic analysis, respiratory involvement was found to be positively associated with older age of the patients (OR 1.03 (95 % CI 1.01–1.05), $p = 0.004$), higher SLEDAI–2K (OR 1.05

(95 % CI 1.01–1.09), $p = 0.030$) and SLICC/ACR DI scores (OR 11.34 (95 % CI 1.03–1.74), $p = 0.027$), presence of lymphadenopathy (OR 2.27 (95 % CI 1.33–3.88), $p = 0.003$), pericarditis (OR 4.40 (95 % CI 2.29–8.46), $p < 0.001$) and other cardiac manifestations (OR 10.1 (95 % CI 5.65–17.9), $p < 0.001$), systemic symptoms (OR 2.14 (95 % CI 1.24–3.70), $p = 0.007$). Conversely, cutaneous manifestations were negatively associated with the occurrence of pleuropulmonary symptoms (OR 0.27 (95 % CI 0.15–0.50), $p < 0.001$). An area under the curve (AUC) of 0.864 was obtained in the receiver operating characteristic (ROC) curve (Figure).

In this large cohort of Ukrainian SLE patients, pleuropulmonary manifestations were present in approximately half of the patients (46 %) during the course of the disease. This percentage lies within the reported range of 20 to 90 % from other studies, though it is higher than reported in the Latin American GLADEL cohort (28 %) [13], the Spanish RELESSER cohort (31 %) [21], and the Saudi Arabian cohort (33 %) [2]. This variability may be explained by different characteristics of the patients studied (most of our patients had an established disease), approaches taken to determine the presence of pulmonary involvement (we performed imaging and functional studies only if clinically indicated), diverse definitions, study designs, and known racial and ethnic phenotypic variability.

In our study, pleural involvement was the most frequent feature (23.9 %), consistent with observations from other registries reporting prevalence between 16 and 50 % [13, 20, 21, 24]. Among parenchymal manifestations, the most commonly observed were pulmonary fibrosis (8.7 %) and chronic ILD (7.8 %). Acute lupus pneumonitis and pulmonary thromboembolism were found in 6.2 and 1.1 % of cases, respectively. This is consistent with observations from other investigators [13, 16, 27], summarizing that non-pleural respiratory manifestations are uncommon, occurring in less than 4–13 % of cases.

Our findings align with other studies showing that respiratory involvement is more common in men than in women [26]. We also found the association of pleuropulmonary manifestations with longer disease duration confirming that respiratory manifestations may complicate SLE at any time, though they usually occur later in the course of the disease [9, 20, 26]. Studies from the LUMINA multiethnic cohort and RELESSER cohort documented the appearance of respiratory manifestations after a disease duration of 5.3 years and 5.8 years, respectively [8, 21]. In agreement with other reports [1, 13, 20, 21, 26], we also found older age of SLE onset in patients with respiratory involvement.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of SLE patients depending on the presence of pleuropulmonary involvement at any time during the disease course

Variables	SLE patients with pleuropulmonary involvement (n = 200)	SLE patients without pleuropulmonary involvement (n = 235)	p
<i>Demographic data</i>			
Male sex, n (%)	33 (16.5)	21 (8.9)	0.026
Age, years	40 (30–51)	36 (25–46)	0.003
Age at SLE onset, years	30 (21–43)	26 (19–38)	0.042
Disease duration, months	72 (24–144)	48 (20–108)	0.046
<i>SLE-specific indices</i>			
SLEDAI-2K score	12 (8–18)	8 (4–14)	< 0.001
SLICC/ACR DI	2 (1–2)	1 (0–1)	< 0.001
<i>Clinical manifestations, n (%)</i>			
Skin manifestations	119 (59.5)	168 (73.4)	0.003
Mucous membrane manifestations	76 (38.6)	78 (34.5)	0.436
Sjogren's syndrome	10 (5.6)	19 (9.0)	0.290
Musculoskeletal manifestations	178 (90.4)	204 (89.1)	0.787
Raynaud's syndrome	47 (24.0)	63 (28.1)	0.396
Lymphadenopathy	119 (60.4)	98 (43.2)	< 0.001
Nephritis	110 (55.8)	82 (35.8)	< 0.001
Cardiac manifestations	157 (80.1)	77 (33.9)	< 0.001
Pericarditis	84 (42.6)	28 (12.5)	< 0.001
Neuropsychiatric manifestations	52 (26.1)	64 (28.1)	0.734
Antiphospholipid syndrome	14 (7.4)	25 (11.9)	0.181
Fever	73 (38.6)	54 (24.2)	0.002
Weight loss	40 (23.5)	28 (13.2)	0.014
<i>Laboratory data</i>			
Anemia, n (%)	44 (66.7)	43 (32.8)	< 0.001
Leukopenia, n (%)	32 (50.8)	69 (51.9)	0.992
Thrombocytopenia, n (%)	25 (37.9)	26 (19.8)	0.013
Hypocomplementemia, n (%)	7 (41.2)	23 (59.0)	0.351
ESR, mm/hr	25 (12–48)	19 (10–35)	0.008
CRP, mg/L	12 (0–48)	5 (0–12)	0.026
hs-CRP, mg/L	29 (7–34)	6 (2–11)	< 0.001
IL-6, pg/ml	14.5 (2.9–38.1)	2.9 (2.3–6.1)	0.010
IL-10, pg/ml	8.9 (3.0–35.0)	9.3 (3.1–27.7)	0.995
Procalcitonin, ng/mL	0.22 (0.17–0.32)	0.21 (0.15–0.28)	0.744
Presepsin, pg/mL	134 (95–170)	138 (92–202)	0.785
<i>Autoantibody positivity</i>			
Anti-dsDNA, n (%)	72 (55.8)	142 (66.0)	0.078
Anti-Smith, n (%)	13 (27.1)	19 (19.0)	0.375
Anti-Ro/SSA, n (%)	31 (62.0)	50 (50.5)	0.248
Anti-La/SSB, n (%)	13 (32.5)	12 (14.6)	0.049
Anti-RNP, n (%)	13 (43.3)	30 (40.0)	0.928
APLA, n (%)	26 (81.3)	27 (50.9)	0.009
Anti-chromatin, n (%)	14 (87.5)	30 (49.2)	0.009
<i>Medications</i>			
Glucocorticoids, n (%)	137 (68.5)	158 (67.2)	0.857
Oral glucocorticoid dose, mg/d	12.5 (10–22.5)	10 (7.5–15)	0.025
Hydroxychloroquine, n (%)	112 (56.0)	147 (62.6)	0.198
Cyclophosphamide, n (%)	10 (7.5)	9 (5.0)	0.516
Mycophenolate mofetil, n (%)	2 (1.5)	5 (2.8)	0.697
Azathioprine, n (%)	4 (3.0)	13 (7.3)	0.145
Methotrexate, n (%)	5 (3.7)	14 (7.8)	0.195

Note. Values are expressed as a median (QI–QIII), mean (\pm standard deviations), or n (%). The percentage for each variable was calculated for only those patients in which the data were documented.

Abbreviations. SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL: interleukin; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; anti-Smith: anti-Smith antibodies; anti-RNP: anti-ribonucleoprotein antibodies; APLA: antiphospholipid antibodies.

Table 2. Logistic regression analysis of variables independently associated with the development of pleuropulmonary manifestations

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Coefficient	Odds ratio (95 % CI)	p	Coefficient	Odds ratio (95 % CI)	p
Male sex	0.7 ± 0.3	2.01 (1.12–3.61)	0.019			
Age	0.02 ± 0.01	1.02 (1.01–1.03)	0.006	0.03 ± 0.01	1.03 (1.01–1.05)	0.004
Age at onset	0.02 ± 0.01	1.02 (1.01–1.03)	0.035			
Disease duration	0.002 ± 0.001	1.0 (1.0–1.0)	0.051			
SLEDAI-2K score	0.07 ± 0.01	1.07 (1.04–1.10)	< 0.001	0.04 ± 0.02	1.05 (1.01–1.09)	0.030
SLICC/ACR DI score	0.63 ± 0.10	1.88 (1.54–2.29)	< 0.001	0.29 ± 0.13	1.34 (1.03–1.74)	0.027
Skin rash	-0.58 ± 0.21	0.56 (0.37–0.85)	0.006	-1.31 ± 0.31	0.27 (0.15–0.50)	< 0.001
Lymphadenopathy	0.70 ± 0.20	2.01 (1.36–2.96)	< 0.001	0.82 ± 0.27	2.27 (1.33–3.88)	0.003
Nephritis	0.82 ± 0.20	2.27 (1.53–3.35)	< 0.001			
Cardiac manifestations	2.06 ± 0.23	7.84 (5.02–12.2)	< 0.001	2.31 ± 0.29	10.1 (5.65–17.9)	< 0.001
Pericarditis	1.65 ± 0.25	5.20 (3.20–8.46)	< 0.001	1.48 ± 0.33	4.40 (2.29–8.46)	< 0.001
Systemic manifestations	0.60 ± 0.21	1.77 (1.18–2.66)	0.006	0.76 ± 0.28	2.14 (1.24–3.70)	0.007
Anemia	1.41 ± 0.32	4.09 (2.18–7.67)	< 0.001			
Thrombocytopenia	0.90 ± 0.34	2.46 (1.28–4.75)	0.007			
Glucocorticoid dose	0.03 ± 0.02	1.03 (0.99–1.07)	0.081			
ESR	0.01 ± 0.005	1.01 (1.01–1.02)	0.007			
CRP	0.01 ± 0.004	1.01 (1.01–1.02)	< 0.001			
hs-CRP	0.07 ± 0.02	1.08 (1.03–1.12)	< 0.001			
IL-6	0.06 ± 0.02	1.06 (1.01–1.11)	0.010			
Anti-La/SSB	1.03 ± 0.46	2.81 (1.14–6.92)	0.025			
Anti-chromatin	2.05 ± 0.80	7.75 (1.63–36.8)	0.010			
APLA	1.43 ± 0.53	4.17 (1.48–11.8)	0.007			

Abbreviations. SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL: interleukin; APLA: antiphospholipid antibodies.

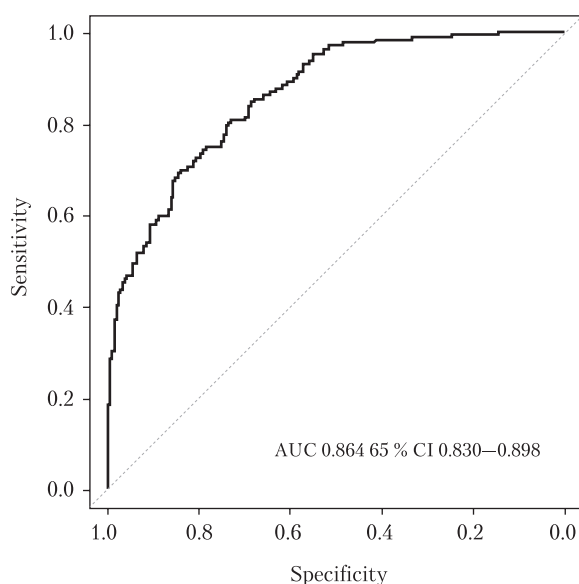


Figure. ROC-curve for the multivariate logistic analysis of risk factors for pleuropulmonary involvement in patients with SLE

Variables included in the model: age, SLEDAI-2K score, SLICC/ACR DI, skin manifestations, lymphadenopathy, pericarditis, cardiac manifestations (excluding pericarditis), systemic manifestations (fever, weight loss).

In agreement with previous reports [2, 13, 20, 21, 27], our SLE patients with active disease, higher SLICC/ACR DI scores, and the previous or concomitant presence of lupus nephritis, cardiac disease, hematological manifestations, lymphadenopathy, and systemic symptoms had significantly higher occurrence of pleuropulmonary manifestations. This data suggests that the development of respiratory complications occurs in patients with severe disease and accumulated damage. Conversely, cutaneous manifestations were negatively associated with pleuropulmonary involvement, consistent with previous studies [8, 13, 19].

In line with previously published data [10, 15, 24], our study corroborates that pleuropulmonary manifestations are associated with increased levels of inflammatory markers (ESR, CRP, hs-CRP) and proinflammatory cytokines (IL-6). We found an association of respiratory involvement in SLE with the presence of anti-La/SSB, APLA, and anti-chromatin antibodies, which is supported by previous investigations [3, 13]. As previously reported [27], the occurrence of respiratory involvement did

not correlate with lupus-specific serologic markers, such as anti-dsDNA antibodies and complement components C3/C4. Some other authors have documented a relationship between anti-RNP [8, 9], anti-Ro/SSA [16, 27] and anti-Sm [20] antibodies with pleuropulmonary manifestations but we could not corroborate these associations.

In our study, SLE patients with pleuropulmonary involvement received higher doses of glucocorticoids compared to non-respiratory SLE. This finding aligns with the GLADEL cohort study showing more frequent use of glucocorticoids in patients with pleuropulmonary manifestations [13].

Our study has some limitations. First, in most patients the baseline variables were collected many years into the disease course rather than at onset. Second, pleuropulmonary manifestations were not systematically evaluated but diagnosed based on suggestive clinical manifestations, potentially underestimating the frequency of some manifesta-

tions. Third, not all autoantibodies were available in all patients at the time pleuropulmonary manifestations occurred. Fourth, data on smoking habits were not collected, so the possible role of tobacco use in the occurrence of these manifestations could not be examined.

Conclusions

1. Pleuropulmonary manifestations are frequent in SLE, particularly pleuritis.

2. Respiratory involvement is associated with male sex, older age, longer disease duration, and occurs mainly in patients with active and severe lupus (with previous or concomitant nephritis, lymphadenopathy, pericarditis and other cardiac manifestations, fever, weight loss, anemia, thrombocytopenia).

3. Patients with pleuropulmonary involvement have higher levels of inflammatory markers (ESR, CRP, hs-CRP, IL-6) and higher frequency of positive anti-La/SSB, APLA and anti-chromatin antibodies.

No conflict of interests.

Authors participation: conception of study conception, acquisition of clinical data, manuscript final editing – O.B. Iaremenko; acquisition of clinical samples and data, analysis and interpretation of data, writing the manuscript – D.I. Koliadenko; laboratory measurement – K.M. Iaremenko; conception of study design, writing the manuscript – N.D. Kozak; statistical processing of data – O.V. Dema.

References

- Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin.* 2018;14:294-300. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.012.
- Alamoudi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Respirology.* 2015 Apr;20(3):474-80. doi: 10.1111/resp.12473. PMID: 25639532; PMCID: PMC4418345.
- Alhammadi NA, Alqahtani HS, Mahmood SE, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus among adults in Aseer Region, Saudi Arabia. *Int J Gen Med.* 2024 Mar 15;17:1007-15. doi: 10.2147/IJGM.S449068. PMID: 38505144; PMCID: PMC10949994.
- Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, et al. Lupus and the lungs: the assessment and management of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 18;7:610257. doi: 10.3389/fmed.2020.610257. PMID: 33537331; PMCID: PMC7847931.
- Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3S):S14-S17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
- Aurangabadkar GM, Aurangabadkar MY, Choudhary SS, et al. Pulmonary manifestations in rheumatological diseases. *Cureus.* 2022 Sep 26;14(9):e29628. doi: 10.7759/cureus.29628. PMID: 36321051; PMCID: PMC9612897.
- Azzini A, Dorizzi R, Sette P, et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. *Annals of Translational Medicine.* 2020;8(9):610. doi: 10.21037/atm-20-1855.
- Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007;16:410-7.
- Dai G, Li L, Wang T, et al. Pulmonary involvement in children with systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr.* 2021 Feb 28;6:17137. doi: 10.3389/fped.2020.617137. PMID: 33604317; PMCID: PMC7884320.
- Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory manifestations in systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 18;14(3):276. doi: 10.3390/ph14030276. PMID: 33803847; PMCID: PMC8003168.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
- Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus.* 2017 Nov;26(13):1368-77. doi: 10.1177/0961203317699284. PMID: 28420071.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Huang H, Hu Y, Wu Y, et al. Lung involvement in children with newly diagnosed rheumatic diseases: characteristics and associations. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Aug 20;20(1):71. doi: 10.1186/s12969-022-00731-5. PMID: 35987688.
- Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010 Sep;31(3):479-88. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.001. PMID: 20692540.
- Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649-56. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.124.
- Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):441-50. doi: 10.1055/s-2007-985665.
- Merola JF, Prystowsky SD, Iversen C, et al. Association of discoid lupus erythematosus with other clinical manifestations

- among patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:19-24.
20. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Apr;35(2):249-54. doi: 10.1055/s-0034-1371537. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24668539.
 21. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018 Dec 19;20(1):280. doi: 10.1186/s13075-018-1776-8. PMID: 30567600.
 22. Palafox-Flores JG, Valencia-Ledezma OE, Vargas-López G, et al. Systemic lupus erythematosus in pediatric patients: Pulmonary manifestations. *Respir Med.* 2023 Dec;220:107456. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107456. PMID: 37926179.
 23. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, et al. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: How can we manage the challenge? *Int J Mol Sci.* 2023 May 28;24(11):9388. doi: 10.3390/ijms24119388. PMID: 37298342; PMCID: PMC10253395.
 24. Shin JI, Lee KH, Park S, et al. Systemic lupus erythematosus and lung involvement: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2022 Nov 13;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714. PMID: 36431192; PMCID: PMC9698564.
 25. So-Ngern A, Leelasupasri S, Chulavatnatol S, et al. Prognostic value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bacterial infections in critically-ill patients. *Infect Chemother.* 2019;51(3):263-73. doi: 10.3947/ic.2019.51.3.263.
 26. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e19-29. doi: 10.1016/j.lpm.2010.11.004. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194884.
 27. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):206-18. doi: 10.2174/1573397113666170704102444. PMID: 28675998.
 28. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3300-5.

О.Б. Яременко¹, Д.І. Коляденко¹, К.М. Яременко², Н.Д. Козак¹, О.В. Дема¹

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

²Олександрівська клінічна лікарня, Київ

Плевропульмональні ураження у хворих на системний червоний вовчак

Мета роботи — вивчити поширеність неінфекційних плевропульмональних уражень у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), демографічні, клінічні та лабораторні характеристики таких хворих.

Матеріали та методи. У крос-секційному дослідженні взяли участь 435 хворих на СЧВ (87,5 % жінок, середній вік — 37 (26—49) років), із них 200 із плевропульмональними виявами і 235 без них. Проаналізовано демографічні дані, клінічні вияви СЧВ, індекси активності захворювання (SLEDAI-2K) і пошкодження (SLICC/ACR DI). Лабораторні дослідження передбачали загальний аналіз крові з визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), вмісту С-реактивного білка (С-РБ), високочутливого С-РБ (вч-С-РБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, комплементу С3 і С4, специфічних аутоантитіл. Для заперечення інфекцій визначали сироваткові рівні прокальцитоніну та пресепсину.

Результати та обговорення. Щонайменше один плевропульмональний вияв зареєстровано в 46 % пацієнтів із СЧВ, найчастіше — плеврит (24 %). Ураження дихальної системи асоціювалося з чоловічою статтю, більшою тривалістю захворювання та старшим віком на момент дебюту СЧВ. Пацієнти з респіраторними виявами мали вищі значення індексів SLEDAI-2K та SLICC/ACR DI, ніж пацієнти без плевропульмональних уражень. У пацієнтів із плевропульмональними виявами частіше фіксували лімфаденопатію, нефрит, перикардит, інші кардіальні вияви, лихоманку, втрату маси тіла, анемію та тромбоцитопенію, а шкірні вияви виникали рідше. У пацієнтів з ураженням органів дихання зареєстровано вищі рівні ШОЕ, С-РБ, вч-С-РБ та ІЛ-6, частіше виявляли антитіла до La/SSB, хроматину, антифосфоліпідні антитіла.

При проведенні багатфакторного аналізу виявлено, що ураження органів дихання прямо пропорційно корелювало зі старшим віком (відношення шансів (ВШ) — 1,03 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,01—1,05); $p = 0,004$), вищими значеннями індексів SLEDAI-2K (ВШ — 1,05 (95 % ДІ — 1,01—1,09); $p = 0,030$) та SLICC/ACR DI (ВШ — 11,34 (95 % ДІ — 1,03—1,74); $p = 0,027$), наявністю лімфаденопатії (ВШ — 2,27 (95 % ДІ — 1,33—3,88); $p = 0,003$), перикардиту (ВШ — 4,40 (95 % ДІ — 2,29—8,46); $p < 0,001$), інших кардіальних виявів (ВШ — 10,1 (95 % ДІ — 5,65—17,9); $p < 0,001$) та конституційних симптомів (ВШ — 2,14 (95 % ДІ — 1,24—3,70); $p = 0,007$). Шкірні вияви були пов'язані зі зниженням ризику виникнення плевропульмональних симптомів (ВШ — 0,27 (95 % ДІ — 0,15—0,50); $p < 0,001$).

Висновки. Плевропульмональні ураження є частим виявом СЧВ, особливо плеврит. Ураження дихальної системи асоціюється з чоловічою статтю, старшим віком, більшою тривалістю захворювання та виникає переважно у хворих з активним і тяжким перебігом СЧВ. Пацієнти з плевропульмональними ураженнями мають вищі рівні маркерів запалення та більшу частоту виявлення антитіл до La/SSB, хроматину, антифосфоліпідних антитіл.

Ключові слова: системний червоний вовчак, плевропульмональне ураження, плеврит, пневмоніт, фактор ризику, біомаркери, автоантитіла, інтерлейкіни.

Контактна інформація / Corresponding author

Яременко Олег Борисович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3
<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: o.b.iaremenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 14.06.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 19.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Iaremenko OV, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Kozak ND, Dema OV. Pleuropulmonary Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:23-31. doi: 10.30978/TB2024-3-23.
- Iaremenko OV, Koliadenko DI, Iaremenko KM, Kozak ND, Dema OV. Pleuropulmonary Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:23-31. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-23>.



Т.В. Савчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Патоморфологічні зміни плаценти та плода при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19) у вагітної є чинником ризику щодо перинатальних втрат, незважаючи на бар'єрну функцію плаценти.

Мета роботи — визначити патоморфологічні зміни плаценти та плода при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної.

Матеріали та методи. Досліджено плаценти та плоди при антенатальній асфіксії (n=16) у гострий період COVID-19 у вагітної. Діагноз коронавірусної хвороби підтверджено позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. Тривалість постковідного інтервалу (від діагностування COVID-19 до пологів) становила 1–3 тиж.

Результати та обговорення. Внутрішньоутробна загибель плода трапилася в різні терміни гестації (з 26-го до 38-го тижня (медіана — 33 тиж)). Жінки захворіли на COVID-19 у терміни з 18-го до 35-го тижня гестації (медіана — 31 тиж). У плодів спостерігали крововиливи в праве передсердя, вушка серця — 93,8 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 75,4–100,0 %), темні згустки крові у камерах серця, крововиливи під окістя кісток черепа, стази у венах мозку — 81,3 % (95 % ДІ — 57,1–96,7 %), крововиливи в калитку та сім'яний канатик — 6,3 % (95 % ДІ 0,0–24,6 %), у нирки — 62,5 % (95 % ДІ 36,2–85,4 %). При макроскопічному дослідженні плацент відзначено в'ялу або щільну їхню консистенцію, строкатість, дифузні крововиливи або локальні згустки крові в численних кістах, ділянки відшарування, тромбози судин пуповини. При мікроскопічному дослідженні плацент виявлено хоріоамніоніт — 81,3 % (95 % ДІ 57,1–96,7 %), інтервілузит — 93,8 % (95 % ДІ 75,4–100 %), вілузит — 56,3 % (95 % ДІ 30,2–80,6 %). Базальний децидуїт зафіксували в усіх спостереженнях (95 % ДІ 88,8–100 %). У всіх плацентах спостерігали дисциркуляторні розлади — стази, тромбози, крововиливи та некроз ендотелію артеріол (95 % ДІ 88,8–100 %).

Висновки. Наявність COVID-19 у вагітної з 18-го до 35-го тижня гестації (медіана — 31 тиж) — чинник ризику перинатальних втрат. Не виявлено статистично значущого зв'язку між тяжкістю перебігу COVID-19 у матері та морфологічними змінами плаценти. Патоморфологічні зміни плода при COVID-19 у матері в гострий період — «порфірна легеня», крововиливи в праве передсердя, вушка серця, під окістя кісток черепа, сім'яний канатик, нирки, згустки крові у камерах серця. Причиною антенатальної загибелі плода в гострий період COVID-19 у вагітної є гостра плацентарна недостатність, пов'язана з порушенням плацентарно-плодового кровообігу, зумовленим виявами ексудативної фази запалення: плацентитом (вогнищевий хоріоамніоніт, вілузит, інтервілузит, базальний децидуїт) та змінами реології крові, що виявлялося тромбозами, крововиливами в міжворсинчастий простір, відшаруванням плаценти.

Ключові слова

Плацента, коронавірусна хвороба, COVID-19, плацентарна недостатність, антенатальна асфіксія.

Коронавірус (SARS-CoV-2) — збудник нової вірусної хвороби — COVID-19 із переважним аспіраційним механізмом поширення [19, 20, 22]. S-білок (Spike Protein) оболонки вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором клітин (ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)) багатьох органів [20].

У плаценті виявлено знижений рівень активності (коекспресії) та концентрації ACE2 та трансмембранної серинової протеази типу 2 (TMPRSS2), що активує S-білок [1, 6, 9]. Саме з цим пов'язують бар'єрну функцію доношеної плаценти, що підтверджується народженням ПЛР-негативних новонароджених від ПЛР-позитивних жінок [12, 15]. Незважаючи на це, відзначено ймовірність мальперфузії материнських судин у плаценті [5, 15, 17]. Описано випадки внутрішньоутробного інфікування та внутрішньоутробної загибелі плода, передчасного відшарування плаценти, затримки розвитку плаценти при COVID-19 у вагітної [2, 4, 5, 7, 10, 11, 13–18].

Некроз клітин (піроптоз), спричинений дією вірусу, призводить до активації макрофагів і нейтрофілів, зміни реологічних властивостей крові, активації тромбоцитів із подальшим порушенням мікроциркуляції [1]. Із цим пов'язують клінічні та морфологічні вияви COVID-19 — генералізований мікротромбоз та поліорганну недостатність [4, 9, 21]. У літературі описано перебіг коронавірусної хвороби зі зміною клініко-морфологічних фаз запального процесу: ексудативна, проліферативна та фібротична стадія, з останньою пов'язаний розвиток артеріолосклерозу й інтерстиціального фіброзу [2, 8, 18].

Мета роботи — визначити патоморфологічні зміни плаценти та плода при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної.

Матеріали та методи

Досліджували плаценти та плоди при антенатальній асфіксії ($n = 16$) у гострий період COVID-19 у вагітної. Діагноз коронавірусної хвороби підтверджено позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. Плаценти жінок із гестозами вагітних до групи дослідження не залучали. Тривалість постковідного інтервалу (від діагностування COVID-19 до пологів) становила 1–3 тиж. Матеріал набрано у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «Охматдит» МОЗ України у період з жовтня 2020 р. до травня 2022 р.

Застосовували макроскопічний, органометричний, мікроскопічний і статистичний методи дослідження. Зрізи фарбували гістологічними барвниками: гематоксиліном та еозином (ГЕ) та

імуногістохімічно з використанням моноклональних антитіл до CD34 для визначення стану ендотелію артеріол. Оскільки наші спостереження відрізнялися за терміном гестації, в якому сталася загибель плода, то для порівняння мас плодів і плацент визначали плодово-плацентарний (ППІ) — співвідношення маси плаценти та маси плода. Норма — 0,14–0,16). Цей індекс дає змогу виявити затримку розвитку плода.

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q, та MedStat, серійний номер 85684586. Для статистичної обробки даних застосовували методи варіаційної статистики. Для оцінки різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей при малих вибірках використовували непараметричний U-критерій Манна—Уїтні. Кількісні дані наведено як середню арифметичну величину та стандартну похибку середньої арифметичної величини ($M \pm m$), а рангові — як медіану з нижнім та верхнім квантилями ($Me [Q1; Q3]$). Відмінності вважали статистично значущими, якщо значення ймовірності було $\geq 95\%$ ($p \leq 0,05$).

Результати та обговорення

Досліджено 16 плацент при антенатальній асфіксії плода в гострий період COVID-19 у вагітної. Малий розмір вибірки пояснюється невеликою частотою внутрішньоутробної загибелі плода в гострий період COVID-19 у матері завдяки бар'єрній функції плаценти. Внутрішньоутробна загибель плода трапилася в різні терміни гестації (з 26-го до 38-го тижня (медіана — 33 тиж)). Жінки захворіли на COVID-19 у терміни з 18-го до 35-го тижня гестації (медіана — 31 тиж). Вартий уваги факт, що ми не спостерігали жодного випадку антенатальної асфіксії плода при COVID-19 у матері пізніше 35-го тижня гестації (рис. 1), що узгоджується з даними попередніх досліджень [2]. Це, імовірно, пов'язано із захисними та компенсаторними можливостями доношеної плаценти [2, 17, 18]. Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби оцінено в 4 вагітних як легку, у 7 — як середньотяжку. Тяжкий стан із двобічною полісегментарною пневмонією діагностовано в 5 жінок (табл. 1). Проте статистично значущої різниці між клінічними виявами COVID-19 або тяжкістю перебігу хвороби у вагітної та морфологічними змінами плаценти не виявлено, що раніше відзначали й інші науковці [3].

Зареєстрували незначне підвищення ППІ до 0,20 [0,10; 0,34], але показник статистично значущо не відрізнявся від норми ($p = 0,1$).

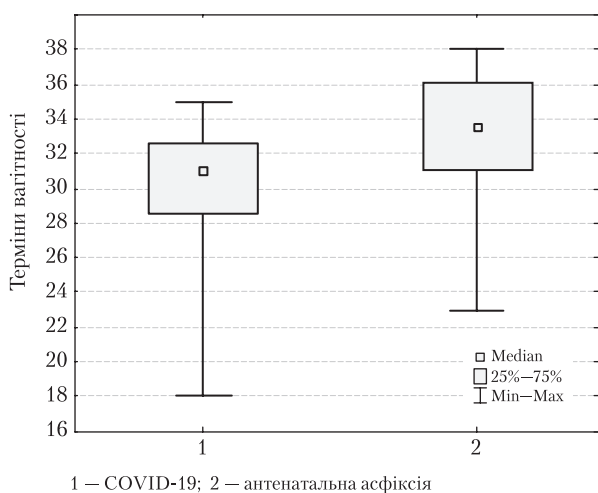


Рис. 1. Порівняння термінів діагностування COVID-19 у вагітної та антенатальної асфіксії

Патоморфологічні зміни плода в гострий період COVID-19 у матері, незважаючи на трупний автоліз, виявилися досить стереотипними (рис. 2) та нехарактерними для антенатальної загибелі плода з інших причин: у 15 (93,8 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 75,4–100,0 %)) – крововиливи в праве передсердя, вушка серця та субепікардіальні крововиливи (див. рис. 2А). Кров у камерах серця була у вигляді темно-вишневих згустків (див. рис. 2Б). Спостерігали крововиливи під окістя кісток черепа (див. рис. 2В) у 13 (81,3 % (95 % ДІ 57,1–96,7 %)) випадках, тромбоз поверхневих вен мозку (див. рис. 2Г) – у 14 (87,5 % (95 % ДІ 65,5–99,1 %)). В 1 (6,3 % (95 %

ДІ 0,0–24,6 %)) випадку зареєстровано крововилив у калитку та сім'яний канатик (див. рис. 2Д та 2Е). У 10 (62,5 % (95 % ДІ 36,2–85,4 %)) спостереженнях мали місце крововиливи в нирки. При антенатальній асфіксії плода, не пов'язаній із COVID-19, кров у камерах серця є рідкою, що є характерною ознакою асфіксії. Зміни в досліджуваних нами плодів зумовлені зміною реологічних властивостей крові, спричиненою вірусом SARS-CoV-2.

Макроскопічний вигляд легень нагадував порфір («порфірна легеня»): світло-сірі та темно-червоні вогнища на тлі червоного кольору тканини (див. рис. 2Ж). При мікроскопічному дослідженні внутрішніх органів спостерігали трупний автоліз, який перешкодив морфологічному вивченню структур. У легенях виявлялася десквамація альвеолоцитів та епітелію бронхіол у просвіт. Окремі фрагменти злушеного епітелію мали сосочкові вирости. Спостерігалися стази та тромбози в просвіті судин міжальвеолярних перегородок, проліферативні зміни м'язового шару артеріол (рис. 4).

Науковці, які вивчали зміни в легенях у дорослих при пневмонії, асоційованій із COVID-19, відзначили схожість легені на розрізі з порфіроподібним гранітом. Пістрявий вигляд легені пов'язаний з наявністю білуватих і темно-червоних тромбів у артеріолах міжальвеолярних перегородок [11]. Виявлені нами сосочкові вирости в збережених фрагментах епітелію бронхіол свідчать про проліферативні зміни в останньому, що підтверджується даними авторів про наявність проліфера-

Таблиця 1. Характеристика групи

Вік матері, роки	COVID-19 у вагітної (термін гестації, тиж)	Термін пологів, тиж	Тривалість постковідного інтервалу, тиж	Тяжкість перебігу COVID-19 у вагітної	Маса плаценти, г	Маса плода, г	ППІ
34	32–33	36–37	3,5	ГРВІ*, середньотяжкий	500	3400	0,15
30	25–26	26–27	2	ГРВІ, середньотяжкий	240	800	0,30
34	18–19	22–23	3	ГРВІ, легкий перебіг	160	460	0,35
22	29–30	30–31	1	ГРВІ, легкий перебіг	250	1130	0,22
29	33–34	34–35	1,5	ГРВІ, середньотяжкий	380	2660	0,14
38	31–32	33–34	2	ГРВІ, легкий перебіг	290	1140	0,25
29	34–35	37–38	3	ГРВІ, середньотяжкий	360	2850	0,13
35	35–36	37–38	2	ГРВІ, середньотяжкий	370	2800	0,13
28	30–31	32–33	2	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	260	1540	0,17
37	31–32	32–33	1	ГРВІ, середньотяжкий	290	1170	0,25
38	31–32	33–34	2	ГРВІ, середньотяжкий	320	1410	0,23
37	30–31	31–32	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	210	2080	0,10
35	27–28	28–29	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	250	1060	0,24
37	31–33	33–34	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	290	1720	0,17
25	27–28	28–29	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	220	1150	0,19
3	29–30	30–3	1	ГРВІ, легкий перебіг	320	1340	0,24

Примітка. ГРВІ* – клінічні вияви гострої респіраторної вірусної інфекції.

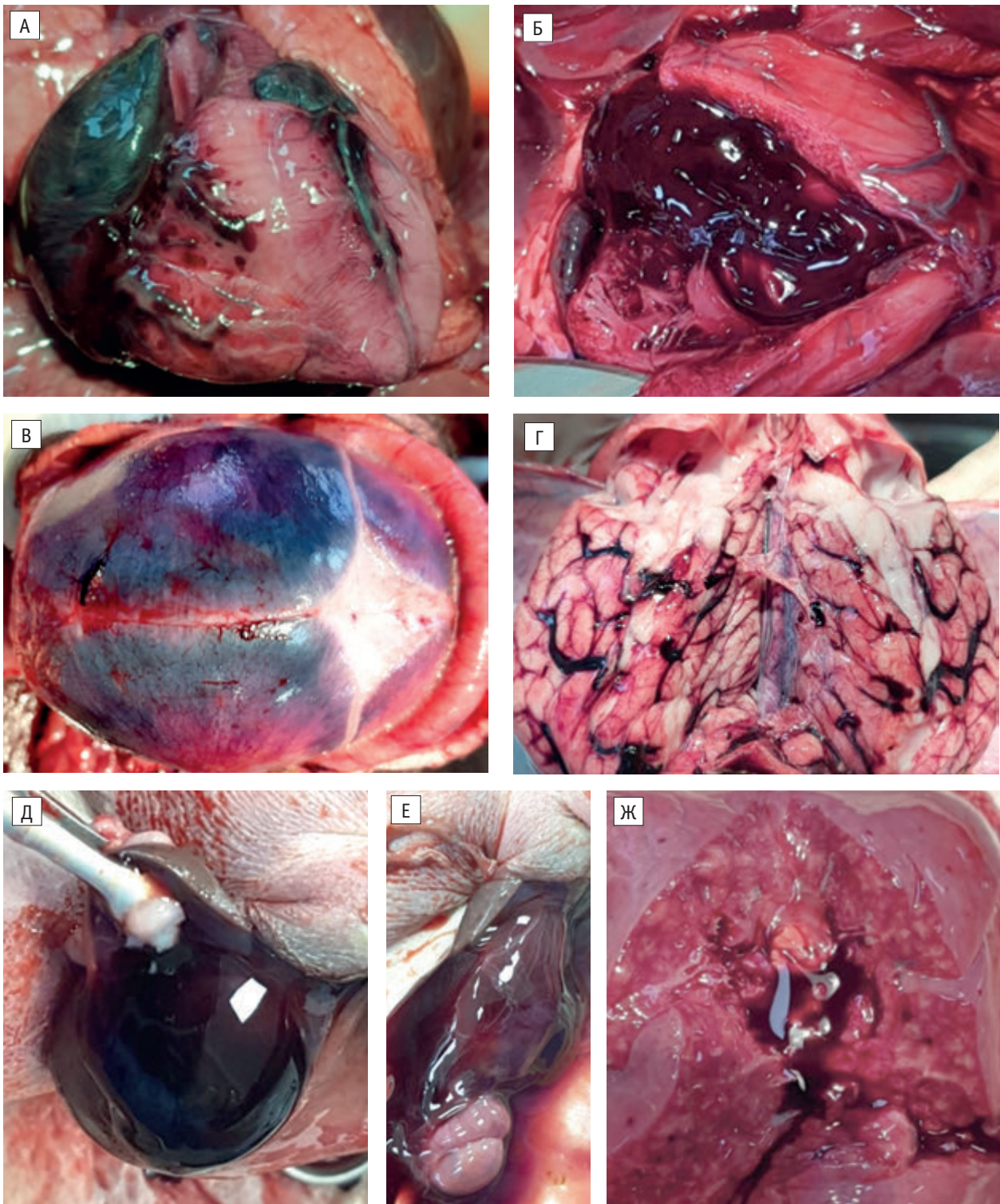


Рис. 2. Патоморфологічні макроскопічні зміни в плоді при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної

А — крововиливи в праве передсердя, вушка серця; Б — згустки крові в порожнині правого шлуночка; В — крововиливи під окістя кісток черепа; Г — згустки крові в поверхневих венах мозку; Д, Е — крововилив у калитку та сім'яний канатик; Ж — «порфірна» легень.

ції, гіперплазії епітелію бронхів із вогнищами метаплазії при пневмонії, спричиненій COVID-19. Крім того, наявні зміни в мікроциркуляторному руслі легень (стази, тромбози), епітелію бронхів (некроз, дистрофія) і м'язовому шарі судин між-

альвеолярних перегородок (проліферація гладеньких м'язів із подальшим фіброзом та формування капілярно-паренхіматозного блоку) є предикторами у випадку живонародження низького бала за шкалою Апгар та виявів дихальної недостатності.

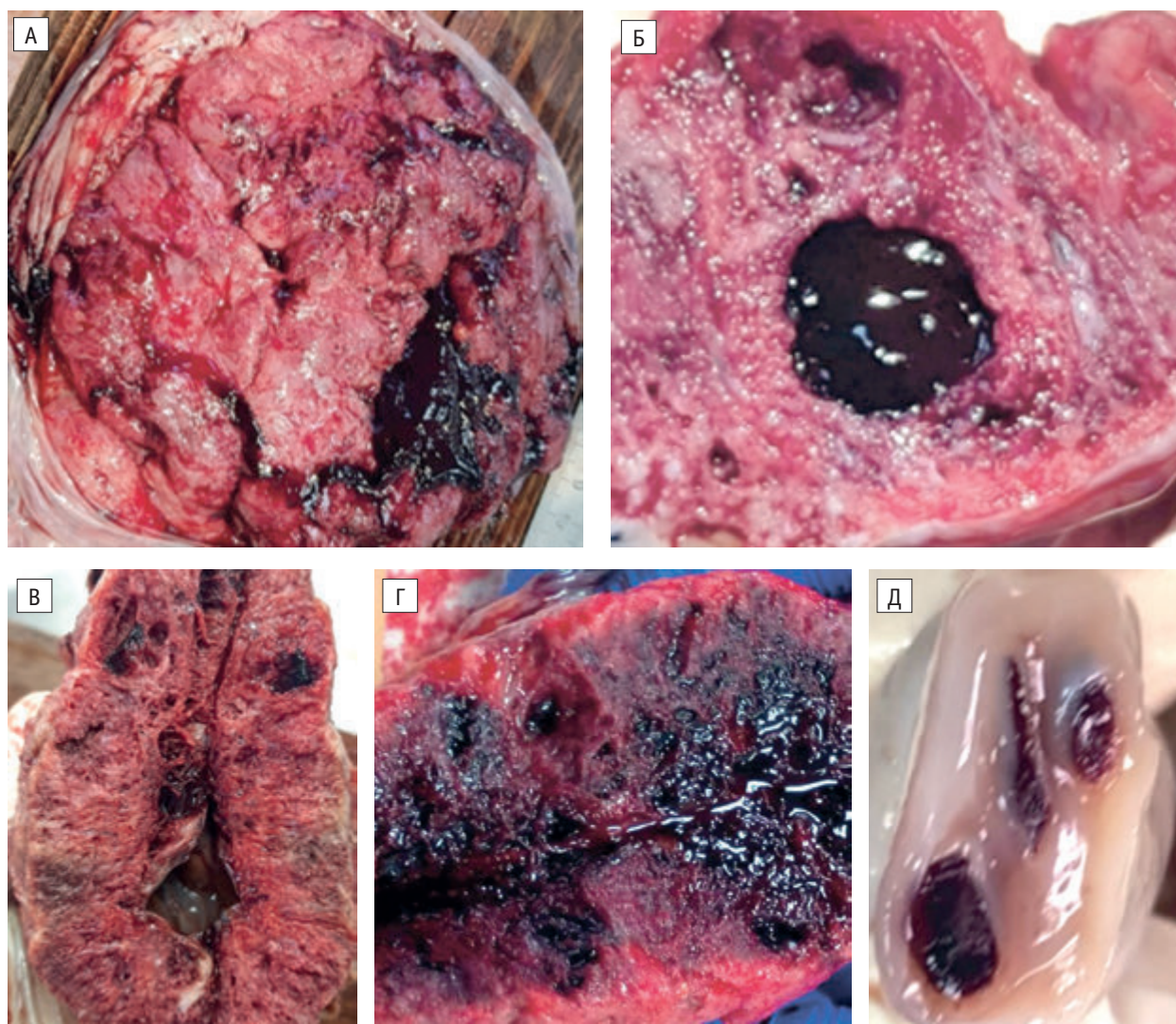


Рис. 3. Плаценти при антенатальній загибелі плодів у гострий період COVID-19

А — материнська поверхня, згустки крові; Б, В, Г — вигляд на розрізі; Д — тромбоз судин пуповини.

При макроскопічному дослідженні плаценти виявляли виразні дисциркуляторні розлади (див. рис. 3А). Плаценти характеризувалися в'ялою консистенцією, блідістю (див. рис. 3В) або щільною консистенцією, строкатістю (рожево-бліді та темно-червоні вогнища), локальними згустками крові в численних кістах-порожнинах (див. рис. 3Б) або дифузними крововиливами, які просочували всю товщу органа (див. рис. 3Г). Спостерігали тромбози судин пуповини (див. рис. 3Д). На базальній поверхні плаценти у випадках її відшарування (18,8 % (95 % ДІ 3,3–42,9 %)) в одному спостереженні виявлено гематому, розташовану по центру, у двох — згустки крові в периферійних відділах органа (див. рис. 3А).

При мікроскопічному дослідженні плацент (табл. 2; рис. 4–6) у 13 випадках зафіксували хоріоамніоніт, у 15 — інтервілузит (див. рис. 6),

у 9 — вілузит, у всіх спостереженнях — базальний децидуїт. Також усі плаценти характеризувалися виразними дисциркуляторними розладами — стазами, тромбозами в судинах ворсин хоріона,

Таблиця 2. Патоморфологічні зміни в плацентах у гострий період COVID-19 у матері (n = 16)

Ознака	Кількість випадків		95 % ДІ
	Абс.	%	
Хоріоамніоніт	13	81,3	57,1–96,7
Інтервілузит	15	93,8	75,4–100,0
Вілузит	9	56,3	30,2–80,6
Базальний децидуїт	16	100,0	88,8–100,0
Стази, тромбози, крововилив	16	100,0	88,8–100,0
Відшарування плаценти	3	18,8	3,3–42,9
Некроз епітелію артеріол	16	100,0	88,8–100,0

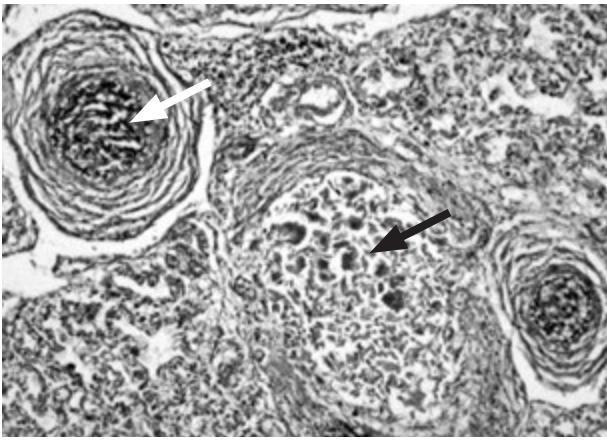


Рис. 4. Патоморфологічні зміни в легенях плода при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної: трупний автоліз

Десквамація епітелію бронхів у просвіт. Формування сосочкових структур (біла стрілка). Тромбоз просвіту судини (чорна стрілка), проліферація м'язового шару судин. Вогнищеві крововиливи. Фарбування гематоксиліном та еозином $\times 200$.

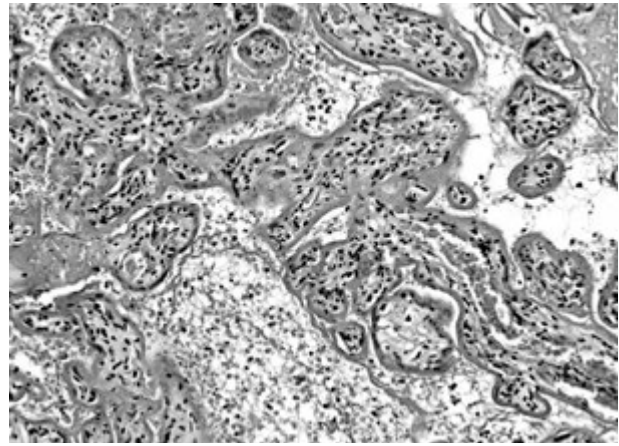


Рис. 6. Структурні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода в гострий період COVID-19 у матері

Ворсини оконтуровані фібриною, лейкоцити та еритроцити в міжворсинчастому просторі. Фарбування гематоксиліном та еозином $\times 200$.

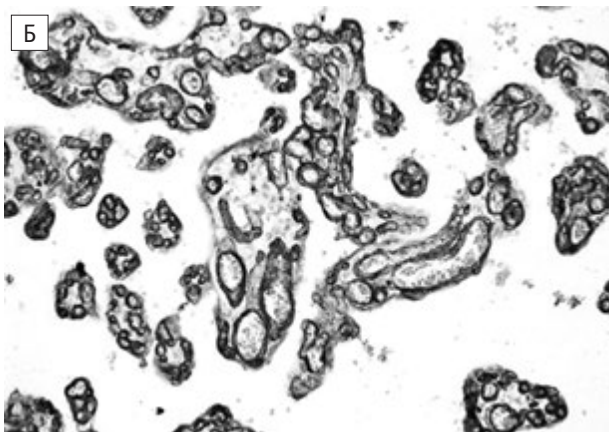
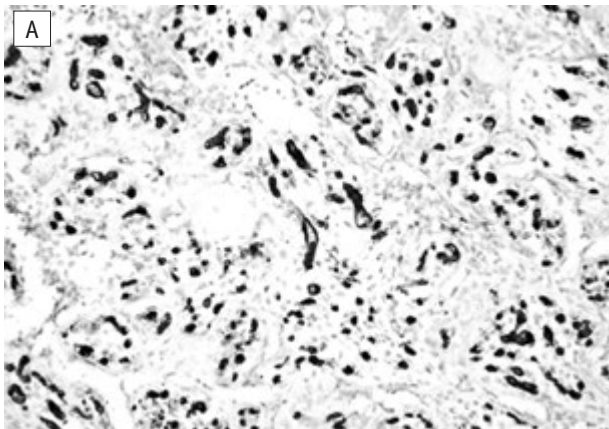


Рис. 5. Експресія моноклональних антитіл до CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона

А — у гострий період COVID-19 у вагітної, $\times 200$; Б — у групі порівняння, $\times 200$.

крововиливами в міжворсинчастий простір і некрозом ендотелію артеріол, який виявлявся зниженням експресії моноклональних антитіл до

CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона (див. рис. 5А) порівняно з контрольною групою (див. рис. 5Б). Порушення реології крові, спричинене вірусом SARS-CoV-2, призводило до виразних дисциркуляторних розладів у плаценті у вигляді дифузних і вогнищевих крововиливів та ділянок відшарування (гематоми). Останнім завжди передувало базальний децидуїт (фаза ексудації) із подальшим поширенням запального процесу на міжворсинчастий простір. У цих випадках зміни можна схарактеризувати як геморагічний інтервілузит.

Переважаючі явища плацентиту в гострий період COVID-19 пояснювалося наявною фазою ексудації, яка є характерною для постковідного інтервалу в 1–3 тиж. Порушення плацентарно-плодового кровообігу зумовлене фазою ексудації запального процесу та змінами реології крові та є причиною гострої плацентарної недостатності й внутрішньоутробної загибелі плода.

Висновки

1. Наявність COVID-19 у вагітної з 18-го до 35-го тижня гестації (медіана — 31 тиж) — чинник ризику перинатальних втрат.

2. Не виявлено статистично значущого зв'язку між тяжкістю перебігу COVID-19 у матері та морфологічними змінами плаценти.

3. Патоморфологічні зміни плода в гострий період COVID-19 у матері — «порфірна легеня», крововиливи в праве передсердя, вушка серця, під окістя кісток черепа, сім'яний канатик, нирки, згустки крові в камерах серця.

4. Причиною антенатальної загибелі плода в гострий період COVID-19 у вагітної є гостра

плацентарна недостатність, пов'язана з порушенням плацентарно-плодового кровообігу, зумовленим виявами ексудативної фази запалення: плацентитом (вогнищевий хоріоамніоніт, вилу-

зит, інтервілузит, базальний децидуїт) та змінами реології крові, що виявлялося тромбозами, крововиливами в міжворсинчастий простір, відшаруванням плаценти.

Конфлікт інтересів немає.

Список літератури

- Абатуров АЕ, Агафонова ЕА, Кривуша ЕЛ, Никулина АА. Патогенез COVID-19. Здоров'я дитини. 2020;15(2):133-44. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
- Савчук ТВ. Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023 May 31;(3):44-51. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283322.
- Турияниці СМ, Корчинська ОО, Сабова АВ, Балого ОА, Петров ВО. Вплив гострого респіраторного вірусного захворювання SARS-CoV-2-19 на перебіг вагітності та пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 Apr 1;(2):15-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232515.
- Vaergen RN, Heller DS. Placental pathology in COVID-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020 May 12;23(3):177-80. doi: 10.1177/1093526620925569.
- Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov 1;3(6):100468-8. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468.
- Edlow AG, Li JZ, Collier AY, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020 Dec 22;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
- Galang RR, Chang K, Strid P, et al. Severe coronavirus infections in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. [Internet]. 2020 Aug 1;136(2):262-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000004011.
- Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. Ito E, editor. *PLOS ONE*. 2022 Jul 29;17(7):e0268591. doi: 10.1371/journal.pone.0268591.
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2013 Nov 13;88(2):1293-307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
- Hsu AL, Guan M, Johannesen E, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *J Med Virology*. 2020 Nov 10;93(2):1038-44. doi: 10.1002/jmv.26386.
- Jackson-Gibson M, Modiegi Diseko, Caniglia EC, et al. Association of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with maternal mortality and neonatal birth outcomes in Botswana by human immunodeficiency virus status. *Obstetrics & Gynecology*. 2022 Nov 30;141(1):135-43. doi: 10.1097/AOG.0000000000005020.
- Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep;99:45-9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32755724.
- Levitan D, London V, McLaren RA, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Feb 17;145(6):648-56. doi: 10.5858/arpa.2020-0793-SA.
- Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta. *Der Pathologe*. 2021 Jun 11;42(6):591-7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7.
- Popescu DE, Roșca I, Cioca MA, et al. Prompt placental histopathological and immunohistochemical assessment after SARS-CoV-2 infection during pregnancy – our perspective of a small group. *Int JMol Sci*. 2024 Feb 2;25(3):1836-6. doi: 10.3390/ijms25031836.
- Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Dec;39(12):2441-2445. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y.
- Reagan-Steiner S, Bhatnagar J, Martines RB, et al. Detection of SARS-CoV-2 in neonatal autopsy tissues and placenta. *Emerg Infect Dis*. 2022 Mar;28(3):510-517. doi: 10.3201/eid2803.2111735.
- Savchuk TV, Gychka SG, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID 19). *Patologija*. 2021 Aug 20;18(2):128-35. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461.
- Savchuk T, Kurkevych A, Leshchenko I. [Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation]. *Georgian Med News*. 2020 Oct;(307):62-8. PMID: 33270579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579>. Russian.
- Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
- Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):382-5. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Feb 3;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.

T.V. Savchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pathomorphological Changes of the Placenta in Antenatal Asphyxia of the Fetus Associated with the Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnant Women

Coronavirus disease (COVID 19) in a pregnant woman remains a risk factor for perinatal losses despite the barrier function of the placenta. This prompted us to do some research.

Objective – to determine the pathomorphological changes of the placenta and fetus during antenatal asphyxia in the acute period of COVID-19 in a pregnant woman.

Materials and methods. We studied placentas and fetuses in case of antenatal asphyxia (n = 16) in the acute period of the COVID-19 in a pregnant woman, confirmed by a positive PCR test (determination of SARS-CoV-2 RNA). The duration of the post-COVID interval (time from the diagnosis of COVID-19 to delivery) was 1–3 weeks.

Results and discussion. Intrauterine death of the fetus occurred at different gestational period: from 26 to 38 weeks (median 33). At the same time, the woman fell ill with COVID-19 between 18 and 35 weeks of gestation (median 31). Hemorrhages in the right atrium and auricle of the heart were observed in fetuses – 93.8 % (95 % CI: 75.4–100); dark blood clots in the chambers of the heart; hemorrhages under the periosteum of the bones of the skull, stasis in the veins of the brain – 81.3 % (95 % CI: 57.1–96.7), hemorrhages in the scrotum, spermatic cord – 6.3 % (95 % CI: 0.0–24.6) and kidney hemorrhages – 62.5 % (95 % CI: 36.2–85.4). When examined macroscopically, the placenta was characterized by a flabby or dense consistency; diffuse hemorrhages or local blood clots in numerous cysts; areas of abruption, thrombosis of umbilical cord vessels. Microscopic examination of the placenta revealed chorioamnionitis – 81.3 % (95 % CI: 57.1–96.7 %), intervillitis – 93.8 % (95 % CI: 75.4–100), acute villitis – 56.3 % (95 % CI: 30.2–80.6). Basal deciduitis was detected in all observations in 100 % (95 % CI: 88.8–100). Disorders of blood circulation were found in the placentas: stasis, thrombosis, hemorrhages; and necrosis of the arteriole endothelium – 100 % (95 % CI: 88.8–100 %).

Conclusions. COVID-19 in a pregnant woman from 18 to 35 weeks of gestation (median 31) is a risk factor for perinatal losses. No significant differences were found between the severity of the course of COVID-19 in the mother and the morphological changes of the placenta. Pathognomonic changes in the fetus with COVID-19 in the mother in the acute period: «porphyry lung», hemorrhages in the right atrium, under the periosteum of the bones of the skull, spermatic cord, kidneys, blood clots in the chambers of the heart. The cause of antenatal death of the fetus in the acute period of COVID-19 in a pregnant woman is acute placental insufficiency associated with disorder of placental-fetal blood circulation, due to manifestations of the exudative phase of inflammation: placentitis (focal chorioamnionitis, acute villitis, intervillitis, basal deciduitis) and disorder of blood rheology, which was manifested by thrombosis, hemorrhages in the intervillous space, detachment of the placenta.

Keywords: placenta, coronavirus disease, COVID-19, placental insufficiency, intrauterine asphyxia.

Контактна інформація / Corresponding author

Савчук Тетяна Василівна, к. мед. н., доц. кафедри патологічної анатомії

<https://orcid.org/0000-0002-7218-0253>

01133, м. Київ, вул. Мечнікова, 5

E-mail: t.savchuk@nmu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 12.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Савчук ТВ. Патоморфологічні зміни плаценти та плода при антенатальній асфіксії в гострий період COVID-19 у вагітної. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:32-39. doi: 10.30978/TB2024-3-32.
- Savchuk TV. [Pathomorphological Changes of the Placenta in Antenatal Asphyxia of the Fetus Associated with the Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnant Women]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:32-39. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-32>. Ukrainian.



M.S. Opanasenko, S.M. Shalahai, O.V. Tereshkovych,
B.M. Konik, L.I. Levanda, I.V. Liskina, L.M. Zahaba

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

The Role of Video Thoracoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic autoimmune disease associated with the development of non-caseous granulomas. Early and accurate diagnosis of sarcoidosis is an important and difficult task, since the initial manifestations are diverse, nonspecific, and many patients are asymptomatic.

Objective – to study the role of video thoracoscopy and to present our own experience of invasive diagnosis of sarcoidosis.

Materials and methods. Patients included in the study were divided into 2 clinical groups depending on whether the diagnosis at admission coincided with the final diagnosis established after the morphological examination of lung biopsies or not. Group I – 74 patients with PDS and ML (41.6 %), whose diagnosis at admission coincided with the final clinical diagnosis (established on the basis of morphological examination of lung biopsies). Group II – 104 patients with PDS and ML (58.4 %), whose diagnosis upon admission did not coincide with the final clinical diagnosis.

Results and discussion. Insufficient diagnosis of lung cancer (lung carcinomatosis) – 3 (2.9 %) cases at admission and 31 (29.8 %) cases after lung biopsy. The small percentage of diagnosis of interstitial, granulomatous lesions of the lungs or pneumonitis with systemic connective tissue pathology is also noteworthy - 3 (2.9 %) cases before lung biopsy and 19 (18.3 %) after. In patients who were diagnosed with pulmonary sarcoidosis without histological confirmation, such a pathology as tuberculosis was found in 14 (13.5 %), oncological lesion – 23 (22.1 %), interstitial or granulomatous lesion together with pneumonia in systemic pathology – 17 (16.3 %) and «other» – 20 (19.2 %) cases. We performed 178 VATS biopsies, among which lung biopsy prevailed – 67 (37.6 %) cases, pleural biopsy was the least performed – 18 (10.1 %) cases. Intraoperative complications were recorded in 2 (1.1 %) cases, in the form of bleeding from a lymph node, the elimination of which required the use of electrocoagulation, the use of local and systemic hemostatic agents. Postoperative complications were observed in 5 (2.8 %) cases and were caused by the lack of lung tightness and the resulting long-term discharge of air through the drainage.

Conclusions. Manifestations of sarcoidosis often simulate other disseminated processes, so its invasive diagnosis is an effective and safe way of establishing the diagnosis, especially in complex cases and atypical clinical and radiological picture. Among invasive methods, preference should be given to mini-invasive methods, therefore, the optimal choice is VATS, which has high informativeness and a low percentage of postoperative complications and allows to evaluate a wide range of tissues such as the pleura, lymph nodes and lungs.

Keywords

Sarcoidosis, VATS, lung biopsy, biopsy of mediastinal lymph nodes.

Sarcoidosis is a systemic autoimmune disease associated with the development of non-caseous granulomas. The disease more often affects the lymph nodes, lungs, skin and eyes [10]. It is common in Northern Europe, the United States, and India, and is also common in Sweden, Denmark, and among

the African-Caribbean population. The exact cause of sarcoidosis has not yet been established, but many believe that the essence of the disease is a certain genetic predisposition combined with environmental factors, especially occupational exposure [7]. The most common symptoms are cough, shortness of

breath, fatigue, but there may be chest pain, weakness, fever, arthralgia or arthritis, erythema nodosum, peripheral lymphadenopathy. About a third of people with the corresponding X-ray picture are asymptomatic [12]. The pathological process is more often observed in people aged 20 to 50 [5].

Early and accurate diagnosis of sarcoidosis is an important and difficult task, since the initial manifestations are diverse, nonspecific, and many patients are asymptomatic. Radiological diagnosis of pulmonary sarcoidosis includes the use of chest X-ray and spiral computed tomography (SCT) in which pulmonary dissemination syndrome (PDS) and bilateral basal lymphadenopathy are detected. Biopsy makes it possible to morphologically determine the nature of the disease, differential diagnosis, and makes it possible to rule out the presence of other pathologies. Preference is given to the use of minimally invasive methods such as fibrobronchoscopy (FBS), mediastinoscopy, video thoracoscopy (VATS) [3].

The diagnosis of sarcoidosis is based on:

- 1) comparison of clinical and radiological picture;
- 2) morphological confirmation of the non-caseous origin of the granuloma;
- 3) exclusion of other diseases with similar manifestations, such as infections or malignant neoplasms [6, 9 13].

Indications for invasive diagnostics:

- suspicion of a lymphoproliferative process;
- unilateral lymphadenopathy;
- compression syndrome (signs of compression or displacement of the superior vena cava, esophagus, trachea, bronchi);
- differential diagnosis with other disseminated processes (Langerhans cell histiocytosis, hypersensitivity pneumonitis, disseminated pulmonary tuberculosis [2].

Treatment is based on the use of corticosteroids as a first-line option and the use of immunosuppressants as second-line therapy and anti-TNF agents in severe and/or refractory cases [8].

Objective – to study the role of video thoracoscopy and to present our own experience of invasive diagnosis of sarcoidosis.

Materials and methods

Since PDS and mediastinal lymphadenopathy (ML) are among the significant manifestations of sarcoidosis, an analysis of 178 case histories of inpatients with PDS and ML who underwent VATS biopsy of the lung, mediastinal lymph nodes, and pleura was performed. The criteria for the inclusion of patients in the study were their performance of a pathohistological examination of lung biopsies with the mandatory establishment of the etiology of PDS and the receipt by these patients of conservative

therapy until the morphological verification of the diagnosis is performed. The criteria for the exclusion of patients in the study were non-compliance with the treatment regimen, lack of informed consent of the patient, refusal to participate in the research at any stage. Parametric statistics methods were used in data analysis. The check was performed using a special function NORMSAMP_1 developed for the Excel program. In our research, we used methods of descriptive statistics. To estimate how much the sample arithmetic mean differed from the general mean, the mean squared deviation was calculated.

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}.$$

The capabilities of Microsoft Excel were used for evaluation.

Patients included in the study were divided into 2 clinical groups depending on whether the diagnosis at admission coincided with the final diagnosis established after the morphological examination of lung biopsies or not.

Group I – 74 patients with PDS and ML (41.6 %), whose diagnosis at admission (established on the basis of laboratory and clinical and radiological examination methods) coincided with the final clinical diagnosis (established on the basis of morphological examination of lung biopsies).

Group II – 104 patients with PDS and ML (58.4 %), whose diagnosis upon admission did not coincide with the final clinical diagnosis (established on the basis of the morphological study of lung biopsies).

Results and discussion

All studied patients underwent general clinical, instrumental X-ray research methods, as well as histological examination of lung biopsies and mediastinal lymph nodes.

Distribution of patients by gender is presented in Table 1.

The analysis of the data presented in Table 1 allows us to conclude that in both groups there was a slight predominance of men – 39 (52.7) % in Group I and 57 (54.8) % in Group II.

Data on the average age of the studied patients are presented in Table 2.

Analyzing the data presented in Table 2, it can be concluded that the lung biopsy was performed on persons of working age.

Data on the distribution of patients in the studied groups depending on the diagnosis before and after histological examination of lung biopsies are presented in Table 3.

The data presented in Table 3 suggest that 74 (71.2 %) patients from Group II had a diagnosis of

Table 1. Distribution of patients by gender

Groups of patients	Number of patients	Men		Women	
		n	%	n	%
I	74	39	52.7	35	47.3
II	104	57	54.8	47	45.2
Total	178	96	53.9	82	46.1

Table 2. Average age of the studied patients ($M \pm m$), %

Groups of patients	Number of patients	Age of the studied patients (years)		
		Average age		Total average age (years)
		Men	Women	
I	74	43.7 \pm 1.7	46.9 \pm 2.0	45.3 \pm 1.4
II	104	44.6 \pm 2.9	51.5 \pm 3.4	47.5 \pm 2.2

Table 3. Distribution of patients in groups by diagnosis before and after histological verification

Nosological form of diseases	Terms of diagnosis verification	Groups of patients			
		I (n = 74)		II (n = 104)	
		n	%	n	%
Sarcoidosis	Upon admission	33	44.6	74	71.2
	Upon discharge	33	44.6	9	8.7
Tuberculosis	Upon admission	17	23.0	10	9.6
	Upon discharge	17	23.0	15	14.4
Oncological lesion	Upon admission	4	5.4	3	2.9
	Upon discharge	4	5.4	31	29.8
Interstitial or granulomatous lesions and pneumonia in systemic pathology	Upon admission	6	8.1	3	2.9
	Upon discharge	6	8.1	19	18.3
Others	Upon admission	14	18.9	14	13.5
	Upon discharge	14	18.9	30	28.8

pulmonary sarcoidosis upon admission and received certain courses of specific treatment, whereas 9 (8.7 %) patients had this diagnosis only after lung biopsy. Such a significant difference in the final diagnosis is explained by the fact that an asymptomatic course is possible in the presence of radiological changes. Therefore, such patients are often prescribed therapy using cytostatics or glucocorticosteroids, and only in case of negative clinical and radiological dynamics, the issue of lung biopsy is decided. From Table 1, we can draw a conclusion about insufficient diagnosis of lung cancer (lung carcinomatosis) – 3 (2.9 %) cases at admission and 31 (29.8 %) cases after lung biopsy. In this case, we are talking mainly about patients whose primary tumor was not detected before the lung biopsy, and only after histological verification of the diagnosis, a diagnostic search was carried out to establish the primary tumor site. Special attention is paid to the

differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy for patients with an oncological anamnesis and chemotherapy, and in the presence of foci in the lungs. In addition, check point inhibitors can also lead to a granulomatous reaction which can be misdiagnosed as sarcoidosis. These issues must be considered when investigating the relationship between sarcoidosis and malignant tumors [7]. The small percentage of diagnoses of interstitial, granulomatous lesions of the lungs or pneumonitis with systemic connective tissue pathology is also noteworthy – 3 (2.9 %) cases before lung biopsy and 19 (18.3 %) after. The group «Others» includes various variants of pneumoconiosis, invasive aspergillosis, pneumocystis pneumonia, lymphangioliomyomatosis, etc. In this nosological group of patients, signs of hypodiagnosis are also observed – 14 (13.5 %) cases before biopsy and 30 (28.8 %) after. Since the group «Others» contains different etiology and

Table 4. Change of diagnosis for Group II patients after lung biopsy

Diagnosis on admission	Number of cases	%	Diagnosis at discharge	Number of cases	%
Sarcoidosis	74	71.2	Tuberculosis	14	13.5
			Oncological lesion	23	22.1
			Interstitial or granulomatous lesions and pneumonia in systemic pathology	17	16.3
			Others	20	19.2
Tuberculosis	10	9.86	Sarcoidosis	8	7.7
			Others	2	1.9
Oncological lesion	3	2.9	Interstitial or granulomatous lesions and pneumonia in systemic pathology	2	1.9
			Others	1	1.0
Interstitial or granulomatous lesions and pneumonia in systemic pathology	3	2.9	Oncological lesion	2	1.9
			Others	1	1.0
Others	14	13.5	Sarcoidosis	1	1.0
			Tuberculosis	2	1.9
			Oncological lesion	6	5.8
			Others	5	4.8

pathogenesis of the disease, it does not make it possible to draw a correct conclusion regarding the possible reasons for such a discrepancy in the diagnoses before and after the morphological verification of PDS and ML.

After morphological verification, the main diagnosis was established. Data on the change in diagnosis among patients of Group II are presented in Table 4.

The data presented in Table 4 suggest that the patients who were diagnosed with pulmonary sarcoidosis without histological confirmation, had such a pathology as tuberculosis in 14 (13.5 %) cases, oncological lesion in 23 (22.1 %) cases, interstitial or granulomatous lesions together with pneumonitis in systemic pathology in 17 (16.3 %) cases and «Others» in 20 (19.2 %) cases. The similarity of the clinical and radiological manifestations of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis is explained by common points in the pathogenesis of these diseases. Oncological and interstitial or granulomatous lesions of the lungs together and pneumonitis with systemic lung pathology in the initial stages of the disease can be asymptomatic, which is the main factor in establishing a false diagnosis of sarcoidosis.

Nosologies classified as «Others» also have a long period of asymptomatic course. Although sarcoidosis was most often unjustifiably diagnosed for patients with oncology – 23 (22.1 %) cases, even timely diagnosis of lung carcinoma and the appointment of chemotherapy do not significantly affect the prognosis of the disease. The prescription of cytostatics or glucocorticoids for pulmonary tuberculosis most often leads to the progression of the disease (in the study, this accounted for 16 (13.0 %) cases).

We used the VATS method for invasive diagnostics. It requires the use of an operating room and the use of anesthesia with postoperative analgesia, but allows obtaining a larger amount of material, simultaneously performing a biopsy of mediastinal lymph nodes, lungs, pleura, depending on the manifestations of the disease and the clinical task. VATS ends with drainage of the pleural cavity, which is a prevention of postoperative pneumothorax.

Data on types of VATS are presented in the Table 5.

We performed 178 VATS biopsies, among which lung biopsy prevailed – 67 (37.6 %) cases, pleural biopsy was the least performed – 18 (10.1 %) cases, since pleurisy in sarcoidosis is relatively rare.

Table 5. Types of VATS

Type of VATS	Number	%	Number of complications
Lung biopsy	67	37.6	3
Biopsy of mediastinal lymph nodes	55	30.1	1
Biopsy of lung and mediastinal lymph nodes	38	21.3	1
Pleura biopsy	18	10.1	0
Total	178	100.0	5

Intraoperative complications were recorded in 2 (1.1 %) cases, in the form of bleeding from a lymph node, the elimination of which required the use of electrocoagulation, the use of local and systemic hemostatic agents. Postoperative complications were observed in 5 (2.8 %) cases and were caused by the lack of lung tightness and the resulting long-term discharge of air through the drainage. This complication was observed at the junction of endoscopic sutures and did not require additional drainage. The complication was eliminated by temporarily switching the drainage of the pleural cavity to passive mode according to Bülow, with subsequent return to active mode after elimination of air discharge.

Clinical case

Patient T., 35 years old, turned to the doctor during the preventive chest X-ray, where it was found: «In the right lung, more in the projection of the upper lobe, there is a moderate small focal dissemination. Trachea, main bronchi are open, enlarged mediastinal lymph nodes on the right». The SCT has been performed. He did not make any complaints. At the pre-hospital stage, he was consulted by a pulmonologist, received a course of antibacterial therapy, after which a repeated SCT, radiologically without dynamics, a diagnosis of Sarcoidosis of the lungs and mediastinal lymph nodes was made. Objectively: normosthenic physique, general condition is satisfactory, skin and mucous membranes are clean, breathing is vesicular, there is no peripheral lymphadenopathy. Blood and urine analysis without deviations. Examination of sputum by bacterioscopic, molecular genetic and cultural methods - mycobacterium tuberculosis was not detected. Taking into account the atypical radiological picture (predominantly unilateral nature of the impression of the lung and mediastinal lymph nodes, absence of complaints), it was decided to conduct a morphological verification of the disease. Radiologically, the disseminated process was more pronounced in the peripheral parts of the lungs, therefore, the VATS method was chosen as the most optimal.

Under anesthesia with one-lung ventilation, a biopsy of the second segment of the right lung with foci was performed using a suture device, a biopsy of mediastinal lymph nodes was performed, and 2 drains were installed in the pleural cavity. The postoperative period was uneventful, the drains were removed on the 3rd day. Morphological examination: The biopsy material contains the tissue of the mediastinal lymph node and lung tissue with morphological signs of relatively long-term development of granulomatous epithelioid cell inflammatory process without obvious necrotic changes. In the lung tissue, focal growths of connective tissue with its partial

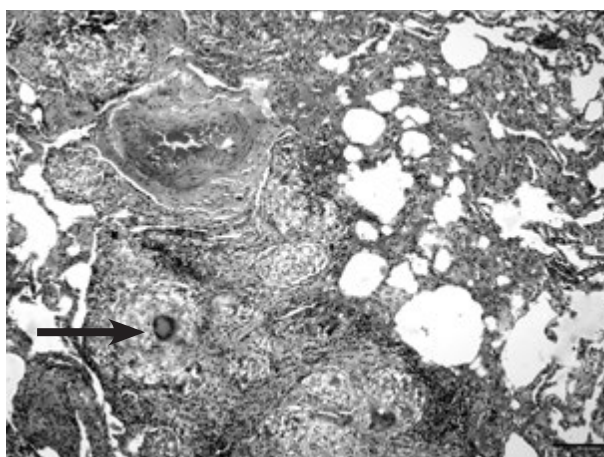


Figure. Perivascular sarcoid nodule

At low magnification, a cluster of small epithelioid cell granulomas is observed among the slightly changed lung tissue. Growth of connective tissue between them with moderate lymphoid cell infiltration can be seen. Giant multinucleated cells (arrow) are found in some granulomas. On the periphery of the node there is focal lymphoid cellular infiltration. Staining with hematoxylin and eosin.

hyalinosis are determined, in which there are multiple monomorphic epithelioid cell granulomas with numerous giant multinucleated cells of both types, with a tendency to their fibrosis. A predominantly perivascular location of nodules with granulomas is noted. The structure of the lymph node is partially disturbed due to the existing chronic granulomatous inflammatory process. Among the preserved small lymphocytes, sarcoid-type epithelioid cell granulomas with numerous giant multinucleated cells of both types are determined. Granulomas are surrounded by a thin connective tissue capsule. Conclusion: This morphological pattern corresponds to sarcoidosis of the respiratory organs of long-term development (nodular form of sarcoidosis of the lungs and mediastinal lymph nodes). Indirect morphological signs of its slow progression are presented in Figure.

The patient was diagnosed with respiratory sarcoidosis, stage II, detected for the first time, histologically verified. Condition after VATS biopsy in/lobe of the right lung, mediastinal lymph nodes on the right. Taking into account the absence of pulmonary insufficiency, glucocorticosteroid therapy was not prescribed, it was recommended to observe without treatment with control of chest X-ray, spirometry 1 time in 3 months. as the probability of spontaneous regression of the disease remained.

Conclusions

Manifestations of sarcoidosis often simulate other disseminated processes, so its invasive diagnosis is an effective and safe way of establishing the diagnosis, especially in complex cases and atypical clinical

and radiological picture. Early diagnosis of sarcoidosis allows you to avoid prescribing unnecessary drugs, prevent the progression of the disease and improve the results of treatment. Among invasive methods, preference should be given to mini-inva-

sive methods, therefore, the optimal choice is VATS, which has high informativeness and a low percentage of postoperative complications and allows to evaluate a wide range of tissues such as the pleura, lymph nodes and lungs.

There is no conflict of interest.

Participation of the authors: research concept and design – M.S. Opanasenko, S.M. Shalagai; collection of material – S.M. Shalagai, O.V. Tereshkovych, B.M. Konik; material processing – L.I. Levanda, I.V. Liskina, L.M. Zagaba, S.M. Shalagai; writing the text – S.M. Shalagai; statistical processing of data – O.V. Tereshkovych, B.M. Konik, L.I. Levanda; editing of the text – S.M. Shalagai.

References

1. Гаврисюк ВК и др. Саркоидоз органов дыхания: монография. К.: Велес; 2015. 192 с.
2. Гаврисюк ВК та ін. Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень. Укр терапевт журн. 2018;(1):39-45.
3. Опанасенко М та ін. Вивчення інформативності гістологічного дослідження біопсійного матеріалу для встановлення етіології легеневої дисемінації. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;(3):36-43. doi: 10.30978/TB2018-3-36.
4. Aryal S, Nathan S. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2019;13:1-15. doi: 10.1177/1753466619868935.
5. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. Intern Emerg Med. 2018;(13):325-31. doi: 10.1007/s11739-017-1778-6. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29299831 Review.
6. Vaughan RP, Wells A. Advanced sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2019. Sep;25(5):497-504. doi: 10.1097/MCP.0000000000000612.
7. Bonifazi M, Renzoni EA, Lower EE. Sarcoidosis and malignancy: the chicken and the egg? Curr Opin Pulm Med. 2021 Sep 1;27(5):455-62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000806. PMID: 34231536.
8. Cooper D, Suau S. Sarcoidosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2023 Aug;43(3):583-91. doi: 10.1016/j.iac.2022.10.011. PMID: 37394261.
9. Jeny F, Valeyre D. Sarcoidosis. Rev Prat. 2019 Jan;69(1):83-95.
10. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. Med Clin North Am. 2019. May;103(3):527-34. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.011. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30955519 Review.
11. Møller J, et al. Sarcoidosis. Ugeskr Laeger. 2018. Aug. 20;180(34):V10170777. PMID: 30152318 Review. Danish.
12. Salah S, et al. Sarcoidosis. J Fr Ophtalmol. 2018. Dec;41(10):e451-e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30449643 Review.
13. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. Am Fam Physician. 2016. May 15;93(10):840-8. PMID: 27175719.

М.С. Опанасенко, С.М. Шалагай, О.В. Терешкович, Б.М. Конік, Л.І. Леванда,
І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба

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

Роль відеоторакоскопії в діагностиці саркоїдозу

Саркоїдоз — це системне автоімунне захворювання, пов'язане з розвитком неказеозних гранульом. Рання і точна діагностика саркоїдозу є важливим та непростим завданням, оскільки початкові вияви різноманітні, неспецифічні, у багатьох пацієнтів перебігають безсимптомно.

Мета роботи — вивчити роль відеоторакоскопії та представити власний досвід інвазивної діагностики саркоїдозу.

Матеріали та методи. Пацієнтів, залучених у дослідження, розподілили на дві клінічні групи: І група — 74 (41,6 %) хворих, у яких діагноз при госпіталізації (установлений за даними лабораторних і клініко-рентгенологічних методів обстеження) збігався з остаточним клінічним діагнозом (установленим за результатом морфологічного дослідження біоптатів легень); ІІ група — 104 (58,4 %) хворих, у яких діагноз відрізнявся.

Результати та обговорення. Виявлено недостатню діагностику онкологічного ураження легень (канцероматозу легень) — 3 (2,9 %) випадки при госпіталізації та 31 (29,8 %) випадок після біопсії легень. Невеликою була частота діагностики інтерстиційних гранулематозних уражень легень або пневмонітів при системній патології сполучної тканини — 3 (2,9 %) випадки до біопсії легень та 19 (18,3 %) після. У хворих, яким без гістологічного підтвердження встановлений діагноз саркоїдозу легень, траплялися такі патології, як туберкульоз (14 (13,5 %) випадків), онкологічне ураження (23 (22,1 %)), інтерстиційне або гранулематозне ураження разом з пульмонітами при системній патології (7 (16,3 %)) та «інші» (20 (19,2 %)). Нами виконано 178 VATS-біопсій, серед яких переважала біопсія легень — 67 (37,6 %) випадків, найменше виконували біопсію плеври — 18 (10,1 %), оскільки плеврит при саркоїдозі трапляється відносно рідко. Інтраопераційні ускладнення зафіксовано

в 2 (1,1 %) випадках у вигляді геморагії з ложа лімфатичного вузла, ліквідація якої потребувала застосування електрокоагуляції, місцевих і системних гемостатичних засобів. Післяопераційні ускладнення, зареєстровані в 5 (2,8 %) випадках, були спричинені відсутністю герметизму легені.

Висновки. Вияви саркоїдозу часто симулюють інші дисеміновані процеси, тому його інвазивна діагностика є ефективним безпечним способом установлення діагнозу, особливо в складних випадках і при нетиповій клінічній і рентгенологічній картині. З інвазивних методів перевагу слід віддавати малоінвазивним методам, тому оптимальним є вибір VATS, що характеризується високою інформативністю, малою частотою післяопераційних ускладнень і дає змогу оцінити широкий спектр тканин, таких як плевра, лімфатичні вузли та легеня.

Ключові слова: саркоїдоз, VATS, біопсія легені, біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Контактна інформація / Corresponding author

Опанасенко Микола Степанович, д. мед. н., проф., зав. відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики
<https://orcid.org/0000-0003-4071-2005>
03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
E-mail: opanasenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 11.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 20.05.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко MS, Shalahai SM, Tereshkovych OV, Konik BM, Levanda LI, Liskina IV, Zahaba LM. The Role of Videothoracoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:40-46. doi: 10.30978/TB2024-3-40.
- Опанасенко MS, Shalahai SM, Tereshkovych OV, Konik BM, Levanda LI, Liskina IV, Zahaba LM. The Role of Videothoracoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:40-46. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-40>.



M.M. Shylo

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Oral Microbiocenosis in Cases of Inflammatory Periodontal Diseases in Children with Tuberculosis

Objective — to examine the microbial spectrum of the oral cavity in cases of inflammatory periodontal diseases of children with tuberculosis.

Materials and methods. A study of the microbial habitat of oral biotopes and gingival surfaces was conducted in 97 children aged 6 to 17 years with inflammatory periodontal diseases and tuberculosis (treatment group). The control group consisted of 20 practically healthy children of the same age. The periodontal diseases were diagnosed according to M.F. Danilevsky's classification (2000). The study of oral microbiocenosis and gingival surfaces in the examined groups of children was performed in accordance with Order No. 234 of the Ministry of Health of Ukraine as of 2006.

Results and discussion. Aerobic, facultative anaerobic, and anaerobic bacteria persisted in the oral fluid and on the gingival surfaces of children with tuberculosis and inflammatory periodontal diseases. The most frequent colonies of bacteria were *Streptococcus*, in particular *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. β-haemolyticus*, *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*).

The significant evidence of *Neisseria* (*N. catarrhalis*) and *Corynebacterium* (*C. xerosis*) was revealed in the oral cavity and gingival surfaces of the examined children. The microflora of children from the treatment group revealed mostly *Lactobacillus* genus. The microbial associations of the examined children consisted of *Candida*, *E. coli* fungi. Smear microscopy revealed viruses. *S. aureus* was higher in the children from the treatment group as compared to the healthy children. In addition, the concentration of microorganisms was higher on the gingival surface versus the oral fluid and was more evident in the children from the treatment group.

Conclusions. The obtained spectrum of the oral microbial contamination in the children with tuberculosis and inflammatory periodontal diseases revealed the persisting associations of aerobic, facultative anaerobic, and anaerobic bacteria. The inflammatory periodontal diseases in tuberculosis-infected children were accompanied by the evident increase in the frequency and concentration of microorganisms increasing with the higher severity of the specific process.

Keywords

Children, tuberculosis, periodontium, microbiocenosis, oral fluid, gingival surface.

The significant deterioration of people's health, including dental, observed in Ukraine over the last two decades has been caused by the evident polymorbidity. Periodontal disorders have been the most crucial issues in modern dentistry due to their widespread, the scope of lesions, pathological changes in the relevant tissues, other organs and systems, homeostasis disorders [2, 4, 18].

Based on the World Health Organization (WHO) reports, the recent epidemiological studies have shown a high incidence of periodontal diseases in children and adolescents both globally (80 %) and in Ukraine (60–70 %). The incidence and intensity of periodontal diseases increase with age: gingivitis is revealed in children as young as 5 years old, and by the age of 40, periodontal diseases of varying

severity affect 100 % of the population [4, 8, 19]. The high incidence of inflammatory periodontal diseases has been caused by the decrease in the quality of life, unfavorable environmental, climatic and geographical conditions, endemic areas [7, 11, 12]. The decrease in the health quality has significantly increased the spread of chronic diseases in adults and children. Among diseases with a tendency to develop into chronic processes, tuberculosis has been one of the most widely spread and crucial medical and social issues both in Ukraine and worldwide [15, 25].

The scientific research results prove that lesions of various organs and systems are accompanied by pathological changes in periodontal tissues [6, 7]. In 85 % cases, general somatic diseases are concomitant or activate pathological changes in periodontitis. Tuberculosis is one of the concomitant pathologies affecting the periodontium inflammation. The disease has caused epidemics among children. According to WHO data, 1.2 million children worldwide were affected by tuberculosis in 2019 [13, 16]. The periodontium pathology in patients with tuberculosis has become crucial for the last two decades. Harmful environmental pollution, the violation of water and soil microelement structure, advanced biotechnology products are factors affecting health. The immune system, being one of the major systems of homeostasis and playing a key role in developing pathological changes, is the most sensitive and immediately reacts to the adverse impact of the harmful factors [3, 14].

Not only the immune but also microbial factors play a significant role in the chain of periodontium pathologies. The course of periodontal diseases depend on the nonspecific resistance of the entire body, the tissues involved in the pathological process, and the oral microflora [10, 17, 23]. Most periodontal diseases, like tuberculosis, are of an inflammatory nature and might be affected by local and general factors caused by the body resistance disorders. The periodontal inflammatory processes developed in childhood cause not only tooth loss but also increase the risk of severe diseases [1, 20, 22, 24].

The oral microbial ecology consists of 500 different microorganisms. The discovery of periodontal pathogens among them allowed to define a relatively small group of pathogens causing inflammatory and destructive periodontal disorders. The microflora structure and the ratio of its representatives depend on numerous factors in the oral cavity, including the saliva antimicrobial factor, gingival fluid, oral hygiene, the evidence of a somatic pathology, nutrition, environment, biosphere pollution, etc. [9, 10, 21].

The study of combined diseases, like periodontium pathologies in children with tuberculosis, has

become important in the conditions of health deterioration and tuberculosis epidemics in Ukraine. The solution will allow to diagnose periodontal inflammatory diseases in time and develop efficient treatment and prevention methods.

Objective – to examine the microbial spectrum of the oral cavity in cases of inflammatory periodontal diseases of children with tuberculosis.

Materials and methods

97 children affected with tuberculosis aged 6–17 were examined and referred to the treatment group: 21 (20.6 %) children had a high risk of tuberculosis, 29 (30.0 %) children had clinical forms of primary tuberculosis, 47 (49.4 %) adolescents with the secondary pulmonary tuberculosis. The control group consisted of 20 almost healthy children.

Periodontal diseases were classified according to the M.F. Danilevsky classification (2000).

To study the microbiocenosis of oral fluid and gingival surface in the children under study, the samples were collected with a sterile swab to be further dipped into a glucose broth medium. After 24 hours of incubation in the thermostat, the collected samples were inoculated in the differential diagnostic nutrient media to comply with Decree No. 234 of the Ministry of Health of Ukraine as of 2006. The microscopy of the samples from the glucose broth was performed. The growth in the nutrient media was assessed in 24 hours. The microorganisms were identified based on their morphotinctorial and cultural properties. The bacterial flora spectrum was identified by studying the colonies in the primary inoculations of the pathological samples on Petri dishes with 5 % blood agar used to identify the microflora based on the evidence of typical growth. White or golden convex colonies with hemolysis were evident for *Staphylococcus*, while α and β -hemolysis were observed in cases of *Streptococcus*. The evidence of coagulase strains was used to finally identify *S. aureus*. The growth in the Sabouraud medium was assessed in 48–72 hours. The evidence of white convex colonies with a characteristic smell of dairy products confirmed the evidence of *Candida* fungi. In the thioglycolate medium the growth of Lactobacilli was revealed and identified during microscopy. Catalase tests were applied to identify non-pathogenic *Neisseria*. The cultural and biochemical properties in the nutrient media were examined to identify cytochrome oxidase.

The statistical processing of the results was made by applying the variation statistics techniques implemented with the help of the standard software package Statistica for Windows 6.0.

Table 1. The quantitative structure of oral microbiocenosis in the examined children with tuberculosis and inflammatory periodontal diseases (CFU/ml)

Types of microorganisms	The concentration of microflora in biotopes			
	Oral fluid		Gingival surface	
	Control group	Treatment group	Control group	Treatment group
<i>Str. mutans</i>	3.38 ± 0.32	5.45 ± 0.22*	3.59 ± 0.23	5.98 ± 0.18*
<i>Str. salivarius</i>	4.82 ± 0.28	3.21 ± 0.16*	4.25 ± 0.05	—
<i>Str. β-haemolyticus</i>	4.42 ± 0.27	3.34 ± 0.11*	4.29 ± 0.25	3.08 ± 0.23*
<i>S. aureus</i>	1.70 ± 0.54	4.05 ± 0.35*	1.32 ± 0.35	4.72 ± 0.21*
<i>S. epidermidis</i>	2.45 ± 0.15	5.08 ± 0.37*	2.85 ± 0.13	5.18 ± 0.26*
<i>N. catarrhalis</i>	2.15 ± 0.03	4.28 ± 0.13*	2.34 ± 0.18	4.86 ± 0.19*
<i>E. coli</i>	2.17 ± 0.06	5.28 ± 0.35*	2.20 ± 0.09	5.47 ± 0.26*
<i>C. xerosis</i>	4.12 ± 0.18	3.98 ± 0.23	3.52 ± 0.20	3.01 ± 0.32*
<i>Lactobacillus</i>	3.52 ± 0.28	4.96 ± 0.23*	3.60 ± 0.17	5.38 ± 0.27*
<i>Candida fungi</i>	2.32 ± 0.16	3.52 ± 0.16*	2.05 ± 0.09	4.80 ± 0.35*

Note. *p < 0.05 versus the control group.

Results and discussion

The study of the oral microflora of the examined children revealed that the oral fluid and gingival surfaces of children with tuberculosis (Table 1) were most frequently colonized by *Streptococcus* bacteria, namely by *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. β-haemolyticus*, genus *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*). The colonization of *S. mutans* was (5.45 ± 0.22) CFU/ml in the oral cavity and (5.98 ± 0.18) CFU/ml on the gingival surfaces being higher in the treatment group as compared to the healthy children (3.38 ± 0.32) CFU/ml and (3.59 ± 0.23) CFU/ml, (p < 0.05) accordingly. The colonization of *S. salivarius* was lower in the oral cavity of children from the treatment group as compared to the healthy children: (3.21 ± 0.16) CFU/ml vs (4.82 ± 0.28) CFU/ml, (p < 0.05). The microbial colonization of *S. salivarius* on the gingival surfaces of children from the treatment group was not revealed. The revealed colonization of *S. β-haemolyticus* was lower in children from the treatment group as compared to the healthy children: (3.34 ± 0.11) CFU/mL vs (4.42 ± 0.27) CFU/mL (p < 0.05) in oral fluid and (3.08 ± 0.23) CFU/mL vs (4.29 ± 0.25) CFU/mL (p < 0.05) on the gingival surfaces.

The significant evidence of *Neisseria* (*N. catarrhalis*) and *Corynebacterium* (*C. xerosis*) was revealed in the oral fluid and gingival surfaces of the examined children. *Lactobacillus* prevailed in the microflora spectrum of children from the treatment group. The microbial associations in the examined children included *Candida* and *E. coli* fungi. Viruses were revealed during the smear microscopy. The colonization of *S. aureus* was higher in the treatment group as compared to the healthy children. The concentration of microorganisms was higher on the

gingival surfaces versus the oral fluid, and more evident in the treatment group: (4.72 ± 0.21) CFU/mL versus (4.05 ± 0.35) CFU/mL (p < 0.05) correspondingly.

The similar tendency was observed for *S. epidermidis*, which colonization predominated in the oral fluid (5.08 ± 0.37) CFU/mL (p < 0.05) and on the gingival surfaces (5.18 ± 0.26) CFU/mL (p < 0.05) in the treatment group. In addition, the colonization of *N. catarrhalis* and *Escherichia coli* predominated in the treatment group as compared to the healthy children.

N. catarrhalis prevailed on the gingival surfaces (4.86 ± 0.19) CFU/mL and in oral fluid (4.28 ± 0.13) CFU/mL vs the control group (2.34 ± 0.18) CFU/mL and (2.15 ± 0.03) CFU/mL, respectively (p < 0.05). The same was observed for *E. coli* (5.47 ± 0.26) CFU/mL and (5.28 ± 0.35) CFU/mL as compared to (2.20 ± 0.09) CFU/mL and (2.17 ± 0.06) CFU/mL, respectively (p < 0.05). The similar was for the concentration of *Lactobacillus* and *Candida* fungi.

The frequency and concentration of microorganisms was studied in the children with tuberculosis and inflammatory periodontal diseases (Table 2).

The frequency and concentration of microorganisms on the gingival surface apparently increased being higher in cases of localized periodontitis as compared to catarrhal gingivitis. This particularly applied to *S. aureus* revealed in 84.62 % cases of localized periodontitis versus 66.67 % in cases of catarrhal gingivitis and 15 % in the control group (p > 0.05).

The similar tendency was observed for the concentration of microorganisms with (4.75 ± 0.21) CFU/mL in cases of localized periodontitis as compared to (4.08 ± 0.12) CFU/mL in cases of catarrhal gingivitis (p < 0.05). The same dynamics was

Table 2. The frequency and concentration of microorganisms revealed on the gingival surfaces in children with tuberculosis depending on the form of periodontal pathology

Microorganisms	Control group (healthy children) (n = 20)		Treatment group			
	Frequency (%)	Concentration CFU/ml	Catarrhal gingivitis (n = 54)		Localized periodontitis (n = 43)	
			Frequency (%)	Concentration CFU/ml	Frequency (%)	Concentration CFU/ml
<i>Str. mutans</i>	85.0	4.56 ± 0.13	92.59	5.24 ± 0.12	100.0	5.97 ± 0.23
<i>Str. β-haemolyticus</i>	15.0	4.30 ± 0.16	62.96	3.47 ± 0.13	82.25	3.72 ± 0.16
<i>S. aureus</i>	15.0	1.75 ± 0.12	66.67*	4.03 ± 0.29	84.62*	4.75 ± 0.21
<i>S. epidermidis</i>	0	0	48.15*	4.16 ± 0.31	69.23*	5.14 ± 0.23
<i>N. catarrhalis</i>	20.0	2.15 ± 0.14	37.04*	4.26 ± 0.16	46.15*	4.90 ± 0.23
<i>Lactobacillus</i>	100.0	4.28 ± 0.15	100.0	4.75 ± 0.13	100.0	5.42 ± 0.28
<i>Candida</i>	20.0	2.68 ± 0.11	55.56	3.28 ± 0.12	76.92*	4.86 ± 0.29

Note. *p < 0.05 versus the control group.

evident for *S. epidermidis*, *N. catarrhalis* and *Candida* fungi. We also found that inflammatory periodontal diseases and tuberculosis increased the frequency and concentration of microorganisms in the examined children. The more severe the specific process was, the higher the frequency and concentration of the microorganisms were. In cases of secondary tuberculosis, the frequency of *Str. mutans* increased from (90.48 ± 2.7) % up to 100.0 % in the group with a higher risk of disease; *S. β-haemolyticus* increased from 19.05 % to 70.0 %; *S. aureus* increased from 28.57 to 76.67 %; *N. catarrhalis* increased from 23.81 to 40 %; *Candida* fungi increased from 33.33 % in the group with a higher risk of tuberculosis to 76.67 % in cases of secondary tuberculosis (p < 0.05). The frequency of microorganisms revealed in the oral fluid and on the gingival surfaces was moderate (10⁴ CFU/ml) and high (10⁶ CFU/ml). The rate of *S. mutans* 10⁴ CFU/ml and 10⁶ CFU/ml in the oral fluid and on the gingival surfaces respectively was evidently higher in the children with tuberculosis as compared to the healthy ones.

The rate of children with high titers (10⁶ CFU/ml) of *S. mutans* both in the oral fluid (60.0 ± 2.0) % and on the gingival surfaces (90.0 ± 2.6) %, p < 0.05 prevailed in the treatment group. Oral hygiene proved to affect the titer of *S. mutans* in the oral fluid and on the gingival surfaces. (45.0 ± 1.6) % of the examined children from the treatment and control groups with high titers did not brush their teeth at all. *S. β-haemolyticus* was also revealed in the children with tuberculosis playing a crucial role in the development of a respiratory pathology. The rate of children with moderate and high titers of *S. β-haemolyticus* revealed in the oral fluid and on the gingival surfaces was apparently higher as compared to the healthy children from the treatment group.

The amount of children with moderate and high titers of *S. aureus* revealed in their oral fluid and on their gingival surfaces was higher in the treatment group as compared to the healthy children. The similar dynamics was observed for moderate and high titers of hemolytic *S. epidermidis* both in the oral fluid and on the gingival surfaces of the treatment group children.

The evidence of hemolytic *S. epidermidis* points at the significant colonization resistance disorders of the oral cavity in children with inflammatory periodontal disease and pulmonary tuberculosis. The moderate titers of *Lactobacillus* were by 1.5 times more frequently revealed in the oral fluid and on the gingival surfaces of the treatment group children, 60.0 and 50.0 % respectively (p < 0.05).

A high titer of *Lactobacillus* was more frequently revealed on the gingival surfaces of the children from the treatment group. The oral mucosa was frequently colonized by *Candida* fungi. Among factors causing *Candida* proliferation, is the decrease in the oral protection due to local and systemic factors caused by tuberculosis, in particular, by a 6 months' treatment with the use of antimycobacterial drugs for newly diagnosed tuberculosis patients following the 2HRZE4HR regimen, as well as the deterioration of oral hygiene of the majority of the examined children shifting the oral microflora balance in cases of tuberculosis.

Candida fungi revealed in the oral fluid with up to 10³ CFU/ml point at the fungi hostship, while the titer of above 10³ CFU/ml is the symptom of oral candidiasis. Therefore, the study on the frequency of the microorganisms in different oral biotopes of the examined children was performed.

Candida fungi were more frequently revealed in the oral fluid and on the gingival surfaces of children with pulmonary tuberculosis as compared to the

healthy children. This is partially due to the acid-producing activity of *S. mutans* contributing to *Candida*, especially on the gingival surfaces of children with localized periodontitis on the background of pulmonary tuberculosis.

Conclusions

The frequency and concentration of *S. mutans*, *S. β-haemolyticus*, representatives of the *Staphylococcus* such as *S. aureus* and *S. epidermidis* with hemolytic properties, as well as representatives of the *N. catarrhalis*, *Lactobacillus*, and *Candida* fungi were higher in the children with inflammatory peri-

odontal diseases on the background of pulmonary tuberculosis.

The evidence of *Candida* diagnostic titers in the oral cavity is not yet a reason for diagnosing candidiasis, but indicates the risk of its occurrence and the evidence of changes in the colonization resistance of the oral cavity of children with tuberculosis and inflammatory periodontal diseases.

Tuberculosis mycobacteria had a negative impact on the obtained spectrum of the microbial contamination of oral cavity in the examined children causing the general immune suppression and immune disorders of the oral cavity affecting the oral microbiocenosis.

No conflict of interests.

References

1. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, М'ялківський КО. Мікробна екологія пародонту в осіб молодого віку. Сучасна стоматологія. 2018;5:28-31.
2. Данилевський МФ, Борисенко АВ. Захворювання пародонта. К.: Здоров'я; 2000. 461 с.
3. Дорошенко ОМ, Волосовець ТН, Дорошенко МВ та ін. Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у слизовій оболонці порожнини рота при запально-деструктивних ураженнях різного генезу. Світ медицини та біології. 2019;(1):48-50.
4. Дуда КМ, Лебідь ОІ. Поширення стоматологічних захворювань серед дітей віком 6-9 років. Кліні стоматологія. 2019;1:48-51.
5. Костура ВЛ, Беззушко ЕВ. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта у дітей із надмірною масою тіла. Кліні стоматологія. 2017;2:42-7.
6. Котельбан АВ. Оцінка ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей за умов цукрового діабету. Кліні. стоматологія. 2017;1:39-44.
7. Кривенко ЛС. Взаємозв'язок стану прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини і хронічного гінгівіту в дітей на тлі atopічних хвороб. Укр стомат альманах. 2017;2:57-60.
8. Лебідь ОІ, Дуда КМ. Особливості клінічних проявів ураження тканин пародонта у підлітків на тлі аліментарно-конституціонального ожиріння. Кліні стоматологія. 2017;3:57-62.
9. Лісецька ІС, Рожко ММ. Ефективність комплексного лікування генералізованого катарального гінгівіту в підлітків з хронічним гастродуоденітом. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(3):223-6.
10. Макаренко МВ, Ковач ІВ. Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонта в осіб молодого віку. Сучасна стоматологія. 2014;3:28-31.
11. Малко НВ, Беззушко ЕВ. Особливості формування патології тканин пародонта в дітей, які проживають на екологічно несприятливій території. Укр стомат альманах. 2015;3:54-8.
12. Остапко ОІ. Стан тканин пародонта у дітей та підлітків, які проживають у різних регіонах України. Новини стоматології. 2015;1(82):78-83.
13. Скалат АП. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Буковинський мед вісн. 2013;17(1):119-21.
14. Славінська ВВ, Курченко АІ, Антоненко НЮ. Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей з генералізованим катаральним гінгівітом, асоційованим з atopічним дерматитом. Сучасна стоматологія. 2019;4:52-5.
15. Смоляр НІ, Шило ММ. Поширеність та структура запальних захворювань пародонта при туберкульозі у дітей шкільного віку. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:39-44. doi: 10.30978/TB-2022-3-39.
16. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:10-5. doi: 10.30978/TB2020-1-10.
17. Шило ММ. Діагностика мікробного спектру ротової порожнини при запальних захворюваннях пародонта у дітей на тлі легеневої патології. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань тканин пародонта і слизової оболонки ротової порожнини». Тернопіль, 19-21 квітня 2021. р. 91-2.
18. Янчук АО. Епідеміологічні дослідження та моніторинг стоматологічної захворюваності у дітей України. Світ медицини та біології. 2019;(2):154-8.
19. Ярова СП, Новікова КВ, Яров ЮЮ. Стан гігієни ротової порожнини та структура пародонтологічної патології у підлітків 15-16 років. Кліні стоматологія. 2019;(3):56-61.
20. Carinci F, Scapoli L, Girardi A, et al. Oral microflora and periodontal disease: new technology for diagnosis in dentistry. Ann Stomatol. (Roma). 2013;4(2):170-3.
21. Emelyanova NYu. Composition of immunocompetent gingival epithelial cell in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;(1):24-8. doi: 10.30978/TB2019-1-24.
22. Lifshitz F, Casavalle P, Bordoni N, et al. Oral health in children with obesity or diabetes mellitus. Pediatr Endocrinol Rev. 2016;14(2):159-67. PMID: 28508609.
23. Scapoli L, Girardi A, Palmieri A, et al. Microflora and periodontal disease. Dent Res J. (Isfahan). 2012;9(2):202-6. PMID: 23814584; PMID: PMC3692174.
24. Sfasciotti G, Marini R, Pacifici A, et al. Childhood overweight-obesity and periodontal diseases: is there a real correlation? Ann Stomatol. (Roma). 2017;7(3):65-72. doi: 10.11138/ads/2016.7.3.065.
25. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

М.М. Шило

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мікробіоценоз ротової порожнини при запальних захворюваннях пародонта в дітей, хворих на туберкульоз

Мета роботи — вивчити мікробний спектр ротової порожнини при запальних захворюваннях пародонта в дітей, хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи. Проведено дослідження мікробного пейзажу біотопів ротової рідини та поверхні ясен у 97 хворих на туберкульоз дітей із запальними захворюваннями пародонта віком від 6 до 17 років (основна група). Контрольну групу утворено з 20 практично здорових дітей аналогічного віку. Діагностику захворювань пародонта проводили за класифікацією М.Ф. Данилевського (2000). Вивчення показників мікробіоценозу ротової рідини та поверхні ясен — відповідно до наказу МОЗ України № 234 від 2006 р.

Результати та обговорення. Установлено, що в ротовій рідині та на поверхні ясен у хворих на туберкульоз дітей із запальними захворюваннями пародонта персистують асоціації аеробних, факультативно анаеробних і анаеробних бактерій, з яких найчастіше визначали колонії бактерій роду *Streptococcus*, а саме *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. β-haemolyticus*, *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*).

У дітей виявлено суттєве обмінення ротової рідини та поверхні ясен бактеріями родів *Neisseria* (*N. catarrhalis*) та *Corynebacterium* (*C. xerosis*). У спектрі мікрофлори в дітей основної групи переважали бактерії роду *Lactobacillus*. До складу мікробних асоціацій входили гриби роду *Candida* та *E. coli*. При мікроскопії мазків виявляли також вірусні включення. Колонізація *S. aureus* була вищою в дітей основної групи порівняно зі здоровими дітьми. Концентрація мікроорганізмів була більшою на поверхні ясен, ніж у ротовій рідині, найбільш виразно — у дітей основної групи.

Висновки. Спектр мікробної контамінації ротової порожнини у хворих на туберкульоз дітей із запальними захворюваннями пародонта характеризувався асоціаціями, що персистують, аеробних, факультативно анаеробних і анаеробних бактерій. Запальні захворювання пародонта у хворих на туберкульоз дітей супроводжувалися вірогідним зростанням частоти виявлення та концентрації мікроорганізмів, причому зі збільшенням тяжкості перебігу специфічного процесу це зростання було виразнішим.

Ключові слова: діти, туберкульоз, пародонт, мікробіоценоз, ротова рідина, поверхня ясен.

Контактна інформація / Corresponding author

Шило Мар'яна Миколаївна, к. мед. н., асист. кафедри ортодонції
<https://orcid.org/0009-0002-9511-6235>
79008, м. Львів, вул. Личаківська, 9
E-mail: marjanka.shylo@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 16.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 22.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shylo MM. Oral Microbiocenosis in Cases of Inflammatory Periodontal Diseases of Children with Tuberculosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:47-52. doi: 10.30978/TB2024-3-47.
- Shylo MM. Oral Microbiocenosis in Cases of Inflammatory Periodontal Diseases of Children with Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:47-52. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-47>.



М.О. Соколенко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на протиінфекційний захист у хворих на COVID-19

Мета роботи — установити та оцінити вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на активність протиінфекційного захисту у хворих на коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19) за даними аналізу абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокomпетентних клітин периферійної крові.

Матеріали та методи. В одномоментному проспективному дослідженні взяли участь 204 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію легкого, помірного та тяжкого ступеня. Серед хворих було 106 (51,97 %) жінок і 98 (48,03 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів — $(55,93 \pm 8,75)$ року. Протиінфекційний захист вивчали на даними розширеного загальноклінічного аналізу крові із підрахунком основних популяцій імунокomпетентних кітин. Хворих розподілили на групи за коморбідністю з урахуванням супутньої патології, що переважала на момент обстеження (ендокринна, серцево-судинна чи інша).

Результати та обговорення. Тяжкий перебіг COVID-19 характеризувався лейкопенією, відносною й абсолютною гранулоцитопенією, нейтропенією, незначним гіпорегенераторним ядерним зсувом праворуч, зменшенням кількості сегментоядерних нейтрофілів на 24,63–34,72 % ($p \leq 0,047–0,009$) та еозинофільних гранулоцитів на 52,94–70,59 % ($p \leq 0,004–0,001$), що супроводжувалося відносним і абсолютним агранулоцитозом за рахунок лімфоцитозу (на 20,10–63,33 %; $p \leq 0,05–0,003$) та моноцитозу (на 40,0–74,12 %; $p \leq 0,046–0,049$) і свідчило про активний запальний інфекційний процес вірусної етіології на тлі зниженої резистентності та підвищеної активності лімфоцитарно-макрофагальної ланки із початком формування специфічного імунного захисту (клітинної та гуморальної відповіді на інтервенцію коронавірусу). Легкий перебіг COVID-19 характеризувався більшою абсолютною кількістю гранулоцитів периферійної крові (на 48,25 %; $p = 0,018$), нейтрофільних гранулоцитів, зокрема сегментоядерних нейтрофілів та еозинофільних гранулоцитів, ніж помірний і тяжкий перебіг (на 32,36–53,18 % ($p \leq 0,049–0,01$) та в 3,4 рази ($p \leq 0,005–0,002$)), і найнижчим вмістом моноцитів (на 35,41–42,57 %; $p \leq 0,049–0,046$). За супутньої ендокринної і кардіологічної патології на тлі тяжкого клінічного перебігу COVID-19 підсилювалися імунозапальні зміни за рахунок абсолютної та відносної лейкопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії, нейтропенії, за наявності відносного лімфоцитозу і моноцитозу, нормальних показників ШОЕ, що підтверджує запальний процес вірусної етіології, який за відсутності лікування може мати тенденцію до формування постковідних і/або тривалих наслідків COVID-19 із мультисистемним ураженням.

Висновки. Установлено підсилення імунозапальної реакції та збільшення виснаження клітинних факторів неспецифічного протиінфекційного захисту з прогресуванням клінічної маніфестації COVID-19, особливо на тлі коморбідної ендокринної та/або кардіологічної патології.

Ключові слова

COVID-19, коронавірус, імунокomпетентні клітини, імунітет, протиінфекційний захист, коморбідність, серцево-судинна система, ендокринна патологія.

Коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19) спричиняє вірус SARS-CoV-2, який передається в популяції повітряно-крапельним шляхом і призводить до імунозапальної реакції різного ступеня тяжкості — від безсимптомного клінічного перебігу до гострої дихальної недостатності та смерті. Відомі також інші штами коронавірусу, які можуть спричинити хворобу: HCoV-229E, MERS-CoV, SARS-CoV тощо. Чинниками ризику тяжкого захворювання є літній вік, ослаблений імунітет, супутні захворювання (цукровий діабет (ЦД), хронічна хвороба нирок (ХХН)) і вагітність [7, 9, 22]. На тяжкість перебігу впливає також індивідуальна імунологічна реактивність організму й активність адаптаційних процесів. Окрім того, несприятливі екологічні умови і пов'язане з цим забруднення довкілля, хронічний стрес, масове використання у виробництві та побуті синтетичних засобів тощо формують вторинний імунodefіцитний стан видового імунітету [4, 16, 20].

Розвиток і стійкість специфічної імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2 в імунокompetентних та імунокomпрометованих пацієнтів має вирішальне значення для тривалого захисту. Розуміння чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 є важливим як у клінічних умовах, так і на патогенетичному рівні. Визначення чинників, які пов'язані з наслідками хвороби, спричиненої тяжким гострим респіраторним синдромом унаслідок інфікування вірусом SARS-CoV-2, є актуальним завданням. Розуміння цих чинників необхідне для оцінки ризику тяжкого перебігу захворювання в окремих пацієнтів, що може бути основою для прийняття терапевтичних рішень при наданні допомоги пацієнтам [12, 17, 21, 23].

Мета роботи — установити та оцінити вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на активність протиінфекційного захисту у хворих на COVID-19 за даними аналізу абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунокompetентних клітин периферійної крові.

Матеріали та методи

У проспективному дослідженні взяли участь 250 хворих на COVID-19, госпіталізованих у інфекційне відділення Уманської центральної міської лікарні в 2021–2023 рр. Скринінг і встановлення діагнозу COVID-19 з урахуванням тяжкості перебігу проводили відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762 у редакції від 20.09.2021 р. № 1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від

17.05.2023 № 913) [1], Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 у редакції від 17.09.2020 р. № 2122) [2], рекомендацій ВООЗ, CDC (Center for Disease Control and Prevention) і світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [6, 13].

Скринінг пройшли 204 хворих на COVID-19, які дали згоду на участь у дослідженні та проведення комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних обстежень. Серед хворих було 106 (51,97 %) жінок і 98 (48,03 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів — $(55,93 \pm 8,75)$ року (від 18 до 80 років). Усі хворі госпіталізовані з COVID-асоційованою пневмонією легкого (29,41 %), помірного (35,29 %) і тяжкого (35,29 %) ступеня.

Більшість хворих мали супутню патологію: захворювання серцево-судинної системи в стані клінічної та лабораторної компенсації, ремісії (хронічна коронарна хвороба серця, перенесений гострий коронарний синдром понад 6 міс тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія) або ендокринної системи (супутній компенсований ЦД 2 типу, тиреоїдит, гіпотиреоз), деякі пацієнти — хронічну патологію ЛОР-органів (синусити, риніти, бронхіти), хронічне обструктивне захворювання легень низького (А) ризику з контрольованим перебігом у період ремісії (GOLD 2023), захворювання сполучної тканини та опорно-рухового апарату, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), ХХН. У дослідження не залучали пацієнтів із супутньою патологією в стані субкомпенсації та декомпенсації будь-якої локалізації та етіології чи із загостренням інфекційних захворювань позалегенової локалізації, або в період їхньої нестабільної ремісії, перенесеними за 6 міс до обстеження гострими судинними катастрофами (мозковий інсульт, інфаркт міокарда тощо), бронхіальною астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень усіх груп ризику (А, В, С або D за GOLD 2023), ЦД 1 типу, субкомпенсованим і декомпенсованим ЦД 2 типу, підтвердженою онкопатологією будь-якої локалізації, осіб, які отримали курсовий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, антибактеріальних засобів чи кортикостероїдів за 3 міс до обстеження. Хворих розподілили на групи за коморбідністю з урахуванням супутньої патології, що переважала на момент обстеження (ендокринна, серцево-судинна чи інша).

Таблиця 1. Основні популяції імункомпетентних клітин у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості клінічного перебігу

Популяції імункомпетентних клітин	Одиниці виміру	Тяжкість клінічного перебігу		
		Легкий (n = 60)	Помірний (n = 72)	Тяжкий (n = 72)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	6,11 ± 0,74	4,68 ± 0,74	5,37 ± 1,49
Гранулоцити	%	62,36 ± 5,73	60,52 ± 6,19	47,78 ± 6,71
	10 ⁹ /л	3,81 ± 0,41	2,83 ± 0,31; p = 0,05*	2,57 ± 0,29; p = 0,018*
Нейтрофільні гранулоцити	%	59,53 ± 5,61	58,64 ± 6,12	46,33 ± 6,07
	10 ⁹ /л	3,64 ± 0,37	2,75 ± 0,27; p = 0,05*	2,49 ± 0,27; p = 0,015*
Сегментоядерні нейтрофіли	%	55,23 ± 5,33	54,33 ± 6,27	40,94 ± 6,92
	10 ⁹ /л	3,37 ± 0,34	2,54 ± 0,23; p = 0,047*	2,20 ± 0,27; p = 0,00*
Паличкоядерні нейтрофіли	%	4,30 ± 1,13	4,36 ± 1,18	5,39 ± 1,14
	10 ⁹ /л	0,26 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,29 ± 0,04; p = 0,016*
Еозинофільні гранулоцити	%	2,83 ± 1,07	4,78 ± 0,78	1,44 ± 0,86; p = 0,005*
	10 ⁹ /л	0,17 ± 0,02	0,08 ± 0,01; p = 0,004*	0,05 ± 0,01; p = 0,001*
Агранулоцити	%	37,64 ± 4,20	39,48 ± 6,17	52,22 ± 5,79; p = 0,046*
	10 ⁹ /л	2,30 ± 0,22	1,85 ± 0,19	2,80 ± 0,27; p = 0,005*
Лімфоцити	%	33,39 ± 4,50	32,08 ± 6,38	45,64 ± 6,38
	10 ⁹ /л	2,04 ± 0,21	1,50 ± 0,17; p = 0,05*	2,45 ± 0,26; p = 0,003*
Моноцити	%	4,25 ± 0,98	7,40 ± 1,20; p = 0,046*	6,58 ± 0,62; p = 0,049*
	10 ⁹ /л	0,25 ± 0,03	0,35 ± 0,14	0,35 ± 0,04; p = 0,049*
Еритроцити	10 ¹² /л	4,55 ± 0,46	3,69 ± 0,62	3,72 ± 0,55
Тромбоцити	10 ⁹ /л	286,80 ± 50,54	196,47 ± 24,16	190,50 ± 24,01; p = 0,05*
ШОЕ	мм/год	5,40 ± 1,91	5,83 ± 2,01	5,69 ± 1,98

Примітка. Статистична значущість відмінності від показника: * групи з легким перебігом захворювання; * групи з помірною тяжкістю захворювання.

За даними розширеного загальноклінічного аналізу крові, який виконували за допомогою гематологічного аналізатора CELL-DYN 3700 SL (Abbott Laboratories, США), установлювали активність протиінфекційного захисту.

Електронну базу даних створено в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ і Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів, наближеному до нормального, розраховували за t-критерієм Стьюдента, за розподілу, що відрізнявся від нормального, — за U-критерієм Вілкоксона—Манна—Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими, якщо $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Зміни абсолютної та відносної кількості основних популяцій імункомпетентних клітин (ІКК) залежно від тяжкості перебігу COVID-19 наведено в табл. 1.

Легкий перебіг COVID-19 характеризувався більшою абсолютною кількістю гранулоцитів периферійної крові на 48,25 % ($p = 0,018$), нейтрофільних гранулоцитів, зокрема сегментоядерних нейтрофілів та еозинофільних гранулоцитів, ніж за помірного і тяжкого перебігу (на 32,36—

53,18 % ($p \leq 0,049$ —0,01) та в 3,4 рази ($p \leq 0,005$ —0,002), і найнижчим вмістом моноцитів (клітин моноцитарно-макрофагальної системи, попередників тканинних макрофагів) — на 42,57 % ($p = 0,046$) і 35,41 % ($p = 0,049$) відповідно (див. табл. 1). Натомість за тяжкого перебігу COVID-19 зареєстрували найбільшу абсолютну кількість паличкоядерних нейтрофілів і агранулоцитів за рахунок лімфоцитів, ніж у решті груп, — на 45,0 % ($p = 0,016$), 51,35 % ($p = 0,005$) і 63,33 % ($p = 0,003$) відповідно.

За легкого перебігу COVID-19 зафіксували найбільшу абсолютну кількість лейкоцитів, яка зменшувалася за помірної тяжкості недуги на 30,56 %, за тяжкого перебігу — на 13,78 %. Збільшення тяжкості перебігу коронавірусної інфекції супроводжувалася зниженням абсолютної та відносної кількості лейкоцитів за рахунок гранулоцитів, особливо зрілих сегментоядерних форм, — на 28,49—48,25 % ($p < 0,05$).

Тяжкий перебіг COVID-19 характеризувався найвищими показниками абсолютної та відносної кількості паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, що перевищували такі, і пацієнтів із легкою та помірною формою захворювання на 11,54 та 45,0 % ($p = 0,016$) відповідно, а також агранулоцитів за рахунок лімфоцитів (на 21,74—

Таблиця 2. Основні популяції імуннокомпетентних клітин у периферійній крові хворих на COVID-19 за наявної супутньої патології

Популяції імуннокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Супутня патологія		
		Ендокринна (n = 46)	Серцево-судинна (n = 82)	Інші супутні захворювання (n = 76)
Лейкоцити	10 ⁹ /л	4,95 ± 1,34	5,05 ± 1,08	5,86 ± 1,27
Гранулоцити	%	50,17 ± 9,05	57,35 ± 4,81	59,52 ± 7,16
	10 ⁹ /л	2,48 ± 0,26	2,90 ± 0,30	3,49 ± 0,39; p ₁ = 0,035
Нейтрофільні гранулоцити	%	48,61 ± 9,17	55,49 ± 8,63	57,13 ± 7,21
	10 ⁹ /л	2,38 ± 0,27	2,80 ± 0,29	3,35 ± 0,36; p ₁ = 0,035
Сегментоядерні нейтрофіли	%	43,65 ± 9,56	50,61 ± 8,51	52,84 ± 7,86
	10 ⁹ /л	2,16 ± 0,23	2,56 ± 0,26	3,10 ± 0,34; p ₁ = 0,026
Паличкоядерні нейтрофіли	%	4,96 ± 1,16	4,88 ± 1,36	4,29 ± 1,02
	10 ⁹ /л	0,25 ± 0,04	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,03
Еозинофільні гранулоцити	%	1,57 ± 0,88	1,8 ± 0,93	2,39 ± 1,18
	10 ⁹ /л	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,14 ± 0,02
Агранулоцити	%	49,83 ± 9,11	42,65 ± 8,43	40,48 ± 7,21
	10 ⁹ /л	2,47 ± 0,27	2,15 ± 0,22	2,37 ± 0,21
Лімфоцити	%	42,74 ± 9,24	36,10 ± 8,38	35,33 ± 6,74
	10 ⁹ /л	2,12 ± 0,23	1,82 ± 0,20	2,07 ± 0,21
Моноцити	%	7,09 ± 1,06	6,53 ± 1,58	5,15 ± 2,4
	10 ⁹ /л	0,35 ± 0,07	0,33 ± 0,11	0,30 ± 0,11
Еритроцити	10 ¹² /л	3,63 ± 0,69	3,76 ± 0,52	4,23 ± 0,65
Тромбоцити	10 ⁹ /л	191,70 ± 24,55	202,90 ± 35,04	259,21 ± 64,42
ШОЕ	мм/год	5,77 ± 1,93	5,81 ± 1,92	5,53 ± 2,07

Примітка. p₁ — статистична значущість відмінності від показника за коморбідної ендокринної патології.

51,35 % (p ≤ 0,046–0,005) і 20,10–63,33 % (p ≤ 0,05–0,003)). Окрім того, тяжчий перебіг супроводжувався напруженням моноцитарно-макрофагальної системи зі збільшенням як абсолютної, так і відносної кількості моноцитів (на 74,12 % (p = 0,046), 54,82 % (p = 0,049) і 40,0 % (p = 0,049)), що є адекватною реакцією ІКК організму людини на вірусну інфекцію і свідчить про початок формування специфічного імунного захисту із відповідною клітинною та гуморальною відповіддю на інтервенцію коронавірусу.

Протилежну закономірність встановлено за кількістю еозинофільних гранулоцитів: із підсиленням тяжкості перебігу COVID-19 у периферійній крові зменшувалася їхня абсолютна кількість у 2,13 та 3,4 рази, відносна кількість — на 58,99 та на 96,53 %, відповідно (p < 0,01).

Збільшення тяжкості перебігу коронавірусної інфекції супроводжувалася статистично незначущим зменшенням абсолютної кількості еритроцитів на 18,24–18,90 %, тромбоцитів — на 31,50–33,58 % (p = 0,05) і зростанням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — на 5,37–7,96 %, що підтверджує тяжкість запального процесу.

Більшість хворих на коронавірусну інфекцію мали супутню патологію (захворювання ендокринної, серцево-судинної систем, ЛОР органів, сполучної тканини, органів шлунково-кишкового тракту, ХХН та/або інші хронічні хвороби):

128 (62,75 %) — кардіологічну чи ендокринну, решта (37,25 %) — поліморбідні стани без значного впливу окремої нозології на перебіг COVID-19 на момент обстеження хворого. Розподіл популяцій ІКК периферійної крові з урахуванням супутньої патології наведено в табл. 2.

Коморбідний стан (ендокринна, серцево-судинна патологія та інші супутні захворювання) впливають на абсолютну та відносну кількість основних популяцій ІКК у периферійній крові хворих на коронавірусну інфекцію. Ендокринна патологія частіше перебігає на тлі супутніх серцево-судинних захворювань (коронарна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), а в асоціації з COVID-19 призводить до зменшення абсолютної кількості лейкоцитів на 18,38 %, гранулоцитарних лейкоцитів загалом — на 28,94 % (p = 0,035), зокрема нейтрофільних гранулоцитів — на 28,95 % (p = 0,035), за рахунок сегментоядерних — на 30,32 % (p = 0,026), на тлі незначного збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів (на 15,62 %) порівняно з іншими супутніми патологіями. Також установили відносно більшу кількість агранулоцитів за рахунок

лімфоцитів і моноцитів — на 23,10, 20,97 і 37,67 % відповідно.

Асоціація COVID-19 із серцево-судинними захворюваннями супроводжувалася зменшенням абсолютної кількості гранулоцитів на 20,34 %, відносної кількості — на 3,78 %. Виявлено подібну закономірність щодо абсолютної та відносної кількості нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів.

Зареєстрували більшу абсолютну кількість еритроцитів і тромбоцитів у пацієнтів із супутньою ендокринною патологією порівняно з хворими із серцево-судинними та іншими супутніми захворюваннями — на 16,53 і 35,22 % відповідно ($p > 0,05$).

Вірус SARS-CoV-2, який спричинює COVID-19, продовжує поширюватися світом і призводить до системних уражень органів, що за первинної респіраторної локалізації може спричинити позалегеневі ускладнення, особливо за наявності супутньої патології [15]. Першопричиною цього є різні варіанти мутації в гені глікопротеїну S, що утворює «шипи» на поверхні коронавірусу (D614G, Y453F, del69-70, I692V, M1229I тощо), та відіграє ключову роль у розпізнаванні рецепторних білків для вірусу на поверхні клітини та проникнення в неї. Наявність таких мутацій підвищує здатність до інфікування і трансмісії серед населення з мультисистемним ураженням та спричинює відповідні фенотипові відмінності за клінічною маніфестацією [8, 10, 18]. Тяжкий клінічний перебіг недуги свідчить про те, що вірус SARS-CoV-2 призводить до нерегульованої реакції організму господаря на інфекцію, зокрема до глибоких імунозапальних розладів [5]. Активність системи імунітету залежить від віку, наявності й активності супутньої патології, хронічних стресових ситуацій, стану довкілля тощо. Будь-яке захворювання призводить до підсилення/супресії взаємодії компонентів імунної системи з іншими системами, що впливає на адаптивні процеси в організмі, клітинну резистентність і стан ІКК (особливо нейтрофільних гранулоцитів, як основних ІКК (65–70 %) лейкоцитарної популяції), а також на формування

неспецифічної (природної реактивності) та специфічної (імунної реактивності) ланок протиінфекційного захисту [3, 14].

Отже, розуміння патофізіології дизрегуляції імунної системи в зв'язку з індивідуальною реакцією організму на вірус SARS-CoV-2 із наступним формуванням захворювання з відповідною тяжкістю перебігу та клінічного фенотипу COVID-19 є ключовим для розробки персоналізованих стратегій лікування пацієнтів. Нами виконано один із етапів дослідження неспецифічного (клітинного) і специфічного протиінфекційного захисту за COVID-19 залежно від тяжкості захворювання та супутньої патології.

Висновки

1. Зі збільшенням тяжкості клінічної маніфестації COVID-19 відбувається виснаження клітинних факторів неспецифічного протиінфекційного захисту. Тяжкий перебіг супроводжується лейкопенією, відносною й абсолютною гранулоцитопенією, нейтропенією та незначним гіпогенераторним ядерним зсувом праворуч, зменшенням кількості сегментоядерних нейтрофілів, еозинофільних гранулоцитів, відносним і абсолютним агранулоцитозом за рахунок лімфоцитозу та моноцитозу і свідчить про активний запальний інфекційний процес вірусної етіології, що перебігає на тлі зниженої резистентності та підвищеної активності моноцитарно-макрофagalльної ланки із початком формування специфічного імунного захисту (клітинної та гуморальної відповіді на інтервенцію коронавірусу).

2. За наявності супутньої ендокринної та кардіологічної патології підсилюються імунозапальні зміни, особливо на тлі тяжчого клінічного перебігу COVID-19, за рахунок помірно виразної абсолютної та відносної лейкопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії, нейтропенії переважно за рахунок сегментоядерних форм на тлі відносного лімфоцитозу й моноцитозу, що підтверджує вірусне запалення, яке може мати тенденцію до первинної хронізації за відсутності відповідного лікування чи формування постковідних та/або тривалих наслідків із мультисистемним ураженням.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 р. № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 17 травня 2023 року № 913). https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf.
2. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 28 березня 2020 року № 722. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf.
3. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020 Jul;2(7):572-85. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2. PMID: 32694793; PMCID: PMC7325641.
4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-81. doi: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996; PMCID: PMC7272948.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129.
6. CDC 24/7: Types of COVID-19 Treatment. <https://www.cdc.gov/covid/treatment/index.html>. Last Updated July 6, 2023. [accessed July 12, 2024].
7. Farshbafnadi M, Kamali Zonouzi S, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol.* 2021 Oct 15;154:111507. doi: 10.1016/j.exger.2021.111507. PMID: 34352287; PMCID: PMC8329427.
8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. PMID: 32651579.
9. Hu J, Wang Y. The clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19. *Gerontology.* 2021;67(3):255-66. doi: 10.1159/000513400. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406518; PMCID: PMC7900480.
10. Kolesnyk PO, Paliy IH, Sydoruk LP, et al. The role of nutritional support with probiotics in outpatients with symptomatic acute respiratory tract infections: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled dietary study. *BMC Nutr.* 2024 Jan 4;10(1):4. doi: 10.1186/s40795-023-00816-8. PMID: 38178223; PMCID: PMC10768308.
11. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019 Mar 1; 4(33):eaau6085. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6085. PMID: 30824527; PMCID: PMC6495537.
12. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(4):783-93. doi: 10.1515/cclm-2020-1529. PMID: 33554540.
13. National Institutes of Health (NIH). Updates COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.jwatch.org/fw117729/2021/04/22/nih-updates-covid-19-treatment-guidelines>. [April 22, 2021].
14. Netea MG, Domínguez-Andrés J, van de Veerdonk FL, van Crevel R, Pulendran B, van der Meer JWM. Natural resistance against infections: focus on COVID-19. *Trends Immunol.* 2022 Feb;43(2):106-16. doi: 10.1016/j.it.2021.12.001. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34924297; PMCID: PMC8648669.
15. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):622-42. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6. Epub 2021 May 6. PMID: 33965003; PMCID: PMC8102044.
16. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020 Jul 16;69(3):379-88. doi: 10.33549/physiolres.934492. PMID: 32469225.
17. Rendeiro AF, Casano J, Vorkas CK, et al. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression. *Life Sci Alliance.* 2020;4(2):e202000955. doi: 10.26508/lsa.202000955. PMID: 33361110.
18. Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, Siqueiros-Marquez L, Martinez de la Escalera G, Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5\beta 1$ and NF- κ B signaling. *J Biol Chem.* 2022 Mar;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695. PMID: 35143839.
19. Rothenberg EV, Kueh HY, Yui MA, Zhang JA. Hematopoiesis and T-cell specification as a model developmental system. *Immunol Rev.* 2016 May;271(1):72-97. doi: 10.1111/imr.12417. PMID: 27088908; PMCID: PMC4837658.
20. Sydoruk LP, Syrota BV, Sydoruk AR, et al. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union.* 2019;54(1):89-96. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.12.
21. Zapata AG. Lympho-hematopoietic microenvironments and fish immune system. *Biology (Basel).* 2022 May 13;11(5):747. doi: 10.3390/biology11050747. PMID: 35625475; PMCID: PMC9138301.
22. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Feb;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044620; PMCID: PMC8767775.
23. Zsichla L, Müller V. Risk factors of severe COVID-19: A review of host, viral and environmental factors. *Viruses.* 2023 Jan 7; 15(1):175. doi: 10.3390/v15010175. PMID: 36680215; PMCID: PMC9863423.

M.O. Sokolenko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Impact of Comorbid Pathology and Severity of Clinical Course on Anti-infective Protection in Patients with COVID-19

Objective – to establish and evaluate the impact of comorbid pathology and the severity of the clinical course on the activity of anti-infective protection in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), based on the analysis of the absolute and relative counts of major immune cell populations in peripheral blood.

Materials and methods. A cross-sectional prospective study was conducted involving 204 patients with COVID-19-associated pneumonia of mild, moderate and severe stages. The cohort included 106 (51.97 %) women and 98 (48.03 %) men, with an average age of (55.93 ± 8.75) years. Anti-infective

protection was studied using comprehensive clinical blood analysis, including the count of major immune-competent cells. Patients were categorised into groups based on comorbidity, taking into account the predominant concurrent pathology at the time of examination (endocrine, cardiovascular or other).

Results and discussion. More severe COVID-19 cases were characterised by leukopenia, relative and absolute granulocytopenia, neutropenia, a slight hyporegenerative nuclear shift to the right and a reduction in the number of segmented neutrophils by 24.63–34.72 % ($p \leq 0.047–0.009$) and eosinophilic granulocytes by 52.94–70.59 % ($p \leq 0.004–0.001$). This was accompanied by relative and absolute agranulocytosis due to lymphocytosis (by 20.10–63.33 %; $p \leq 0.05–0.003$) and monocytosis (by 40.0–74.12 %; $p \leq 0.046–0.049$), indicating an active inflammatory infectious process of viral etiology against a background of decreased resistance and increased activity of the lymphocyte-macrophage link with the beginning of the formation of specific immune protection (cellular and humoral response to coronavirus intervention). Mild cases of COVID-19 showed a higher absolute count of peripheral blood granulocytes (by 48.25 %; $p = 0.018$), neutrophils, particularly segmented neutrophils and eosinophilic granulocytes, compared to moderate and severe cases (by 32.36–53.18 % ($p \leq 0.049–0.01$) and 3.4 times ($p \leq 0.005–0.002$)) and the lowest content of monocytes (by 35.41–42.57 %; $p \leq 0.049–0.046$). In cases with concurrent endocrine and cardiological pathologies against a background of a more severe clinical course of COVID-19, immunoinflammatory changes intensified due to absolute and relative leukopenia, neutrophilic granulocytopenia, neutropenia, with the presence of relative lymphocytosis and monocytosis, and normal ESR indicators, confirming the inflammatory process of viral etiology, which, in the absence of treatment, may tend to form post-COVID and/or long-term effects of COVID-19 with multisystem involvement.

Conclusions. The study found an enhancement of the immunoinflammatory response and an increase in the depletion of cellular factors of non-specific anti-infective protection with the progression of the clinical manifestations of COVID-19, particularly against the backdrop of comorbid endocrine and/or cardiological pathology.

Keywords: COVID-19, coronavirus, immunocompetent cells, immunity, anti-infective defense, comorbidity, cardiovascular system, endocrine pathology.

Контактна інформація / Corresponding author

Соколенко Максим Олександрович, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології
<https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>
58001, м. Чернівці, вул. Головна, 137
E-mail: sokolenko_maks@ukr

Стаття надійшла до редакції/Received 29.04.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 14.06.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Соколенко МО. Вплив коморбідної патології та тяжкості клінічного перебігу на протиінфекційний захист у хворих на COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:53-59. doi: 10.30978/TB2024-3-53.
- Sokolenko MO. Impact of Comorbid Pathology and Severity of Clinical Course on Anti-infective Protection in Patients with COVID-19. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:53-59. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-53>. Ukrainian.



Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук, В.І. Сливка
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання

Недостатність або дефіцит вітаміну D є дуже поширеним станом у загальній популяції населення, який пов'язаний із низкою несприятливих ефектів на організм. Додатки вітаміну D є недорогими і безпечними для вживання, що роблять їх привабливим терапевтичним варіантом як для лікарів, так і пацієнтів, особливо з груп ризику. Метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у злагодженій роботі імунної системи організму шляхом індукції міграції фагоцитів, модуляції Th1-Th2-клітинного балансу та диференціації T-регуляторних клітин.

Мета роботи – визначити рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінити його вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи. У рандомізоване дослідження типу випадок–контроль було залучено 45 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю та 30 практично здорових осіб контрольної групи. Рівень вітаміну D у сироватці крові досліджували за допомогою набору реагентів VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, Китай (430075)) для кількісного виявлення вітаміну D у сироватці крові (номер EU2541, діапазон – 1,563–100,000 нг/мл).

Результати та обговорення. Установлено, що середній рівень концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на туберкульоз легень становив $(18,46 \pm 4,23)$ нг/мл, у контрольній групі – $(28,834 \pm 5,79)$ нг/мл, різниця статистично значуща ($p = 0,001$). Багатофакторний аналіз із бінарною логістичною регресією виявив наявність сильного прямо пропорційного зв'язку між наявністю специфічного туберкульозного процесу та дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл) (відношення шансів – 2,817; 95 % довірчий інтервал – 1,287–4,894 ($p < 0,005$)).

Висновки. У 94 % пацієнтів із туберкульозом легень із тяжким інтоксикаційним синдромом (7–10 балів) зареєстровано дефіцит вітаміну D. При туберкульозі з помірним інтоксикаційним синдромом (4–6 балів) 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, при туберкульозі з легким інтоксикаційним синдромом (1–3 бали) – дещо менше пацієнтів (67,2 %).

Ключові слова

Туберкульоз легень, вітамін D, інтоксикаційний синдром, клінічний перебіг.

Недостатність або дефіцит вітаміну D є дуже поширеним станом у загальній популяції населення [2, 3], який пов'язаний із низкою несприятливих ефектів на організм. Додатки вітаміну D є недорогими і безпечними для вживання, що роблять їх привабливим терапевтичним варіантом як для лікарів, так і пацієнтів, особливо з груп ризику. Ці факти зумовили

інтерес наукової спільноти до оцінки імуномодельовального ефекту вітаміну D [9, 11].

Тривають численні дослідження впливу вітаміну D на саморегуляцію імунної системи, механізмів його дії та результатів застосування в схемах патогенетичного лікування [7, 10].

Станом на червень 2023 р. в базі даних PubMed (MeSH) зареєстровано 65 758 результатів пошуку

оцінки ролі вітаміну D та значне збільшення кількості наукових публікацій за останніх 20 років. Однак недостатньо досліджень, які доводять взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та резистентністю організму до інфекційних захворювань. Установлено роль вітаміну D у профілактиці пневмонії та зміцненні загального імунітету людини [11, 14]. Зокрема в метааналізі 25 клінічних досліджень (загальна кількість учасників 10933) доведено захисну дію вітаміну D при гострих легеневиx інфекціях. Також показано, що добавки вітаміну D знизили ризик гострих респіраторних інфекцій (скориговане відношення шансів (аВШ) – 0,88, 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,81–0,9; $p < 0,001$). Захисні ефекти спостерігали в осіб, які отримували вітамін D щодня або щотижня (аВШ – 0,81, 95 % ДІ – 0,72–0,91). Установлено, що серед пацієнтів, які отримували вітамін D щодня або щотижня, захисні ефекти вітаміну D були сильнішими в осіб із вихідною концентрацією $25(\text{ОН})\text{D} < 25 \text{ нмоль/л}$ (аВШ – 0,30; 95 % ДІ – 0,17–0,53) порівняно з $25(\text{ОН})\text{D} \geq 25 \text{ нмоль/л}$ (аВШ – 0,75; 95 % ДІ – 0,60–0,95; $p = 0,006$) [6]. Результати недавнього метааналізу, проведеного тією самою групою авторів із залученням 43 клінічних досліджень (48488 учасників), підтвердив захисний ефект добавок вітаміну D при щоденному дозуванні в еквівалентах добової дози 400–1000 МО при гострих респіраторних інфекціях [2, 6].

Деякі дослідники стверджують, що метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у злагодженій роботі імунної системи організму шляхом індукції міграції фагоцитів, модуляції Th1-Th2-клітинного балансу та диференціації T-регуляторних клітин [1, 12].

Результати низки досліджень свідчать, що вітамін D може бути корисним при лікуванні туберкульозу, розсіяного склерозу, а також для профілактики онкологічних захворювань [5, 14]. Показано, що, стимулюючи апоптоз, $1,25(\text{ОН})2\text{D}$ може відігравати важливу роль у боротьбі з внутрішньоклітинними патогенами, наприклад, із *M. tuberculosis* (МБТ). Синтез у місці запалення $1,25(\text{ОН})2\text{D}$ макрофагами та дендритними клітинами також відіграє ключову роль в опосередкуванні T-клітинних відповідей на вітамін D, що призводить до пригнічення запальних T-хелперів підтипу (Th)1 і супутньої індукції регуляторних T-клітин, які можуть пригнічувати не лише гуморальну, а й клітинну ланку імунної системи [9, 10].

Вітамін D бере участь у контролі адаптивної імунної відповіді. Майже всі клітини імунної системи експресують рецептори вітаміну D. Показано, що макрофаги, активовані T-клітини,

B-клітини, дендритні та ендотеліальні клітини, які вистилають верхні й нижні дихальні шляхи, можуть гідроксильовати $25(\text{ОН})\text{D}$ в активну форму [2, 8, 10]. Нейтрофіли експресують рецептори вітаміну D. За потреби частина $25(\text{ОН})\text{D}$ гідроксильовується з утворенням біологічно активного гормону $1,25\text{-дигідроксिवітаміну D}$ ($1,25(\text{ОН})2\text{D}$). Установлено, що інтерферон- γ -активовані макрофаги індукують вивільнення $1,25(\text{ОН})2\text{D}$, який активує рецептори вітаміну D на макрофагах, пригнічуючи експресію ключових генів прозапальних білків [2]. Показано, що $1,25(\text{ОН})2\text{D}$ пригнічує проліферацію та диференціювання активованих B-клітин людини [2], T-хелпери, це спричинює обмеження запальних процесів.

Деякі дослідження показали, що дефіцит вітаміну D ($< 20 \text{ нг/мл}$) є поширеним станом і може бути ключовим чинником розвитку як гострих, так і хронічних інфекційних захворювань (сепсис, пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів та інфекції в місці хірургічного втручання). Більшість клітин (B-лімфоцити і T-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини) мають специфічні рецептори вітаміну D. Вітамін D виявляє імунomodельовальну дію на відповідні клітини через вплив на специфічні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D пов'язаний зі зниженням вродженого імунітету та підвищенням ризиком розвитку інфекційних захворювань, але позитивно впливає на широкий спектр мікробних інфекцій, таких як грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби, мікобактерії та віруси [2, 6, 7].

Мета роботи – визначити рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінити його вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи

У рандомізоване дослідження типу випадок–контроль було залучено 45 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю (основна група) та 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Вік пацієнтів становив від 23 до 65 років. Більшість пацієнтів були чоловічої статі – 68,2 %.

Об'єктивні методи дослідження дали змогу виявити, що частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, частота дихання, індекс маси тіла варіювали залежно від поширеності патологічного процесу в легенях.

У всіх пацієнтів із туберкульозом легень під час госпіталізації в стаціонар, поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікроскопічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень, імунферментним

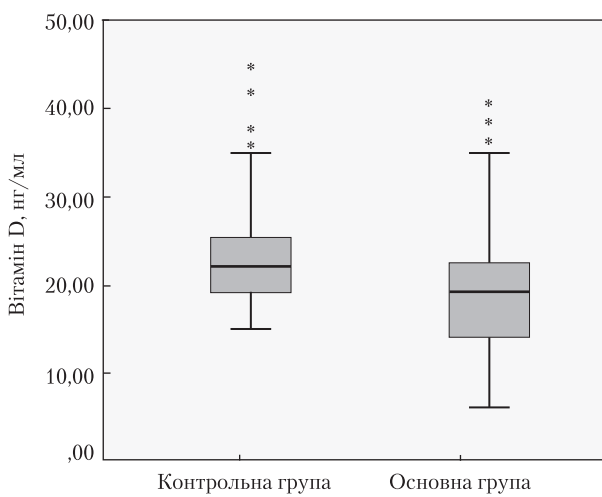


Рис. 1. Порівняльна характеристика середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові 25-ОН між хворими на туберкульоз легень (основна група) і контрольною групою (ПЗО)

Примітка. * Величина мінливості даних над верхньою межею.

методом визначали рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізатора Merilizer EiaQuant № 081453 (Merik Diagnostic LTD, Індія) у Навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Для імуноферментного дослідження проводили забір крові в кількості 5 мл вранці натще. У перші дні плазму крові піддавали пасивному розморожуванню за температури 20 °C протягом 30 хв. Рівень вітаміну D у сироватці крові досліджували за допомогою набору реагентів VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, Китай (430075)) для кількісного виявлення вітаміну D у сироватці крові (номер EU2541, діапазон — 1,563–100,000 нг/мл).

Оцінку рівня вітаміну D здійснювали відповідно до класифікації Міжнародного інституту медицини, а також методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: дефіцит вітаміну D — при рівні 25(OH)D у сироватці крові < 20 нг/мл, недостатній рівень — від 20 до 29 нг/мл, оптимальний рівень > 30 нг/мл. Нормальні показники вітаміну D становлять 30–100 нг/мл.

Результати та обговорення

Оцінка середнього вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз відносно показників групи контролю наведена у табл. 1.

За результатами нашого дослідження, середній рівень концентрації 25(OH) D у сироватці крові хворих на туберкульоз легень становив $(18,46 \pm 4,23)$ нг/мл, у контрольній групі — $(28,834 \pm 5,79)$ нг/мл, різниця статистично значуща ($p = 0,001$) (рис. 1).

Дефіцит вітаміну зареєстровано в 61,5 % пацієнтів основної групи та 38,5 % пацієнтів контрольної групи ($p < 0,001$; ВШ — 3,680; 95 % ДІ — 1,761–6,923), недостатність вітаміну D — відповідно у 74,6 та 43,4 % пацієнтів ($p < 0,001$).

Багатофакторний аналіз із бінарною логістичною регресією виявив наявність сильного прямо пропорційного зв'язку між наявністю специфічного туберкульозного процесу та дефіцитом вітаміну D (відношення шансів — 2,817; 95 % довірчий інтервал — 1,287–4,894 ($p < 0,05$)) (табл. 2).

За наявності тяжкого інтоксикаційного синдрому (7–10 балів) у 94 % пацієнтів із туберкульозом легень зареєстровано дефіцит вітаміну D і лише в 6 % — нормальний рівень вітаміну D.

Таблиця 1. Середній рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз відносно показників контролю

	Основна група	Контрольна група	t -тест	p
25ОН Вітамін D (нг/дл)	$18,46 \pm 4,23$	$28,834 \pm 5,79$	0,432	< 0,001

Таблиця 2. Багатофакторний аналіз зв'язків між окремими клінічними показниками легень і рівнем вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом

Показник	Скориговане відношення шансів (95 % ДІ)	P-значення
Куріння в анамнезі	1,133 (0,501–2,984)	0,580
Супутні захворювання в анамнезі	0,031 (0,401–2,108)	0,721
Індекс маси тіла	1,875 (1,064–4,412)	0,034
Артеріальний тиск	4,675 (1,127–23,554)	0,021
Рівень цукру в крові натще	2,848 (0,752–8,347)	0,080
Рівень вітаміну D у сироватці крові	2,817 (1,287–4,894)	0,004

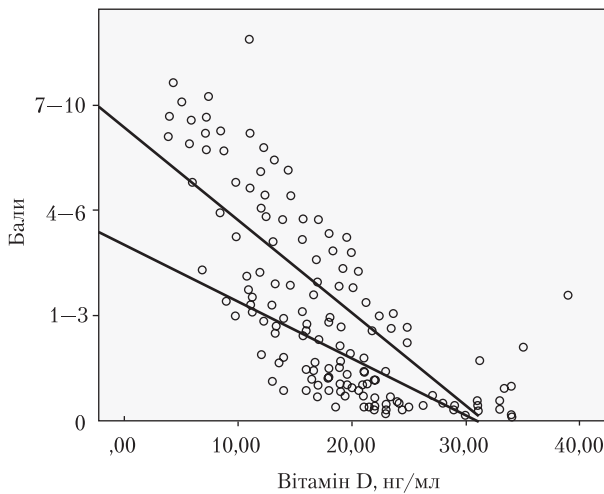


Рис. 2. Кореляція між рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на туберкульоз та виразністю виявів інтоксикаційного синдрому

При помірному інтоксикаційному синдромі (4–6 балів) в основній групі 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, 20,8 % – недостатній рівень, 9,5 % – нормальний вміст.

За наявності легкого інтоксикаційного синдрому (1–3 бали) нормальний рівень вітаміну D зафіксовано в 67,2 % пацієнтів основної групи, недостатній рівень – у 23 %, дефіцит вітаміну D – у 9,8 %.

Установлено наявність сильного обернено пропорційного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й тяжкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із чутливим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($r = -0,589$; $p = 0,01$) (рис. 2).

Сироваткові рівні 25(OH)D були значно нижчими в пацієнтів із туберкульозом легень порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$).

Доведено, що пацієнти з туберкульозом легень із виразним інтоксикаційним синдромом мають вищий ризик формування дефіциту вітаміну D. У кореляційному аналізі було враховано багато чинників, які можуть впливати на рівень вітаміну D у сироватці крові у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень.

За даними багатьох досліджень [4, 7, 9, 11], вітамін D виявляє протизапальну дію, знижуючи вироблення прозапальних цитокінів. Рівень вітаміну D у хворих на туберкульоз легень може бути зниженим із кількох причин. Ми припускаємо,

що низький вміст вітаміну D може впливати на патогенез туберкульозного запалення, а також на його зв'язок із супутніми захворюваннями. Однак триває дискусія, чи є це одним із наслідків хронічного запального процесу специфічного захворювання.

У нашому дослідженні виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та тяжкістю інтоксикаційного синдрому у хворих на туберкульоз легень. На нашу думку, низький рівень вітаміну D може бути наслідком системного хронічного запалення інфекційного генезу. За результатами багатофакторного лінійного регресійного аналізу ні стать, ні куріння в анамнезі, ні вживання алкоголю не визначено предикторами гіповітамінозу D. Однак виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом маси тіла, а також між дефіцитом вітаміну D, артеріальним тиском і вмістом цукру в крові.

Отже, рівень 25(OH)D у сироватці крові значно нижчий у хворих на туберкульоз легень, ніж в осіб контрольної групи. Концентрація вітаміну D змінюється залежно від тяжкості інтоксикаційного синдрому. Установлено, що в пацієнтів із виразним інтоксикаційним синдромом у 94 % випадків виявлено дефіцит вітаміну D.

При туберкульозі легень різні чинники можуть впливати на рівень вітаміну D у сироватці крові, а також на різні метаболічні параметри. Проведене нами дослідження підтверджує доцільність перорального прийому вітаміну D у пацієнтів із туберкульозом легень та необхідність проведення корекції його дефіциту.

Висновки

У 94 % пацієнтів із туберкульозом легень із тяжким інтоксикаційним синдромом (7–10 балів) зареєстровано дефіцит вітаміну D. При туберкульозі з помірним інтоксикаційним синдромом (4–6 балів) 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, при туберкульозі з легким інтоксикаційним синдромом (1–3 бали) – дещо менше пацієнтів (67,2 %).

Установлено наявність сильного обернено пропорційного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й тяжкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із чутливим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($r = -0,589$; $p = 0,01$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук, В.І. Сливка; збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних – Я.І. Тодеріка, Л.Д. Тодоріко; написання тексту – Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук; редагування тексту – Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.І. Сливка.

Список літератури

1. Комісаренко ЮІ. Корекція вітаміном D₃ порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Ukr Biochem J. 2014 Jan-Feb;86(1):111-6. doi: 10.15407/ubj86.01.111.
2. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS One. 2017 Feb 16;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791.
3. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):191-3.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;19(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
5. Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients. 2017 Mar 20;9(3):307. doi: 10.3390/nu9030307.
6. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, et al. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(11):816-21. doi: 10.5588/ijtld.22.0667.
7. Mishra P, Parveen R, Bajpai R, Agarwal N. Vitamin D Deficiency and Comorbidities as Risk Factors of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev Med Public Health. 2022 Jul;55(4):321-33. doi: 10.3961/jpmph.21.640.
8. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. Endocr Connect. 2019 Feb 1;8(2):R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
9. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. Clin Biochem Rev. 2020 Dec;41(3):103-26. PMID: 33343045; PMCID: PMC7731935.
10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
11. Talebi F, Rasooli Nejad M, Yaseri M, Hadadi A. Association of Vitamin D status with the severity and mortality of community-acquired pneumonia in Iran during 2016-2017: A Prospective Cohort Study. Rep Biochem Mol Biol. 2019 Apr;8(1):85-90. PMID: 31334293. PMCID: PMC6590933.
12. Vykylyuk Y, Semianiv I, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. New Microbes New Infect. 2024 Apr 27;59:101417. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101417.
13. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. Dermatoendocrinol. 2012 Apr 1;4(2):167-75. doi: 10.4161/derm.20789.
14. Żmijewski MA. Nongenomic Activities of Vitamin D. Nutrients. 2022 Dec 1;14(23):5104. doi: 10.3390/nu14235104.

L.D. Todoriko, Ya.I. Toderika, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The Level of Vitamin D in Patients with Susceptible Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of its Influence on the Clinical Course of the Disease

Vitamin D insufficiency or deficiency is defined as a very common condition in the general population. On the one hand, vitamin D deficiency is associated with several adverse health conditions, on the other hand, vitamin D supplements are inexpensive and safe to use, which makes it an attractive therapeutic option for both doctors and patients, especially for groups risk among the population. Several researchers claim that vitamin D metabolites play an important role in the coordinated work of the body's immune system by inducing the migration of phagocytes, modulating the Th1–Th2 cell balance, and differentiating T-regulatory cells.

Objective – to determine the level of vitamin D in patients with susceptible pulmonary tuberculosis and to evaluate its influence on the clinical course of the disease.

Materials and methods. The randomized case-control study included 45 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis of the lungs with preserved sensitivity and 30 practically healthy individuals (PHI) of the control group. The level of vitamin D in blood serum was examined using the VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, China (430075)), for the quantitative detection of vitamin D in blood serum, number: EU2541, parameter: 1.563–100 ng/ml.

Results and discussion. According to the results of our study, it was established that the average level of 25(OH)D concentration in the blood serum of patients with pulmonary tuberculosis was (18.46 ± 4.23) ng/ml, in the control group it was (28.834 ± 5.79) ng/ml and was statistically significant (p = 0.001). Our multivariate studies with binary logistic regression showed a strong direct relationship between the presence of a specific tubercular process and vitamin D deficiency (< 20 ng/ml) (OR 2.817, 95 % CI 1.287–4.894, p < 0.005).

Conclusions. Vitamin D deficiency was noted in 94 % of patients with pulmonary tuberculosis with severe intoxication syndrome (7–10 points). In tuberculosis with moderate intoxication syndrome (4–6 points), 69.7 % of patients had a vitamin D deficiency, which practically did not differ from indicators in patients with mild intoxication syndrome (1–3 points) – 67.2 % of people.

Keywords: pulmonary tuberculosis, vitamin D, intoxication syndrome, clinical course.

Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 09.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:60-65. doi: 10.30978/TB2024-3-60.
- Todoriko L.D, Toderika Ya.I, Yeremenchuk I.V, Slyvka V.I. The Level of Vitamin D in Patients with Susceptible Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of its Influence on the Clinical Course of the Disease. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:60-65. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-60>. Ukrainian.



I.O. Semianiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine

A medical approach to the analysis of socio-economic, medical and demographic factors affecting the prevalence of tuberculosis in Ukraine is insufficient for timely prognosing the prospects for the development of the tuberculosis epidemic and developing an appropriate plan to address its challenges.

Objective — to analyse influence of various factors on tuberculosis prevalence in Ukrainian population.

Materials and methods. For the analysis, data were collected over the past sixteen years, covering all regions of Ukraine, including information on the number of specialized hospitals, the number of fluoroscopic examinations per 100,000 people, vaccination data, the number of *Mycobacterium tuberculosis* excretors, the prevalence among urban and rural residents, and the percentage of different demographic groups (workers, health care workers, students, pupils, retirees, the unemployed, homeless people, released prisoners, private sector workers).

Results and discussion. The analysis, conducted through the Stacking model, enables the identification of crucial variables that significantly influence the prevalence of tuberculosis. Evaluating the significance of each element in the model enables a deeper comprehension of morbidity dynamics and the optimization of intervention strategies. The creation and validation of machine learning models such as linear regression, random forests, and adaptive boosting have enabled accurate predictions of tuberculosis prevalence. The use of 5-fold cross-validation increased the reliability of the predictions, ensuring stability and accuracy across different demographic groups.

Conclusions. The application of artificial intelligence in analyzing socioeconomic, medical, and demographic data has facilitated the identification of key factors influencing the prevalence of tuberculosis in Ukraine. Specifically, the analysis has verified the substantial effects of the quantity of specialized hospitals, the rate of fluoroscopic examinations, and the frequency of bacterial excretion on the prevalence rates.

Keywords

Epidemic, tuberculosis, prevalence, determinants, modeling.

In the present state of Ukrainian society's development, addressing the dissemination of tuberculosis (TB) is crucial. This disease is intricately linked to socioeconomic, medical, and demographic factors [3].

Analysis of the ways of spreading, negative consequences for public health and other aspects of TB have long been the focus of research [10]. Concurrently, the investigation into the socio-economic, medical, and demographic factors affecting the dissemination of TB within Ukrainian society continues to be a relatively undiscovered field of study.

A medical approach to the analysis of socio-economic, medical, and demographic factors influencing

the prevalence of TB in Ukraine is insufficient in timely prognosing the prospects for the development of the TB epidemic and developing an appropriate plan to address its challenge. As a result, the prevalence of TB remains a major threat not only to the lives and health of our people, but also to the WHO European Region [2].

Therefore, we used mathematical analysis with the use of artificial intelligence to establish the relationship between TB and socioeconomic, medical, and demographic factors in Ukraine.

Currently, scientists are engaged in research and modeling specifically focused on the dissemination

of TB [6]. Another study highlights how socioeconomic conditions contribute to the spread of TB [1]. The authors analyze how access to health care affects the effectiveness of TB prevalence of TB [12]. An overview of the advancements in the application of artificial intelligence within the medical field is provided [4].

The application of artificial intelligence (AI) in TB research is gaining popularity for its capacity to analyze extensive data sets, identify complex relationships, and predict epidemiological patterns. Specifically, reference [11] employs a range of machine learning algorithms for predicting TB prevalence, enabling highly accurate predictions and the identification of regions at elevated risk for disease transmission [5]. The authors have developed a deep learning-based system to automatically detect major chest diseases, including TB, in X-rays [13]. Although this study focuses on COVID-19, the methodologies and technologies they use can be adapted to monitor and predict the spread of TB, demonstrating the potential of AI in global epidemic management [9]. This review explores the potential of machine learning in the medical sector, including its ability to integrate and analyze large amounts of data on socioeconomic factors to better comprehend their influence on the spread of TB.

To date, there have been no studies investigating the complex effects of various factors on the spread of TB using artificial intelligence technology.

Objective – to analyse influence of various factors on tuberculosis prevalence in Ukrainian population.

Materials and methods

The dataset for analyzing the impact of various socioeconomic, medical, and demographic factors on TB prevalence consists of the mentioned fields and contains 400 records. The data was collected over the past 16 years and covers all regions of Ukraine. The data were collected over the past sixteen years, covering all regions of Ukraine, including information on the number of specialized hospitals, the number of fluoroscopic examinations per 100.000 people, vaccination data, the number of *Mycobacterium tuberculosis* exrators, the prevalence among urban and rural residents, and the percentage of different demographic groups (workers, health care workers, students, pupils, retirees, the unemployed, homeless people, released prisoners, private sector workers).

The dataset also includes indicators reflecting the level of alcohol abuse and drug use, the prevalence of doctors in specialized hospitals per 10 thousand healthcare workers, HIV/TB rates per 100 thousand people, cases of resistant TB, treatment failure,

interrupted treatment, patients dropped out of follow-up, treatment outcomes for relapses and multidrug-resistant TB (MDRTB), and the number of surgical interventions (lung and extrapulmonary TB surgeries).

Correlation analysis. In the first phase of the study, correlation analysis is used to identify statistical relationships between various factors (e. g., number of hospitals, health workers, vaccination rates) and TB prevalence. This allows us to determine which variables have a potential impact on the prevalence of the disease. Utilizing correlation coefficients, such as Pearson's, is beneficial for evaluating the strength and direction of the relationship between variables.

Testing different models by cross-validation. The next step is to test different machine learning models such as Least-Squares Regression, Decision Trees, Random Forest, K-Nearest Neighbors, Support Vector Machines, Adaptive Boosting, Stochastic Gradient Descent, Error Backpropagation Neural Networks. Cross-validation is a method used to assess the stability of models. In 5-fold cross-validation, the data is partitioned into five subsets. The model undergoes five separate tests, each time using a different subset as the test set and the remaining subsets as the training data.

Building an ensemble of models. An ensemble is constructed using the acquired models, integrating the predictions of the top-performing models to enhance the precision and dependability of the outcomes. The study used an ensemble based on stacking, which allowed us to take into account different aspects of the data and reduce the variability of the forecast.

Sensitivity analysis. The concluding phase of sensitivity analysis evaluates the resilience of the model ensemble against variations in the data or the model parameters. This involves varying the key parameters and assessing the impact of these changes on the model results.

The study was conducted in the Orange environment. The data flow diagram is shown in Fig. 1.

Results and discussion

Table 1 displays the outcomes of the correlation analysis, detailing the R^2 determination coefficients for different factors that may influence the prevalence of TB. The coefficient of determination R^2 measures the proportion of variation in the relevant variable, that is predictable from the independent variables in a model. The principal conclusions drawn from the table are as follows:

1. Bacterial excretion has the highest coefficient of $R^2 = 0.641$, indicating a strong relationship between the frequency of bacterial excretion in the population and the prevalence of TB.

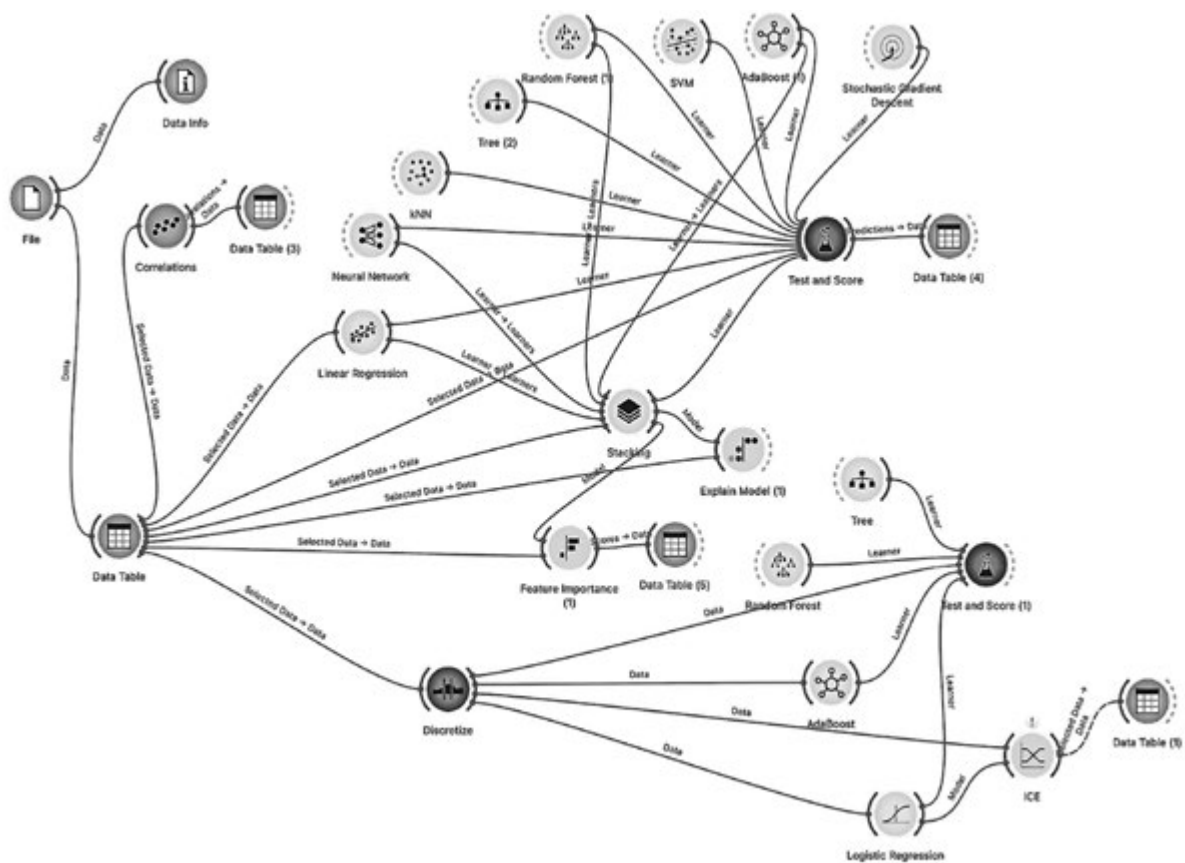


Fig. 1. Diagram of the study's information flow

- HIV/TB (the ratio of HIV and TB prevalence per 100,000 population) also has a significant coefficient of $R^2 = 0.542$, which emphasizes the link between these two diseases.
- Fluorographic examinations of the population have a coefficient of $R^2 = 0.501$, which indicates the importance of regular medical examinations in detecting and controlling TB, especially in risk groups.
- The high R^2 values associated with the sickness rate of doctors and surgical treatments may indicate the consequences of not adhering to infection control protocols and underscore the significance of surgery as a supplementary treatment in certain instances.
- The low R^2 coefficients for variables like alcohol abuse, drug use, and demographic categories (such as retirees, students, workers) suggest these factors have a less significant direct effect on morbidity compared to medical and epidemiological factors.

The subsequent step involved analyzing the performance of the beforementioned machine learning models for predicting TB prevalence, utilizing the 5-fold cross-validation method. The primary parameters assessed were the Mean Squared Error, Root Mean Square Error (RMSE), Mean Absolute Error

(MAE), Mean Absolute Percentage Error (MAPE), and the Coefficient of Determination (R^2). The findings of the study are detailed in Table 2.

The table indicates that the linear regression demonstrated satisfactory performance with a coefficient of determination of $R^2 = 0.71$, which indicates moderate model adequacy for this data set. While the RMSE and MSE are relatively high, this suggests potential variances in predictions, particularly when dealing with large and complex datasets. Neural networks are almost equal to linear regression in terms of R^2 , but require more careful tuning and computational resources. Due to the complexity of the model structure, this model may be particularly sensitive to overfitting.

K-nearest neighbors algorithm, Support Vector Machines (SVM), and stochastic gradient descent showed medium and low efficiency.

AdaBoost demonstrated the greatest efficiency with an R^2 of 0.81, outperforming all other models, and exhibited the lowest MSE and RMSE, signifying its high accuracy and reliability. The model demonstrates strong adaptability across various datasets, enhancing accuracy through the consistent minimization of errors within the training data.

Following the analysis of different machine learning models' performance, the creation of a model

Table 1. Outcomes of the correlation analysis

Factor	R ²
Bacterial excretion	0.641
HIV/TB (per 100,000)	0.542
Fluorographic examinations of the population (per 100,000)	0.501
Sickness rate of doctors (per 10,000 doctors)	0.48
Surgical treatment (lung number of operations)	0.468
Resistant TB	0.466
Interrupted treatment	0.433
Treatment failed	0.387
Treatment of relapses (interrupted treatment)	0.379
Treatment of relapses (cured)	0.378
Lost of follow up	0.369
Non-working (% of total)	0.364
Treatment of MDRTB (lost of follow up)	0.335
Surgical treatment (number of operations)	0.317
Treatment of relapses (unsuccessful treatment)	0.311
Treatment of relapses (lost of follow up)	0.308
Retirees (% of total)	-0.294
Number of hospitals	0.216
Vaccinations	0.2
Treatment of MDRTB (interrupted treatment)	0.146
Drug use (% of the total)	0.118
Homeless (% of the total)	-0.111
Alcohol abuse (% of the total)	-0.107
Employees (% of the total)	-0.091
Treatment of MDRTB (unsuccessful treatment)	0.076
Private workers (% of the total)	-0.056
Students (% of total)	0.052
Workers (% of total)	-0.047
Released prisoners (% of the total)	-0.019
Pupils (% of the total)	-0.01
Medical workers (% of the total)	0.002

ensemble using Stacking technique is suggested. This ensemble should comprise Linear Regression, Neural Network, AdaBoost, and Random Forest models. These models were chosen because of their high performance and complementarity in solving prediction problems.

Table 2 clearly indicates that the Stacking model outperforms all other methods evaluated.

- *R²*: At 0.83, the highest among all models, the Stacking model accounts for roughly 83 % of the variance in the dataset's responses, surpassing its nearest rival, AdaBoost, by 0.02 points.
- *MSE and RMSE*: Stacking has the lowest MSE (6299) and RMSE (794), indicating lower overall prediction errors compared to the other models.
- *MAE and MAPE*: Also the lowest among all the considered models (MAE = 578 and MAPE = 0.011), which demonstrates the high accuracy of the predictions created by the Stacking model.

Compared to individual models such as AdaBoost and Random Forest, which also showed high accuracy rates, Stacking achieves additional improvements in accuracy and stability. This demonstrates the power of a combined approach that takes into account different aspects of the data and the problem, while reducing the likelihood of overfitting that can occur with individual models.

Consequently, Stacking proved to be the most effective method among the analyzed ones, showing the highest scores across all evaluation criteria. This makes it an ideal candidate for use in real-world environments where high accuracy and reliability of forecasts are important.

Determining the importance of factors

The analysis, conducted with the Stacking model, enables the identification of crucial variables that significantly influence the prevalence of TB. Evaluating the significance of each factor within the model enables a deeper comprehension of morbidity dynamics and the optimization of intervention strategies. Table 3 and Fig. 2 present the outcomes of factor importance according to the Stacking model.

The data indicates that the rate of bacterial excretion significantly deviates from the others which is completely confirmed by the literature [14]. The significance of surgical treatment as an impact-

Table 2. Outcomes of testing various machine learning models

	MSE	RMSE	MAE	MAPE	R ²
Linear Regression	108.04	10.39	7.87	0.14	0.71
Neural Network	111.52	10.56	7.54	0.14	0.70
kNN	265.11	16.28	11.93	0.26	0.29
Tree	191.64	13.84	9.42	0.18	0.49
Random Forest	80.92	9.00	6.64	0.13	0.78
SVM	255.39	15.98	11.69	0.25	0.32
AdaBoost	72.49	8.51	6.22	0.12	0.81
Stochastic Gradient Descent	132.32	11.50	8.52	0.16	0.65
Stacking	62.99	7.94	5.78	0.11	0.83

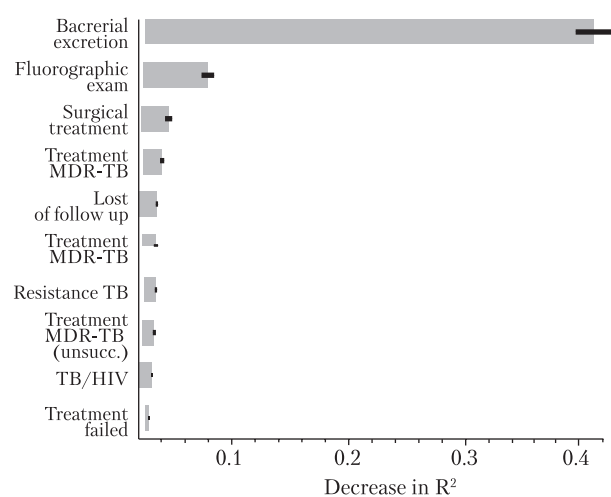


Fig. 2. The significance of factors in the stacking model

ful factor is quite unexpected, given that current global protocols suggest that surgical treatment of TB is indicated only in certain cases and is no longer used as often as it used to be. All the other factors undoubtedly have an impact on the prevalence of TB, as evidenced by the results of medical research [3].

The results clearly illustrate the point:

1. Bacterial excretion, with a factor of 0.405, significantly influences the prevalence of TB. This underscores the importance of controlling bacterial transmission, as it is closely associated with higher prevalence rates.
2. Fluorographic examinations have the second most important indicator (0.059). This confirms the role of regular medical check-ups, especially for high-risk groups, in detecting and preventing the disease, which allows for early identification of new cases of TB.
3. Surgical interventions and outcomes of MDRTB treatment are also important variables. This reflects the importance of additional surgical interventions, along with chemotherapy, and the importance of successful treatment in the context of controlling resistant forms of TB and the need to improve and optimize treatment strategies.
4. Sickness rate of doctors and resistant TB is also relatively high, which may suggest a lack of adherence to infection control measures in healthcare facilities, as well as difficulties in managing the spread of resistant TB forms.
5. Less important, but still significant, variables include HIV/TB co-morbidity, released prisoners, and socioeconomic indicators such as alcohol abuse. These variables indicate the complexity of the links between social conditions and disease, which requires a comprehensive approach to community health.

Table 3. Significance of factors in the stacking model

Feature	Importance
Bacterial excretion	0.405
Fluorographic examinations of the population (per 100,000)	0.059
Surgical treatment (lung number of operations)	0.026
Treatment of MDRTB (unsuccessful treatment)	0.020
Lost of follow up	0.016
Sickness rate of doctors (per 10,000 doctors)	0.015
Resistant TB	0.015
Treatment of MDRTB (lost of follow up)	0.014
HIV/TB (per 100,000)	0.011
Released prisoners (% of the total)	0.009
Non-working (% of total)	0.008
Alcohol abuse (% of the total)	0.007
Retirees (% of total)	0.007
Treatment of MDRTB (interrupted treatment)	0.006
Treatment failed	0.006
Vaccinations	0.006
Number of hospitals	0.005
Treatment of relapses (unsuccessful treatment)	0.005
Homeless (% of the total)	0.005
Treatment of relapses (cured)	0.004
Surgical treatment (lung number of operations)	0.004
Students (% of total)	0.004
Treatment of relapses (lost of follow up)	0.004
Treatment of relapses (interrupted treatment)	0.004
Employees (% of the total)	0.004
Medical workers (% of the total)	0.003
Private workers (% of the total)	0.003
Interrupted treatment	0.003
Drug use (% of the total)	0.003
Employees (% of the total)	0.002
Pupils (% of the total)	0.002

Sensitivity analysis

Sensitivity analysis and SHAP (SHapley Additive exPlanations) analysis are important tools for analyzing the spread of TB, which help to better understand the mechanisms of the model and its response to changes in the input data.

SHAP analysis suggests a methodology for interpreting complex machine learning models. It enables the identification of the contribution of each factor to the model's prediction, which is crucial for transparency and clarity in medical and policy decision-making. In the context of TB, SHAP analysis helps to identify which factors are most significant for disease prevalence, which can contribute to the development of targeted interventions.

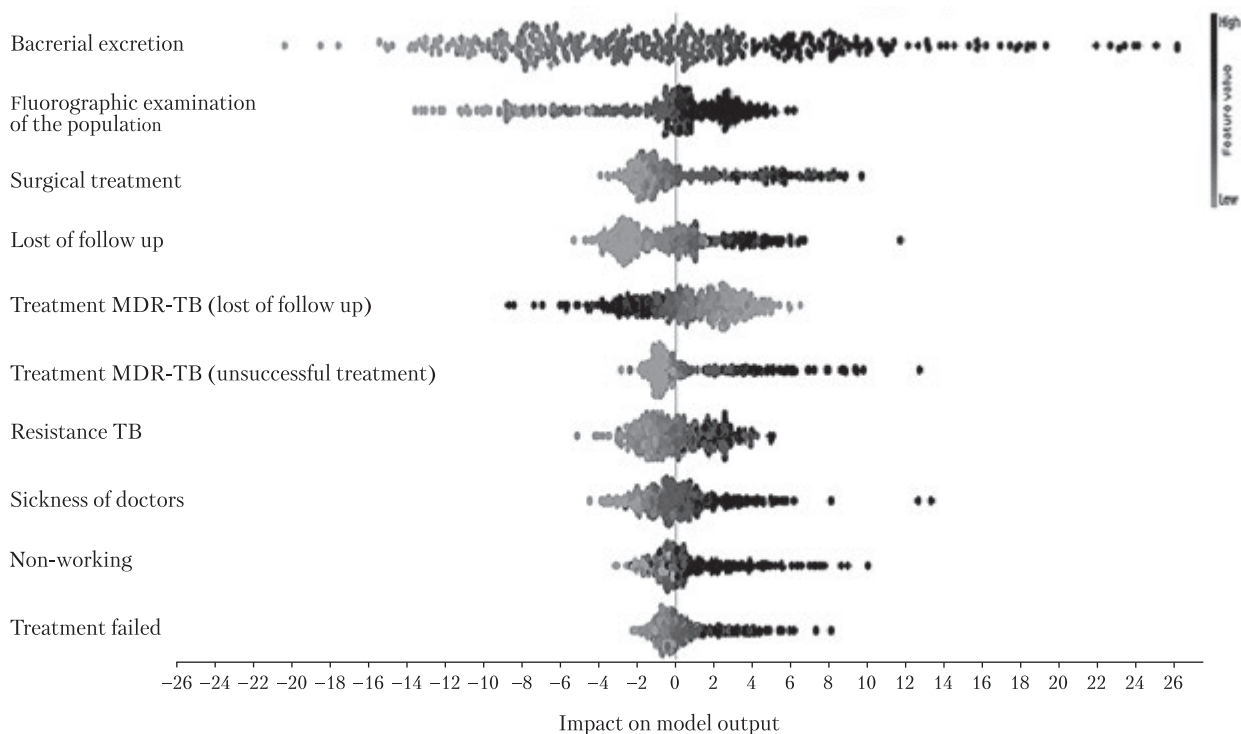


Fig. 3. SHAP analysis of the stacking model

Sensitivity analysis evaluates the stability and reliability of predictive models by examining their response to variations in input parameters. Within this study, it enables us to investigate the impact of minor alterations in elements such as the number of medical examinations and demographic characteristics. Ensuring the accuracy and reproducibility of results is critical, particularly in contexts where models are expected to be used to support public health decisions.

Fig. 3 illustrates the SHAP analysis of the stacking model. The diagram represents the most important factors of the model. Each point on the graph corresponds to a SHAP value for each factor. The SHAP value quantifies the impact of each feature on the outcome of a model. A larger SHAP value (greater deviation from the center of the graph) means that the factor value has a greater impact on the prediction for the selected class. Positive SHAP values (points to the right of the center) are the values of features that influence the prediction. The SHAP value shows how much the feature value affects the predicted value from the average prediction. The colors represent the value of each factor. Black represents a higher texture value and gray represents a lower value. The color range is deter-

mined based on all the values in the dataset for the object. As you can see from the figure, the results of the SHAP analysis fully confirm the importance of the factors.

Conclusions

The application of artificial intelligence in analyzing socioeconomic, medical, and demographic data has facilitated the identification of key factors influencing the prevalence of TB in Ukraine. Specifically, the analysis has verified the substantial effects of the quantity of specialized hospitals, the rate of fluorographic examinations, and the prevalence of bacterial excretion on the disease prevalence.

The development and validation of machine learning models, including linear regression, random forests, and adaptive boosting, allowed accurate prediction of TB prevalence. The use of 5-fold cross-validation increased the reliability of predictions, ensuring stability and accuracy across different demographics.

The results of the SHAP analysis, which provides a methodology for interpreting complex machine learning models, shows the most important factors that influence the prevalence of TB in Ukraine, with the greatest impact shown in bacterial excretion rates and fluorographic examinations of the population.

There is no conflict of interest.

References

- Atun R, Weil DE, Eang MT, Mwakyusa D. Health-system strengthening and tuberculosis control. *Lancet*. 2010;375(9732):2169-2178. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60493-X.
- 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;27(1):86-8. doi: 10.5588/ijtld.22.0563.
- Chiang SS, Dolynska M, Rybak NR, et al. Clinical manifestations and epidemiology of adolescent tuberculosis in Ukraine. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00308-2020. Published 2020 Sep 14. doi: 10.1183/23120541.00308-2020.
- Farmer P. The major infectious diseases in the world--to treat or not to treat? *N Engl J Med*. 2001;345(3):208-210. doi: 10.1056/NEJM200107193450310.
- Hwang EJ, Park S, Jin KN, et al. Development and validation of a deep learning-based automated detection algorithm for major thoracic diseases on chest radiographs [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e193260]. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e191095. Published 2019 Mar 1. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1095.
- Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravignone M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2240-6. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.03.041.
- Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, et al. TB therapeutic drug monitoring - analysis of opportunities in Romania and Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(11):816-21. doi: 10.5588/ijtld.22.0667.
- Mujtaba MA, Richardson M, Shahzad H, et al. Demographic and clinical determinants of tuberculosis and TB recurrence: a double-edged retrospective Study from Pakistan. *J Trop Med*. 2022;2022:4408306. Published 2022 Nov 28. doi: 10.1155/2022/4408306.
- Rajkumar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347-58. doi: 10.1056/NEJMra1814259.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Semianiv IO. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1649-54. PMID: 34459766.
- Tang N, Yuan M, Chen Z, et al. Machine learning prediction model of tuberculosis prevalence based on meteorological factors and air pollutants. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):3910. Published 2023 Feb 22. doi: 10.3390/ijerph20053910.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25:44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7.
- Tuli S, Tuli S, Tuli R, Gill SS. Predicting the growth and trend of COVID-19 pandemic using machine learning and cloud computing. *Internet Things (Amst)*. 2020;11:100222. doi: 10.1016/j.iot.2020.100222.
- Wiens KE, Woyczynski LP, Ledesma JR, et al. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):196. Published 2018 Oct 30. doi: 10.1186/s12916-018-1180-x.

I.O. Сем'янів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Аналіз впливу різних чинників на поширеність туберкульозу в Україні

Лише медичного підходу до аналізу соціально-економічних, медичних та демографічних чинників, які впливають на захворюваність на туберкульоз в Україні, недостатньо для своєчасного прогнозування розвитку епідемії туберкульозу та розробки відповідного плану протидії його викликам.

Мета роботи — проаналізувати вплив різних чинників на захворюваність на туберкульоз серед населення України.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані про кількість спеціалізованих лікарень, кількість проведених флюорографічних оглядів на 100 тис. населення, проведення вакцинацій, кількість бактеріовиділювачів, захворюваність серед міських та сільських жителів, співвідношення демографічних груп (робітники, службовці, медичні працівники, студенти, учні, пенсіонери, непрацюючі, особи, які повернулися з місць позбавлення волі, особи без постійного місця проживання, приватні працівники) за останніх 16 років в усіх областях України.

Результати та обговорення. Аналіз важливості чинників, виконаний за допомогою Stacking моделі, дає змогу виявити ключові змінні, що найбільше впливають на захворюваність на туберкульоз. Оцінка важливості кожного чинника в моделі допомагає краще зрозуміти динаміку захворюваності та оптимізувати стратегії інтервенцій. Розробка та валідація моделей машинного навчання, зокрема лінійна регресія, «random forests» й адаптивний бустинг, дали змогу з точністю прогнозувати захворюваність на туберкульоз. Використання 5-разової крос-валідації підвищило надійність прогнозів, забезпечуючи стабільність і точність у різних демографічних групах населення.

Висновки. Використання штучного інтелекту для аналізу соціально-економічних, медичних та демографічних даних дало змогу виявити основні чинники, що призводять до захворюваності на туберкульоз в Україні. Зокрема, аналіз підтвердив значний вплив кількості спеціалізованих лікарень, флюорографічних оглядів населення та частоти виявлення бактеріовиділовачів на рівень захворюваності.

Ключові слова: епідемія, туберкульоз, захворюваність, чинники, моделювання.

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 03.06.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 10.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Semianiv IO. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:66-73. doi: 10.30978/TB2024-3-66.
- Semianiv IO. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:66-73. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-66>.



О.Б. Пікас, М.А. Семенюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ефективність лікування хворих на туберкульоз: реалії, проблеми та перспективи (огляд літератури)

Проведено аналіз даних світового досвіду та фахових публікацій щодо сучасного лікування хворих на туберкульоз і його ефективності.

Аналіз літературних джерел останніх років свідчить про актуальність проблеми туберкульозу в Україні (особливо в умовах воєнного стану й ведення активних бойових дій). При ранньому діагностуванні та вчасно розпочатій терапії кількість хворих зменшується на 8 %.

Оцінено ефективність лікування хворих на туберкульоз легень і вплив на нього різних чинників. Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень в Україні не перевищує 70 %.

Відзначено зростання рівня резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Установлено невисоку ефективність лікування туберкульозу в Україні — 40–45 %. Використання препаратів II ряду в терапії хворих на туберкульоз, стійкий до ізоніазиду, підвищує ефективність лікування на 11,8 %. Загальна ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у світі становить 52 %, виліковуються лише 10 % хворих. Лікування мультирезистентного туберкульозу втричі довше (20 міс), ніж чутливої форми, та є значно дорожчим. Застосовували антимікобактеріальні препарати в індивідуальному режимі (18–20 міс), потім — нові антимікобактеріальні препарати (6 міс), пізніше — варіанти модифікованих стандартизованих короткострокових режимів (9 міс). Упроваджено режим ВРАL (бедаквілін, лінезолід, претоманід) у пацієнтів із множинною та преширокою лікарською стійкістю протягом 6 міс (26 тиж або 182 дози), що дало змогу вилікувати 90 % пацієнтів.

Оцінено методи оптимізації ведення хворих на туберкульоз легень (зокрема корекції лікування) в умовах воєнного стану, що можна досягти вдосконаленням антимікобактеріальної та патогенетичної терапії завдяки відкриттю нових механізмів та кращому розумінню відомих закономірностей перебігу хвороби.

Ключові слова

Туберкульоз, лікарська стійкість, ефективність лікування, протитуберкульозні препарати.

Нині туберкульоз є важливою проблемою в Україні, що пояснюється впливом екологічного забруднення, особливостями політичної ситуації та воєнним станом у країні, високим рівнем бідності, низькою культурою населення, перевантаженою роботою закладів охорони здоров'я, поширенням алкоголізму, наркоманії та інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Сповільнюється інволюція туберкульозу під впливом газоподібних речовин (полютантів), важких металів (зокрема кадмій,

свинець), що містяться в біосфері, та супутніх захворювань.

Від туберкульозу нині помирає більше хворих, ніж від усіх інших інфекційних захворювань разом. В Україні щорічно виявляють близько 27 тис. нових випадків туберкульозу, від якого помирають близько 3700 хворих. Щодня помирають 10 осіб [3].

Останніми роками погіршується епідемічна ситуація з туберкульозу в світі та зокрема в Україні. Це зумовлено зростанням інфікування

та погіршенням ефективності лікування пацієнтів із цим захворюванням. Викликає значне занепокоєння міграційний процес, який в умовах соціально-економічної нестабільності продовжує зростати. Особливо це стосується внутрішньої міграції з тимчасово окупованих територій.

В умовах будь-яких надзвичайних ситуацій (воєнні дії, вимушене переміщення цивільних осіб в Україні) показники туберкульозу та інших небезпечних інфекційних хвороб значно зростають. Це спричинене поганими умовами проживання, незадовільною якістю харчування населення, втратою доступу до отримання медичних послуг, тривалим перебуванням військових у польових умовах, міграційними процесами та наявністю внутрішньо переміщених осіб. Існує тенденція до збільшення кількості хворих, які отримують паліативне лікування (за рекомендацією ВООЗ). Тому нині немає достовірних даних про туберкульоз, епідемічна ситуація погіршується у воєнний час та погіршуватиметься після війни.

Ефективне лікування хворих є одним із основних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу, оскільки, окрімвилікування пацієнта, зменшується виділення мікобактерій туберкульозу (МБТ) у довкілля та контакт із бацилоносіями, що сприяє поліпшенню епідемічної ситуації [10, 12, 32]. Забезпечення лікування пацієнтів із туберкульозом легень є стратегією ВООЗ із боротьби з цією хворобою. Неefективне лікування хворих на легеневої форми туберкульозу може призвести до поширення інфікування населення [24, 30].

На ефективність лікування хворих на туберкульоз впливають також забезпечення медичних закладів препаратами та прихильність пацієнтів до лікування. При поганому лікуванні кількість джерел інфекції туберкульозу збільшується вдвічі. При ранньому діагностуванні та вчасно розпочатій терапії кількість хворих зменшується на 8 %.

Останніми роками в лікуванні хворих на туберкульоз в Україні досягнуто великого успіху [10, 12, 32]. Основним методом лікування хворих на туберкульоз легень є антимікобактеріальна терапія (АМБТ). Терапевтичний ефект зумовлений безпосереднім бактерицидним і бактериостатичним впливом на МБТ. Під впливом протитуберкульозних препаратів (ПТП) знищується збудник хвороби, відбуваються регрес туберкульозних змін в уражених органах і репаративні процеси в них.

Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень в Україні не перевищує 70 % (показник ВООЗ — 86 %) [53]. Обмежена кількість ПТП потребує оптимізації сучасних методів лікування. Нині ізоніазид — це основний

препарат у лікуванні чутливого туберкульозу, але до нього швидко виникає стійкість, його використання асоціюється з побічними реакціями.

Більшість пацієнтів лікуються амбулаторно. За даними ВООЗ, ефективність лікування (за наявними схемами) хворих на туберкульоз становить від 70 до 90 %.

Ефективне лікування забезпечує профілактику туберкульозу. Вивчено ефективність лікування легеневого туберкульозу в медичних працівників Вінницької області [13]. Результати інтенсивної фази хіміотерапії в медичних працівників Вінницької області та її населення були ідентичними, але рубцювання деструкцій у легенях медичних працівників зареєстровано в 2,3 рази частіше, ніж у населення в цілому. Ефективність лікування медичних працівників на момент завершення основного курсу хіміотерапії була вищою, ніж у населення області (97,0 і 82,4 % відповідно) [13].

Зростає рівень резистентності МБТ до ПТП. Розвиток вторинної резистентності до МБТ (через 5–6 міс лікування) виникає у 45–65 % випадків [34]. Ефективність лікування таких хворих в Україні не перевищує 40–45 % [16]. Частота первинної резистентності в Україні становить 20–30 %, вторинної — 65–75 % [28]. У підлітків найчастіше (66,1 %) зафіксована резистентність до HRSE (ізоніазид (H), рифампіцин (R), стрептоміцин (S), етамбутол (E)) і HRESZ (піразинамід (Z)) (13,6 %) на відміну від дорослих [25]. Тому найбільшою загрозою залишається розвиток резистентності МБТ до ПТП.

У лікуванні професійного туберкульозу великою проблемою є множинна лікарська стійкість МБТ до ПТП основного ряду [2, 17]: множинну резистентність виявлено в 9,3 % хворих на туберкульоз легень, мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) — у 6,4 %, що негативно впливає на наслідки лікування. Стандартизований курс призначають 100 % хворим, одужує лише половина осіб [27, 48].

На тлі АМБТ спостерігали швидший початок процесів загоєння деструкції легеневої тканини, що свідчить про сприятливіший перебіг захворювання в пацієнтів із чутливим туберкульозом порівняно з хворими з множинною лікарською стійкістю (МЛС).

Ефективність лікування у 2014 р. становила 74,0 % випадків у Харківській області (в Україні — 69,6 %) [18].

У 2007 р. для лікування монорезистентного туберкульозу (до ізоніазиду) рекомендували короткі режими (6–9 міс) і лише з використанням препаратів I ряду (рифампіцин, етамбутол, піразинамід), що сприяло зниженню бактеріови-

ділення (на 27,1 %) і деструктивних змін у легенях (на 25,0 %) порівняно з пацієнтами у 2012–2014 рр. Використання препаратів II ряду в терапії хворих на туберкульоз, стійкий до ізоніазиду, підвищує ефективність лікування на 11,8 % [7].

У світі та зокрема в Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на МРТБ легень [2]. За даними ВООЗ, серед уперше виявлених хворих у 2012 р. зареєстровано 3,7 % осіб з МРТБ. В Україні з 2012 р. захворюваність на МРТБ зросла до 19,7 випадку на 100 тис. населення.

За даними ВООЗ, у 2013 році в 27 країнах зареєстровано 85 % випадків МРТБ. Україна посіла 4-те місце щодо кількості таких хворих та останнє місце – за ефективністю їхнього лікування (39 %) [50]. У 2014 р. Україна належала до п'яти країн із найвищим тягарем МРТБ. В Україні частота МРТБ серед хворих із вперше встановленим діагнозом туберкульозу становила 24,3 %, серед хворих із повторними випадками туберкульозу – 58,2 %, серед хворих із розширеною резистентністю – 13,9 % [22, 29].

Однією з головних причин епідемії МРТБ є сприятливі умови для селекції стійких до ліків МБТ: брак повноцінного контрольованого лікування, перерви в ньому, погана ізоляція хворих у стаціонарі тощо. Погана переносність ПТП є причиною неповноцінного лікування хворих на туберкульоз легень, що може призвести також до лікарської стійкості МБТ і невиліковних форм туберкульозу [11].

Зміна епідеміологічного профілю захворюваності на туберкульоз у бік збільшення кількості хворих на МРТБ призвела до зростання кількості інфекційно-небезпечних та невиліковних випадків захворювання, що може підвищити смертність від туберкульозу в майбутньому. Поширення МРТБ призводить до втрати працездатності, ослаблення здоров'я населення України.

Близько 75 % хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю не отримують належного лікування. Вивчено чинники, які впливають на результати лікування хворих на туберкульоз у Східній Європі: вік (понад 65 років), супутні захворювання (хронічна хвороба нирок, каверни), статус харчування, спосіб життя (хворі без постійного місця проживання), стійкість МБТ, параклінічні параметри [22].

Протягом останніх 12 років ефективність лікування нових випадків туберкульозу в Україні становила 70,0 %, а серед хворих на МРТБ, які розпочали лікування в 2011–2012 рр., – 34,9 %. Амбулаторне лікування хворих на туберкульоз, які не виділяють МБТ, спричинює більші витрати на ведення цих пацієнтів.

За даними досліджень, проведених співробітниками кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця разом із науковцями зі США, у 2012–2015 рр. результати лікування МРТБ були такими: ефективне лікування – 18,1 % випадків, померло – 36,4 % пацієнтів, перервали лікування – 31,9 %, невдале лікування – 10,3 % випадків. Установлено низькі дані ефективності лікування МРТБ у Київській області: найвищі результати – у Баришівському та Яготинському районах (100 %), у Вишгородському – 75,0 %, у Володарському – 66,7 %, у Миронівському – 66,7 %, у Ставищанському – 66,7 % [41].

Загальна ефективність лікування хворих на МРТБ у світі становить 52 % [44], тобто виліковуються лише 10 % хворих на МРТБ, але навіть оптимальне лікування поодиноких випадків МРТБ не може подолати епідемію. Ефективність лікування МРТБ в Україні найнижча серед 30 країн із високим тягарем МРТБ – 39 % [1].

У праці, присвяченій лікуванню туберкульозу, Й. Бялик зазначив, що при застосуванні 5–6 і навіть 6–7 ПТП протягом 8 міс вдалося абацилювати 70,0–73,3 % хворих, загоєння порожнини розпаду досягнуто лише у 27,8–29,8 % [4].

Спочатку для лікування пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом рекомендували антимікобактеріальні препарати (АМБП) в індивідуальному режимі (18–20 міс) [51], потім використовували нові АМБП (протягом 6 міс) [52], пізніше – варіанти модифікованих стандартизованих короткострокових режимів (9 міс). На базі Національного наукового центру фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського були впроваджені (листопад 2020 р. – березень 2022 р.) режими ВРaL (бедаквілін – 400 мг, лінезолід – 1200 мг, претоманід – 200 мг) протягом 6 міс (26 тиж або 182 дози) у пацієнтів із множинною та преширокою лікарською стійкістю. Тривалість лікування могли збільшити до 9 міс при позитивному результаті посіву мокротиння та недостатній динаміці через 6 міс. Це сприяло виліковуванню 90 % пацієнтів [35].

Незадовільні результати лікування хворих на МРТБ у всьому світі зумовили потребу в розробці та впровадженні нових діагностичних і лікувальних алгоритмів та методів, а також нових ПТП. У багатьох країнах вже використовують бедаквілін і деламанід. Вивчено клінічну ефективність лікування бедаквіліном та деламанідом у дітей і підлітків [26, 42, 46]. Досягнуто припинення бактеріовиділення через 3 міс лікування, значну позитивну рентгенологічну динаміку відзначено через 9 міс лікування, але після закінченого курсу лікування розсмоктувалась інфільт-

рація, ущільнювалися вогнища, формувалася фіброз у легенях. Лікування вдвічі частіше завершували підлітки (33,3 %), ніж діти (16,0 %) [26].

Лікування МРТБ триває втричі довше (20 міс), ніж чутливої форми, та є значно дорожчим. Для контролю епідемії МРТБ важливе значення мають правильне лікування, виявлення всіх форм туберкульозу, профілактика близького оточення пацієнтів із підтвердженим МРТБ [1].

У дітей і підлітків лікування переважно завершувалося у 78,1 % хворих (сумарна ефективність лікування — 78,4 %), померло — 9,5 % пацієнтів, невдале лікування — 6,6 % випадків, перервали лікування — 5,4 % пацієнтів, вибули або переведені з невідомим результатом — 0,1 %. Варта уваги велика частка померлих, невдалого лікування та переривання лікування, яка не має перевищувати 3 % ((за критеріями ВООЗ) [5].

Сучасні хіміопрепарати високоефективні при застосуванні в комплексі з патогенетичними засобами. Останні впливають на запалення, процеси регенерації та поліпшують переносність хіміопрепаратів і психологічний стан хворого [15]. Регрес туберкульозного процесу в уражених органах (зокрема в легенях) відбувається під дією хіміопрепаратів і патогенетичних засобів. Тому важливе значення мають не лише вдосконалення і пошук нових ПТП, а й адекватна патогенетична терапія.

Однією з причин локалізації туберкульозу органів дихання у верхній частці легень є недостатнє кровопостачання верхніх легеневи́х полів та їхня недостатня вентиляція [36, 43], що також впливає на ефективність лікування пацієнтів.

При лікуванні хворих на туберкульоз можуть виникати побічні реакції на ПТП. В Україні та інших країнах немає методів діагностики побічних реакцій, є лише клінічні та біохімічні методи, за допомогою яких запобігають подальшому погіршенню стану пацієнта. За даними ВООЗ, частота розвитку побічних реакцій від лікарських засобів виникає у 0,4–20,0 % стаціонарних пацієнтів і 2,5–28,0 % амбулаторних. Ускладнення або побічні реакції від прийому лікарських засобів посідають 5-те місце серед причини смертності у світі [33].

Якщо ПТП I ряду позитивно впливають на вуглеводний обмін (зниження вмісту ліпопротеїнів дуже низької густини), то ПТП II ряду — негативно (підвищують рівень загального холестерину) [38].

При протитуберкульозній терапії знижується функція щитоподібної залози [14], що зумовлює потребу в її корекції.

При призначенні глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і похідного метилксантина-ту або лише ГАМПЕД підвищується ефектив-

ність лікування хворих на МРТБ порівняно з хворими, які отримують лише АМБТ [40].

Вивчено показники обміну заліза, які є перспективними маркерами перебігу та ефективності лікування туберкульозу. Зміна рівня феритину може бути предиктором неефективності лікування та смертності від туберкульозу [39].

Мелатонін, який синтезується в епіфізі, може збільшувати ефективність лікування хворих на туберкульоз (утричі). Мелатонін має антиоксидантні та імунорегуляторні властивості, підсилює дію ізоніазиду (в комплексі з мелатоніном перевищує ефект ізольованого використання). У високій концентрації мелатонін пригнічує ріст МБТ (дія аналогічна такій ізоніазиду). Мелатонін відіграє важливу роль у формуванні запальної реакції в легенях, тому його застосування впливає на клінічний перебіг туберкульозу та є перспективним напрямом у лікуванні хворих на туберкульоз [31, 49, 53].

За допомогою мультиваріантного аналізу виявлено, що найпотужнішим предиктором поганого результату лікування була ВІЛ-інфекція, при якій не застосовували антиретровірусну терапію [41]. Негативно впливає на епідемічну ситуацію з туберкульозом поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції, за цим показником Україна лідирує в Європі.

Імунологічна реактивність організму значною мірою впливає на виникнення, перебіг та регрес туберкульозного запалення, що є важливим індикатором імунодефіцитного стану, критерієм успішного лікування і профілактики опортуністичних інфекцій [6]. Корекція порушень у системі імунітету (СД4) у хворих на туберкульоз поліпшує ефективність лікування [23].

Вивчено клінічну ефективність імуномодулятора VI-V для профілактики багатьох бронхолегеневих захворювань (зменшує вдвічі частоту гострих респіраторних вірусних інфекцій та загострення неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, у 2,6 разу — частоту трансформації латентної туберкульозної інфекції в активний процес), зокрема множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у контактних дітей і підлітків [27].

Залишається актуальним обґрунтування вибору найефективнішого комплексного лікування хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, кількість яких збільшується через постійне зростання ВІЛ-інфікування осіб старшого віку [6].

Поряд із консервативним лікуванням хворих на туберкульоз застосовують також хірургічні втручання. Значне підвищення рівня нейтрофільної еластази при туберкульозному плевриті є прямим показанням для оперативного втручання [8]. Після тривалої неефективної терапії та

погіршення клініко-рентгенологічних і лабораторних даних часто розглядають питання про біопсію легень.

Ефективність лікування хворих на туберкульоз знижена, особливо в умовах воєнного стану. Це пояснюється також обмеженням застосування консервативних і хірургічних методів лікування (зокрема резекції легень). У 2019 р. в Україні хірургічні втручання проведено у 910 хворих на туберкульоз легень, у 2020 р. — у 1,39 разу менше, у 2021 році — у 2,48 разу менше, у 2020—2021 рр. — у 1,78 разу менше [5].

Застосування колапсотерапевтичних заходів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний лікарсько-стійкий туберкульоз дало змогу досягти задовільного результату в 85,7 % спостережень, вилікувати 67,9 % пацієнтів. Ускладнення зареєстровано в 28,6 % хворих [37].

Поліпшують результати лікування колапсохірургічні методи (торакопластика) [20]. Екстраплевральна торакопластика, розширені резекції легень із проведенням корекції інтраплевральних і відстрочених торакопластик у хворих із лікарсько-стійкими формами туберкульозу легень дають змогу підвищити ефективність комплексного лікування на 20—30 % [47]. За допомогою екстраплевральної торакопластики ліквідують каверни шляхом резекції ребер у верхніх відділах грудної клітки [45], стабілізують туберкульозний процес. Цей метод сприяє закриттю каверн за наявності поширених форм туберкульозу [20].

Погіршення ефективності лікування при зменшенні застосування хірургічних методів у пацієнтів із туберкульозом зумовлено переважним лікуванням вдома, без належного контролю та заборонаю планових хірургічних втручань у

періоди спалаху коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). Якщо хворі на COVID-19 лікувалися у протитуберкульозних закладах, то пацієнтів із туберкульозом на цей період виписували.

Пізня діагностика і затримка зі специфічним лікуванням позалегенових форм туберкульозу призводять до збільшення кількості хворих із цим захворюванням та ускладнень. Більше половини хворих на туберкульозний спондиліт стійко втрачають працездатність [9].

Таким чином, проблема підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз залишається актуальною. На нашу думку, слід удосконалити антимікобактеріальну та патогенетичну терапію завдяки відкриттю нових механізмів та кращому розумінню відомих закономірностей перебігу хвороби, що дасть змогу розробити нові методи діагностики, лікування туберкульозу та профілактики ускладнень.

Рекомендується інтенсифікація профілактичних протитуберкульозних заходів серед дітей різних вікових груп, підсилення контролю за проведенням вакцинації, регулярний скринінг, відстеження контактів серед дорослого населення та їхнє контрольоване лікування. Аналіз основних епідеміологічних показників свідчить про актуальність проблеми туберкульозу в найближчі роки, тому пошук методів підвищення ефективності лікування цієї патології є важливим завданням сучасної фтизіатрії.

Епідемії, війни, старіння населення та зростання рівня захворюваності на туберкульоз збільшують потребу в медичних послугах та загострюють проблему ефективного лікування цих хворих, що слід враховувати в практичній медицині.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу — М.А. Семенюк; обробка матеріалу і написання статті — О.Б. Пікас.

Список літератури

1. Аналіз прогалін у лікуванні туберкульозу — фінальний звіт проекту GRANT-03-QR [Електронний ресурс]. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00MNB8.pdf.
2. Барбова АИ. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза. Український пульмонологічний журнал. 2016;(2):28-29.
3. Білогорцева ОІ. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи. Український пульмонологічний журнал. 2008;(3, дод.):29-30.
4. Бялик ИБ. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;3(18):11-16.
5. Валецький ЮМ, Валецька РО, Гришук ЛА, Загорулько ВМ, Патракеєва ЛЯ, Пахарчук СМ. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:45-50. doi: 10.30978/TB-2022-4-45.
6. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 46. 2016;38. <https://www.slideshare.net/slideshow/46-64933360/64933360>.
7. Говардовская ОА, Шевченко ОС, Сенчева ТВ, Ковалева ТФ. Сравнительный анализ эффективности лечения монорезистентного к изониазиду туберкулеза при использовании различных схем химиотерапии. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:62-7.
8. Дужий ІД, Олещенко ПП, Гнатенко ІА, Олещенко ВО. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:41-4. doi: 10.30978/TB2018-2-41.
9. Дужий ІД, Олещенко ПП, Сердюк КЛ. Захворюваність на туберкульоз кісток і суглобів у Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:95-9. doi: 10.30978/TB2021-1-95.
10. Кужко ММ, Гульчук НМ, Линник МІ. Хіміорезистентний

- туберкульоз: перспективи попередження та лікування. Український пульмонологічний журнал. 2014;3:12-6.
11. Лебедюк ММ, Прокоф'єва НБ, Левицька КВ, та ін. Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури). Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;3-4:82-8. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/3105>.
 12. Литвиненко НА. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування. Український пульмонологічний журнал. 2015;1:10-4.
 13. Литвинюк ОП, Зайков СВ, Тхоровський МА. Ефективність лікування легеневого туберкульозу у медичних працівників Вінницької області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:54-8.
 14. Матвеева СЛ, Шевченко ОС. Вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:45-9. doi: 10.30978/TB2019-2-45.
 15. Могирьова ЛА. Вивчення антимікобактеріальної активності — основа пошуку нових протитуберкульозних фітопрепаратів. Ліки України. 2005;1-2:19-21.
 16. Наказ МОЗ України від 06.10.2021 № 2161 «Про внесення змін до стандартів охорони здоров'я при туберкульозі».
 17. Низова АВ. Анализ устойчивости клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам первого и второго ряда. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007;4:7-11.
 18. Низова НМ та ін. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник. К.: Бланк-прес; 2015. 142 с.
 19. Опанасенко МС, Калениченко МІ, Терешкович ОВ, Борисова ВІ, Демус РС, Обремська ОК. Етіологічна структура та тенденції динаміки синдрому легеневої дисемінації у хворих фізіопульмонологічного профілю. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:56-60.
 20. Опанасенко МС, Терешкович ОВ, Конік БМ, та ін. Досвід застосування первинної торакопластики в лікуванні резистентного туберкульозу легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:18-26. doi: 10.30978/TB2022-3-18.
 21. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегневий і міліарний туберкульоз у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. К.: ДКС центр; 2015. 112 с.
 22. Петренко ВІ, Процюк РГ. Проблеми туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;2:16-29.
 23. Платонова ІЛ, Сахелашвілі МІ, Кача ОА, та ін. Динаміка змін у системі імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:73-9.
 24. П'ятночка П, Корнага СІ, Тхорик НВ. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;1:108-12.
 25. 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.
 26. Сахелашвілі МІ, Костик ОП, Сахелашвілі-Біль ОІ, та ін. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:6-12. doi: 10.30978/TB2022-4-6.
 27. Сахелашвілі МІ, Піскур ЗІ, Сахелашвілі-Біль ОІ, та ін. ВІ-В у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:37-43. doi: 10.30978/TB-2023-1-37.
 28. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник за 2000—2010 рр. К.; 2011. 103 с.
 29. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник: МОЗ України. ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України». К.: Бланк-Прес; 2015. [Електронний ресурс]. http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494.
 30. Аналітично-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні» за 2015 р. К.; 2016. 37 с.
 31. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник) ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». К; 2019—2021. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
 32. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Зайков СВ та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозом в Україні. Український пульмонологічний журнал. 2016;1:5-9.
 33. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Процик ЛМ, та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:13-24.
 34. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Неefективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. К.: Ліра-К; 2019. 246 с.
 35. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. ВРАЛ: перші програмні результати операційного дослідження в межах проекту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:5-10. doi: 10.30978/TB-2023-1-5.
 36. Фрайт В, Фрайт О, Фрайт Ю. Легеневе кровопостачання, гіпертензія і туберкульоз. Дрогобич: Відродження; 2001. 291 с.
 37. Хмель ОВ, Калабуха ІА, Іващенко ІС, Маєстний ЄМ, Волошин ЯМ, Веремєєнко РА. Застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:57-62. doi: 10.30978/TB2019-2-57.
 38. 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.
 39. Шевченко ОС, Матвеева СЛ, Овчаренко ІА, Швець ОМ, Погорелова ОМ. Феритин як прозапальний біомаркер обміну заліза у хворих на туберкульоз (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:87-92. doi: 10.30978/TB-2023-1-87.
 40. Штибель ГД. Клінічна оцінка ефективності застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду і похідного метилксантину в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:59-64.
 41. Aibana O, Bachmaha M, Krasiuk V, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Kyiv Oblast. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3(30):29-35.
 42. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1711-3. doi: 10.3201/eid2310.170303.
 43. Boger JA, Lepler L. Hemoptysis in a 28-year-old active duty soldier. *J Mi Med.* 2004;169(9):754-6. doi: 10.7205/milmed.169.9.754.
 44. Global Tuberculosis control: WHO report 2016. World Health Organization. Geneva: Switzerland; 2016. 214 p.
 45. Giler DB, et al. Video-assisted thoracoplasty in pulmonary tuberculosis: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2020;12:980-8. doi: 10.21037/jtd.2019.11.67.
 46. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, et al. Delamanid and bedaquilineto treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thoracic Disease.* 2017;9(7):1711-3. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16.
 47. Kuhtin O, et al. Thoracoplasty — current view on indication and technique. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:331-40. doi: 10.1055/s-0038-1642633.
 48. Naidoo A, Naidoo S, Gathiram P, Lallo U. Tuberculosis in medical doctors — a study of personal experiences and attitudes. *S Afr Med J.* 2013 Jan 18;103(3):176-80. doi: 10.7196/samj.6266.

49. Wiid I, Hoal-van Helden E, et al. Potentiation of isoniazid activity against Mycobacterium tuberculosis infection by melatonin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(4):975-77. doi: 10.1128/AAC.43.4.975.
50. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organisation, 2014. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809_eng.pdf?sequence=1.
51. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. 64 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.
52. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
53. World Health Organization 2021. Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

O.B. Pikas, M.A. Semeniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficiency of Treatment of Tuberculosis Patients: Realities, Problems and Perspectives (Review)

An analysis of data from global experience and professional publications on modern treatment of tuberculosis patients and its effectiveness was carried out.

The analysis of literary sources of recent years indicates an urgent problem regarding tuberculosis in Ukraine (especially in the conditions of martial law and the conduct of active hostilities). With early diagnosis and timely treatment, the number of patients decreases by 8 %.

The effectiveness of the treatment of patients with pulmonary tuberculosis and the influence of various factors on it were evaluated. The effectiveness of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Ukraine does not exceed 70 %.

An increase in the level of resistance of tuberculosis mycobacteria to anti-tuberculosis drugs was noted, and its treatment efficiency was not high. The effectiveness of treatment of such patients in Ukraine does not exceed 40–45 %. The inclusion of second-line drugs in the treatment regimen of patients with isoniazid-resistant tuberculosis increases the effectiveness of treatment by 11.8 %. The overall effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in the world is 52 %, and only 10 % of patients are cured. The treatment of MRTB is three times longer (20 months) than that of the sensitive form and is significantly more expensive. Antimycobacterial drugs (AMBs) were used according to an individual regimen (18–20 months), then new AMBs were used (6 months), later versions of modified standardized short-term regimens (9 months). The BPaL regimen (bedaquiline, linezolid, pretomanide) was implemented for patients with multiple and extensively drug-resistant tuberculosis for 6 months (26 weeks or 182 doses), resulting in a cure rate of 90 % [35].

The methods of optimizing the management of patients with pulmonary tuberculosis (including correction of treatment) in the conditions of martial law, which can be achieved by improving antimycobacterial and pathogenetic therapy, revealing new mechanisms and deepening the known regularities of the course of the disease, are evaluated.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, effectiveness of treatment, anti-tuberculosis drugs.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 28.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Пікас ОБ, Семенюк МА. Ефективність лікування хворих на туберкульоз: реалії, проблеми та перспективи (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2024;3:74-80. doi: 10.30978/ТВ2024-3-74.
- Pikas OB, Semeniuk MA. [Efficiency of Treatment of Tuberculosis Patients: Realities, Problems and Perspectives (Review)]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2024;3:74-80. <http://doi.org/10.30978/ТВ2024-3-74>. Ukrainian.



O.M. Raznatovska¹, V.I. Petrenko², O.S. Shalmin¹,
S.B. Noreiko², R.M. Yasinskyi¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Significance of Juvenile Idiopathic Arthritis in Pediatric-Phthisiatric Practice (Review)

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group that includes all forms of childhood chronic arthritis (joint inflammation lasting more than 6 weeks) of unknown cause in children under 16 years of age. JIA is the most common rheumatic disease in childhood (with an annual incidence from 1.6 to 23.0 new cases per 100,000 adolescents) and is characterized by an often hidden onset and a chronic relapsing course after diagnosis. Tuberculosis plays a special role among opportunistic infectious diseases in JIA, because rheumatic diseases are associated with an increase in the overall risk of developing tuberculosis. Children's phthisiologists often deal with the differential diagnosis difficulty of tubercular lesions of the joints with JIA, and first of all, with oligoarthritis. Clinical symptoms in JIA can be very diverse, and some characteristics of arthritis, not necessarily significant in JIA diagnosis, may have multiple etiologies that need to be carefully differentiated. It was detected during review that JIA is of urgent importance in children's phthisiatric practice due to various reasons: oligoarthritis in JIA has similar clinical manifestations as in tuberculosis arthritis, which significantly complicates differential diagnosis and delays timely treatment of a correctly diagnosed disease; there is a high frequency of diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in JIA, which requires the appointment of preventive treatment to reduce the risk of LTBI progression to an active form of tuberculosis; patients with JIA receiving tumor necrosis factor blockers and/or methotrexate have a higher risk of tuberculosis activation, which is a serious problem in the treatment plan, and require constant monitoring for the possible development of tuberculosis. Therefore, in all pediatric patients with JIA, mandatory diagnostic screening (combination of tuberculin skin test methods with QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube, taking into account the high frequency of false-negative result of the tuberculin skin test due to immunosuppression caused by JIA) for timely detection of LTBI, and with a positive result of preventive antimycobacterial treatment, which will prevent the development of an active form of tuberculosis.

Therefore, all pediatric patients with JIA should undergo mandatory diagnostic screening (combination of tuberculin skin test methods with QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube, considering the high frequency of false-negative result of tuberculin skin test due to immunosuppression caused by JIA) for timely detection of LTBI. When there is a positive result of the screening tests, it is necessary to carry out prophylactic antimycobacterial treatment, which will prevent the development of an active form of tuberculosis.

Keywords

Juvenile idiopathic arthritis, latent tuberculosis infection, tuberculosis, review.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA; earlier, the term was used — juvenile rheumatoid arthritis (JRA), Still's disease, etc.) is a heterogeneous group that includes all forms of childhood chronic arthritis (joint inflammation lasting more than 6 weeks) of unknown cause in children under 16 years of age [1, 3, 22]. JIA is the most common rheumatic disease in childhood (with an annual incidence from 1.6 to

23.0 new cases per 100,000 adolescents) and is characterized by an often hidden onset and a chronic relapsing course after diagnosis [5, 8, 10, 18, 29]. Also, JIA can develop over several days to weeks, which makes it difficult to make a diagnosis at the time of detection, and the first thing to make a clinical diagnosis of JIA is to rule out arthritis of known etiology. Excessive delay in the early diag-

nosis of JIA, and as a result, untimely treatment, can lead to further damage to joints and other organs [22]. The progressive nature of JIA and the possibility of a chronic course with the development of disability indicate an urgent need for rapid and accurate diagnosis [18]. Tuberculosis plays a special role among opportunistic infectious diseases in JIA, because rheumatic diseases are associated with an increase in the overall risk of developing tuberculosis [16, 25, 26].

Objective — to review the literature about the significance of juvenile idiopathic arthritis in pediatric phthisiatric practice.

Materials and methods

The literature search was done using databases: Web of Science, Scopus, PubMed, MedLine, The Cochrane Library, Google Scholar. Search depth was 15 years (from 2008 to 2023).

Results and discussion

JIA is manifested by arthralgia, most often, which is primarily a manifestation of the general intoxication syndrome in infectious diseases, which causes objective difficulties in the differential diagnostic search [4]. Therefore, A.J. Garner et al. [18] recommend using the latest methods such as infrared thermal imaging, three-dimensional visualization, accelerometry and artificial neural networks for the timely diagnosis of JIA.

As is well known, the basis of JIA is the dysfunction of the immune system. Children with rheumatic diseases, including JIA, are at risk of infection with infectious diseases not only due to the use of immunomodulatory drugs, but also due to their immune dysfunction [5, 8, 13]. It was determined that infectious diseases (including tuberculosis) and their complications are the main cause of morbidity and mortality in patients with JIA [15]. Therefore, R.D. Castillo et al. [13] indicate that doctors should constantly be on the lookout for infectious diseases, as their timely diagnosis and treatment are important for further improvement of the treatment results of rheumatic diseases. A. Adrovic et al. [5] emphasize a multidisciplinary approach in the follow-up of patients with JIA, including a pediatric rheumatologist and an infectious disease specialist.

Tuberculosis is an infectious disease characterized by high morbidity and mortality among children and adolescents worldwide. Children's phthisiologists often deal with the differential diagnosis difficulty of tubercular lesions of the joints with JIA, and first of all, with oligoarthritis. Clinical symptoms in JIA can be very diverse, and some characteristic of arthritis, not necessarily significant in JIA diagnostic, may have multiple etiologies that need to be carefully differentiated [22].

If a child has arthritis of 1–4 joints during the first 6 months of the disease — oligoarticular JIA is diagnosed, it is characterized by some features of the articular syndrome, immunological changes and the further course of the disease, which transforms into various rheumatic diseases in adulthood [4]. O.A. Oshlyanska and O.M. Okhotnikova in their research found the following errors during the diagnosis of oligoarticular JIA: JIA diagnosis, when the duration of arthritis is more than 6 weeks without conducting an additional examination to exclude other causes of arthritis, including post-vaccination joint damage; recognition of arthralgias as active arthritis; recognition of arthralgias as active arthritis; not taking into account «referred pain»; lack of initial X-ray examination of the joints; hyperdiagnosis of synovitis according to ultrasound; partial serological examination; lack of repeated examinations when initially negative values of all indicators; making a diagnosis, based only on the number of affected joints at the time of examination without taking into account previously affected joints, features of anamnesis and localization; laboratory errors; insufficient use of magnetic resonance imaging (MRI) in monoarticular seronegative lesions to clarify the diagnosis; not taking into account the presence of concomitant acute or chronic pathology in a child with articular syndrome.

In juvenile idiopathic oligoarthritis the joints of the lower extremities (knee and ankle) are damaged and only one joint is damaged (monoarthritis) in 50–60 % of cases at the disease manifestation [1], which creates problems in differential diagnosis with other diseases, including tuberculous arthritis. So M.J. Al-Matar et al. [6] described 2 cases of tuberculous arthritis in young children with monoarthritis of the knee joint when the previous diagnosis in both cases was JIA with an oligoarthritic manifestation. The authors note that both cases had an atypical course of JIA with no response to intra-articular corticosteroids and the diagnosis of tuberculous arthritis was made only by synovial biopsy. Therefore, researchers emphasize the vigilance of physicians regarding isolated tuberculosis monoarthritis in the absence of changes in the lungs for timely differential diagnosis with JIA.

The clinical case described by C. Guillou-Debuisson et al. also testifies to the complexity of the differential diagnosis of tuberculosis of the joints with oligoarthritis (JIA) [19]. Initially, a 6-year-old child was hospitalized to the pediatric rheumatology department with signs of subacute arthritis of the right knee and JIA suspected. Then the articular symptoms were accompanied by a short-term increase in temperature and pain in the right thigh. The child was thoroughly examined during which

the following were found: cervical lymphadenitis, night sweats, primary pulmonary tuberculosis characteristics were diagnosed on the X-ray of the chest cavity. On the basis of a hyperergic tuberculin skin reaction (infiltrate of 20 mm) tuberculosis of the lungs, right hip and knee joints was diagnosed in the child. Antimycobacterial therapy had a positive effect. This clinical case demonstrates the relevance and importance of tuberculin skin test performing in the differential diagnosis between JIA and tuberculosis.

Management of patients with JIA requires the use of targeted therapy, including the use of tumor necrosis factor (TNF) blockers – anti-TNF therapy. TNF is an important pro-inflammatory cytokine involved in the pathogenesis of a number of inflammatory and autoimmune diseases, including JIA and tuberculosis. Management of a patient with JIA treated with anti-TNF therapy is a complex and long-term complex process that involves the cooperation of rheumatologists with doctors of related specialties, such as infectious disease specialists, phthisiologists, immunologists and dermatologists. The purpose of such interaction is quality control of treatment side effects as patients need regular screening for pathological conditions (tuberculosis, hepatitis B, infectious complications) [2]. At the same time, the failure of the immune mechanism can lead to the emergence of tuberculosis and the triggering mechanism can be the use of drugs with antibodies against TNF.

Therefore, patients with JIA who receive targeted therapy have a higher risk of tuberculosis, which requires diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) [7, 20, 28]. So J.B. Brunelli et al. [11] evaluated the effectiveness of LTBI screening and its primary prevention in 69 patients with JIA before the use of anti-TNF therapy (the average age of the patients was (17.4 ± 5.8) years with an average duration of JIA 5 years). Patients were screened for LTBI before initiation of anti-TNF therapy by tuberculin skin test, chest X-ray, and anamnesis of tuberculosis infection, they were followed up regularly every 2 months thereafter. The researchers found that only 3 patients (4.3 %) who underwent prophylactic treatment had a positive screening for LTBI and no one developed active tuberculosis during the study period. The authors concluded that screening for LTBI and primary prevention in patients with JIA before prescribing anti-TNF therapy is effective in a country with a high tuberculosis burden and the tuberculin skin test is the most sensitive parameter to identify these patients.

Contrary to previous authors, F. Gabriele et al. [17] indicate that QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) rather than tuberculin skin test is

a more effective and reliable diagnostic method for LTBI in children with rheumatic diseases before prescribing antirheumatic treatment. In addition, to achieve a successful diagnostic screening of LTBI in patients with JIA before prescribing anti-TNF therapy, it is recommended to use a combination of tuberculin skin test methods with QFT-GIT, since the latter method allows to prevent a false-negative result of tuberculin skin test due to immunosuppression caused by JIA [9, 12, 23, 24].

It was found that the use of anti-TNF therapy despite screening for LTBI before antirheumatic therapy is associated with an increased risk of tuberculosis activation [23]. At the same time the frequency of tuberculosis that occurred in a patient with JIA after a year of anti-TNF therapy taking is higher than that of tuberculosis that occurred in the first year of this therapy using [27]. Also Y.C. Hsin et al. [21] found that children with JIA compared to children without JIA who were treated with methotrexate without anti-TNF therapy had a significantly higher rate of tuberculosis infection than children who received anti-TNF therapy. Children with JIA who either received anti-TNF therapy or never used methotrexate and anti-TNF therapy had rates of tuberculosis infection comparable to those in children without JIA.

Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, professor V.M. Kovalenko recommends that LBTI diagnostics as a priority should be offered in the following patients who will be prescribed immunosuppressive treatment [2]: persons who have recently been in contact with a tuberculosis patient; persons born in, living in, or frequently traveling to countries with a high prevalence of tuberculosis; employees of closed organizations (prisons, etc.); persons with LTBI who are being treated with immunosuppressive drugs; persons abusing alcohol or other toxic substances; patients with X-ray signs of tuberculosis; immunocompromised persons; patients with pathologies that increase the risk of tuberculosis developing.

Therefore, the possibility of tuberculosis infection in countries with a high epidemic risk for tuberculosis should always be considered in patients with JIA, receiving targeted therapy, even after LTBI prophylaxis with isoniazid [14].

Conclusions

JIA is of urgent importance in children's phthisiatric practice due to various reasons:

- oligoarthritis in JIA has similar clinical manifestations as in tuberculosis arthritis, which significantly complicates differential diagnosis and delays timely treatment of a correctly diagnosed disease;

- there is a high frequency of diagnosis of LTBI in JIA, which requires the appointment of preventive treatment to reduce the risk of LTBI progression to an active form of tuberculosis;
- patients with JIA receiving tumor necrosis factor blockers and/or methotrexate have a higher risk of tuberculosis activation, which is a serious problem in the treatment plan, and require constant monitoring for the possible development of tuberculosis. Therefore, in all pediatric patients with JIA, mandatory diagnostic screening (combination of

tuberculin skin test methods with QFT-GIT, taking into account the high frequency of false-negative results of the tuberculin skin test due to immunosuppression caused by JIA) for timely detection of LTBI, and with a positive result of preventive antimycobacterial treatment, which will prevent the development of an active form of tuberculosis. At the same time, detection of LTBI or active tuberculosis in children with JIA requires multidisciplinary case management including a pediatric rheumatologist and a pediatric phthisiatrician.

No conflict of interests.

Authors participation: research concept and design – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; collection of material – S.B. Noreiko, R.M. Yasynskyi; data analysis – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; writing the text and statistical data processing – O.M. Raznatovska, S.B. Noreiko, R.M. Yasynskyi; editing of the text – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko.

References

1. Бойко ЯЄ. Ювенільний ідіопатичний артрит. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008;3. <https://kia.com.ua/ua/archive/2008/3%2814%29/article-175/yuvenilniy-idiopaticnyi-artrit>.
2. Неочевидні питання імунобіологічної терапії при ревматичних хворобах. Здоров'я України. 2019;6:17.
3. Опшлянська ОА, Меланчук НА. Особливості сучасного перебігу ювенільних артритів у дітей. *Perinatologiya and pediatriya*. 2019;1):42-51. doi: 10.15574/PP.2019.77.42.
4. Опшлянська ОА, Охотнікова ОМ. Помилки менеджменту ювенільних артритів. *Дитячий лікар*. 2019;2:5-19.
5. Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol*. 2020;36(1):146-57. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2021.7953.
6. Al-Matar MJ, Cabral DA, Petty RE. Isolated tuberculous monoarthritis mimicking oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(1):204-6. PMID: 11196526.
7. Atikan BY, Cavusoğlu C, Dortkardesler M, Sozeri B. Assessment of tuberculosis infection during treatment with biologic agents in a BCG-vaccinated pediatric population. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):427-31. doi: 10.1007/s10067-014-2842-5.
8. Bansal N, Pasricha C, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103337. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103337.
9. Bayram N, Altuğ Gücenmez Ö, Makay B, et al. Risk of tuberculosis in children with rheumatologic diseases treated with biological agents: A cross-sectional cohort study. *Arch Rheumatol*. 2023;38(4):549-55. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9900.
10. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust Fam Physician*. 2010;39(9):630-6. PMID: 20877765.
11. Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, et al. [Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(5):392-6. doi: 10.1016/j.rbre.2016.11.004. English, Portuguese.
12. Camlar SA, Makay B, Appak O, et al. Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1189-93. doi: 10.1007/s10067-011-1724-3.
13. Castillo RD, De la Pena W, Marzan KA. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):322. doi: 10.1007/s11926-013-0322-6.
14. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context*. 2020;9:212598. doi: 10.7573/dic.212598.
15. Clemente D, Cuadros EN, Lovillo MC, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 3: precautions in situations of surgery, fever, and opportunistic infections. *Eur J Pediatr*. 2023. doi: 10.1007/s00431-023-05295-4.
16. Dayal R, Agarwal D. Fever in children and fever of unknown origin. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):38-43. doi: 10.1007/s12098-015-1724-4.
17. Gabriele F, Trachana M, Simitsopoulou M, et al. Performance of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay in children receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *World J Pediatr*. 2017;13(5):472-8. doi: 10.1007/s12519-017-0050-5.
18. Garner AJ, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. Juvenile idiopathic arthritis: a review of novel diagnostic and monitoring technologies. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1683. doi: 10.3390/healthcare9121683.
19. Guillou-Debuisson C, Salanne S, et al. Oligo-arthritis tuberculeuse: un diagnostic différentiel de l'arthrite juvénile idiopathique [Osteoarticular tuberculosis: a differential diagnosis of idiopathic juvenile arthritis]. *Arch Pediatr*. 2010;17(11):1553-8. doi: 10.1016/j.arcped.2010.08.013. French.
20. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(11):66. doi: 10.1007/s11926-015-0542-z.
21. Hsin YC, Zhuang LZ, Yeh KW, Chang CW, Horng JT, Huang JL. Risk of tuberculosis in children with juvenile idiopathic arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128768. doi: 10.1371/journal.pone.0128768.
22. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):931-5. doi: 10.3345/kjp.2010.53.11.931.
23. Lima LM, Fonseca AR, Sant'Anna CC, Parente AAI, Aurilio RB, Sant'Anna MF. Tuberculosis among children and adolescents with rheumatic diseases – case series. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):136. doi: 10.1186/s12969-023-00918-4.
24. Malaviya AN, Aggarwal VK, Rawat R, et al. Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: The importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(8):1563-71. doi: 10.1111/1756-185X.13261.
25. Nisar MK, Rafiq A, Östör AJ. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. *Clin Rheumatol*. 2015;34(12):2141-5. doi: 10.1007/s10067-015-3099-3.

26. Piotto D, Nicacio A, Neto A, et al. Spotlight on latent tuberculosis infection screening for juvenile idiopathic arthritis in two countries, comparing high and low risk patients. *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):20. doi: 10.1186/s42358-022-00251-6.
27. Soare A, Gheorghiu AM, Aramă V, et al. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baseline tuberculosis screening protocol. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2391-7. doi: 10.1007/s10067-017-3916-y.
28. Song YJ, Cho SK, Kim H, et al. Risk of tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving targeted therapy: a prospective single center cohort study. *J Korean Med Sci*. 2021;36(10):e70. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e70.
29. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8.

О.М. Разнатовська¹, В.І. Петренко², О.С. Шальмін¹, С.Б. Норейко², Р.М. Ясінський¹

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

Значущість ювенільного ідіопатичного артриту в дитячій фтизіатричній практиці (огляд літератури)

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – це гетерогенна група, що об'єднує всі форми хронічно-го артрити (запалення суглобів, що триває понад 6 тиж) невідомої етіології в дітей віком до 16 років. Ювенільний ідіопатичний артрит є найпоширенішим ревматичним захворюванням у дитячому віці (від 1,6 до 23,0 нових випадків на 100 тис. підлітків щорічно) та характеризується часто прихованим початком і хронічним рецидивним перебігом після встановлення діагнозу. З опортуністичних інфекційних захворювань при ЮІА на особливу увагу заслуговує туберкульоз, оскільки ревматичні захворювання пов'язані з підвищенням загального ризику розвитку туберкульозу. Дитячі фтизіатри нерідко мають справу зі складністю диференційної діагностики туберкульозного ураження суглобів та ЮІА, особливо олігоартриту. Клінічні симптоми при ЮІА можуть бути дуже різноманітними, а деякі, характерні для артрити, не обов'язково діагностичні для ЮІА, можуть мати множинну етіологію, яку необхідно ретельно диференціювати. Установлено, що ЮІА має актуальне значення в дитячій фтизіатричній практиці, оскільки клінічні вияви олігоартриту при ЮІА подібні до таких при туберкульозному артриті, що значно ускладнює диференційну діагностику та призводить до затримки з призначенням лікування, при ЮІА висока частота діагностики латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ), що потребує призначення профілактичного лікування для зниження ризику прогресування ЛБТІ та розвитку активної форми туберкульозу. Пацієнти з ЮІА, які отримують блокатори фактора некрозу пухлин та/або метотрексат, мають вищий ризик активації туберкульозу, що є проблемою при виборі лікування та потребує постійного нагляду щодо можливого розвитку туберкульозу.

Тому в усіх педіатричних пацієнтів з ЮІА слід проводити обов'язковий діагностичний скринінг (комбінація методів туберкулінової шкірної проби з QuantiFERON®-TB Gold In-Tube через високу частоту хибнонегативного результату на туберкулінову шкірну пробу внаслідок імуносупресії, спричиненої ЮІА) на своєчасне виявлення ЛТБІ, а в разі позитивного результату – профілактичне антимікобактеріальне лікування, що дасть змогу запобігти розвитку активної форми туберкульозу. Виявлення ЛТБІ чи активного туберкульозу в дітей з ЮІА потребує мультидисциплінарного ведення випадку із залученням ревматолога та дитячого фтизіатра.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, латентна туберкульозна інфекція, туберкульоз, ОГЛЯД.

Контактна інформація / Corresponding author

Разнатовська Олена Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії і пульмонології
<https://orcid.org/0000-0003-2252-9063>
 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26
 E-mail: raxnatovskaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 24.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 18.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Noreiko SB, Yasinskyi RM. Significance of Juvenile Idiopathic Arthritis in Pediatric-Phthisiatric Practice (Review). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;3:81-85. doi: 10.30978/TB2024-3-81.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Noreiko SB, Yasinskyi RM. Significance of Juvenile Idiopathic Arthritis in Pediatric-Phthisiatric Practice (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;3:81-85. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-81>.



Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа

Донецький національний медичний університет, Лиман

Сучасні концепції значення прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19, на тлі метаболічних розладів (огляд літератури)

Мета роботи — проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо сучасних концепцій значення прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19, на тлі метаболічних розладів.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Використано бази даних Google Scholar та PubMed. Пошук проведено за ключовими словами «прозапальні цитокіни», «COVID-19», «пневмонія», «інсулінорезистентність», «цукровий діабет 2 типу», «метаболічні розлади».

Результати та обговорення. Цукровий діабет та гіперглікемія є одними з основних супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19, що призводить до несприятливих результатів. Діабет — це хронічне захворювання, від якого страждають мільйони людей у світі. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2030 р. він стане однією з провідних причин неінфекційної смертності. Гіперглікемія при COVID-19 незалежно від інсулінорезистентності або діабету в анамнезі є провідником несприятливого прогнозу. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищений рівень запалення, пов'язаний з ожирінням та резистентністю до інсуліну, а також супутні захворювання (гіпертонія, ожиріння, серцево-судинні захворювання та дисліпідемія). Хронічне запалення з підсиленою запальною реакцією на інфекцію і вірусним навантаженням, що збільшується, призводить до потужної системної імунної відповіді — «цитокінового шторму», яка тісно пов'язана зі збільшенням тяжкості COVID-19. З'являється дедалі більше доказів того, що дихальна недостатність, спричинена COVID-19, може бути зумовлена дефектною імунною відповіддю, що характеризується швидкою проліферацією та гіперактивацією Т-клітин, макрофагів, природних клітин-кілерів і гіперпродукцією хімічних медіаторів, зокрема прозапальних цитокінів, що призводить до підвищеної проникності судин та поліорганної недостатності.

Висновки. На нашу думку, COVID-19 спричиняє поліорганне дистресове захворювання, створюючи дисбаланс між клітинною та цитокіновою імунною системою, що призводить до гіперзапального цитокінового шторму, який впливає на системний гомеостаз. Наявність COVID-19 у хворих на цукровий діабет, у яких вже є порушення імунітету, погіршує їхній загальний стан.

Ключові слова

Прозапальні цитокіни, COVID-19, пневмонія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, метаболічні розлади.

Пандемія коронавірусної інфекції, яка розпочалася в грудні 2019 року в Китаї, на початку 2020 року була оголошена ВООЗ надзвичайною ситуацією міжнародного значення у сфері охоро-

ни здоров'я. Загальний рівень смертності від коронавірусної хвороби (COVID-1) є досить низьким і становить 1,4–2,3 % [1, 27, 41], але визначено кілька груп пацієнтів із високим ризи-

ком розвитку тяжкої форми захворювання, що пов'язано з великою смертністю. Припускають, що серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, хронічні респіраторні захворювання, метаболічний синдром і цукровий діабет (ЦД) відіграють важливу роль у розвитку тяжкої форми захворювання з низкою ускладнень [9, 25, 43, 44].

За даними Глобального звіту ВООЗ про діабет [30], у світі 422 млн дорослих мали ЦД у 2014 р., тоді як у 1980 р. — 108 млн. За оцінками IDF (International Diabetes Federation, Міжнародна діабетична федерація), у 2019 р. близько 463 млн дорослих (віком від 20 до 79 років) мали ЦД, а до 2045 р. їхня кількість зросте до близько 700 млн [13]. Є докази того, що ЦД є одним із провідних чинників ризику для COVID-19 [9, 43, 44], але не вистачає наукових даних, які б дали змогу краще зрозуміти фізіологічні процеси, залучені у взаємозв'язок між ЦД і COVID-19.

Отримано нові дані щодо особливості патогенезу захворювання й імунних механізмів захисту, що дало змогу розробити нові напрями патогенетичного лікування COVID-19. Проте остаточно не з'ясовано механізми дії прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів.

Мета роботи — проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо сучасних концепцій розуміння прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів.

Матеріали та методи

У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Використано бази даних Google Scholar та PubMed. Пошук проведено за ключовими словами «прозапальні цитокіни», «COVID-19», «пневмонія», «інсулінорезистентність», «цукровий діабет 2 типу», «метаболічні розлади».

Результати та обговорення

Добре відомий зв'язок вірусних інфекцій із метаболічними порушеннями переглянуто після появи COVID-19, спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2) [12, 34]. Спектр клінічних виявів COVID-19 варіює від безсимптомних випадків до тяжких поліорганних дисфункцій. Серед чинників ризику несприятливих наслідків після зараження SARS-CoV-2 важливу роль відіграють інсулінорезистентність (ІР) та ЦД 2 типу [12, 39]. Цукровий діабет 2 типу — це нейроендокринне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією та супроводжується судинними ускладненнями внаслідок ендотеліальної дис-

функції. Крім того, пацієнт із ЦД 2 типу має підвищену сприйнятливість до респіраторних інфекцій, особливо до пневмонії. Відомо, що інфекція COVID-19 може спричинити пряме ушкодження підшлункової залози, що в поєднанні з ІР може погіршити гіперглікемію в осіб із діабетом або спричинити гіперглікемію та діабет [3, 22].

Запропоновано кілька гіпотез для розуміння патофізіологічного механізму, що лежить в основі виникнення гіперглікемії та вперше виявленого ЦД у пацієнтів із COVID-19. Вірус SARS-CoV-2 використовує ACE2 (angiotensin converting enzyme 2, ангіотензин-перетворювальний фермент-2) як рецептор для проникнення в клітини людини. Він має шипоподібні глікопротеїни на поверхні, які зв'язуються через рецепторзв'язувальний домен із рецепторами ACE2 на клітинах людини [11, 23, 35]. Порушення глікемічного гомеостазу з дисфункцією β -клітин підшлункової залози спричинює зниження рівня ACE2, що збільшить вміст Ang-II (Angiotensin-II, ангіотензин II) у сироватці крові та кількість рецепторів Ang-II у β -, а також підсилить активацію ренін-ангіотензинової системи, збільшуючи окисний стрес у β -клітинах [8]. ACE2 через передачу сигналів рецептора ACE2 типу 1A (AT1R) дає потужну респіраторну відповідь. Підвищення регуляції AT1R через ACE2 спричиняє запалення за участі як імунних клітин, так і клітин, представлених у тканинах. Це призводить до підвищення проникності судин, що пов'язано з продукцією активних форм кисню, цитокінів і хемокінів, зокрема простагландинів, VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин), NF κ B (NF- κ B Nuclear factor kappa B, ядерний фактор- κ B), ФНП- α (фактор некрозу пухлини- α), інтерлейкінів (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та IFN- γ (interferon γ , інтерферон γ). Вихідні концентрації в плазмі ІЛ-1 β , ІЛ-1RA, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-10, IFN- γ , ФНП- α , інтерферон- γ -індукованого білка-10 (IP10), моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP1), запального білка макрофагів-1 α (MIP1A), MIP1B і VEGF були вищими у пацієнтів із COVID-19 порівняно зі здоровими особами [14, 43].

Крім того, рекрутація імунних клітин [26] і надекспресія TLR4 (TLR Toll-like receptor, Толл-подібний рецептор), TLR2, CD40⁺ і матриксною металопротеїнази-9 (MMP9) провокують гіперзапальний стан [16], що призводить до цитокинового шторму. При COVID-19 цитокиновий шторм починається в результаті проникнення вірусу в пневмоцити та ендотелій судин легень, внаслідок чого стимулюються клітини імунної системи, що призводить до син-

тезу великої кількості прозапальних цитокінів, які переважно опосередковують та підсилюють запалення в тканині легень. Таким чином, COVID-19 можна класифікувати як запальне захворювання по своїй природі. Метаболічний синдром і ЦД 2 типу також пов'язані із запальною дисрегуляцією та становлять собою хронічні запальні стани. Вважають, що запалення зумовлене переважно накопиченням, гіпертрофією та розривом адипоцитів і запаленням вісцеральної жирової тканини. Слід ураховувати, що кінцевим продуктом майже всіх зазначених шляхів є гіперактивність запального стану [4, 24, 28, 37, 40]. Запалення підсилює окисний стрес, який може пошкодити білки, ліпіди та ДНК як системно, так і локально в печінці та м'язах, тобто в органах, що регулюють вироблення та метаболізм глюкози, збільшуючи резистентність до інсуліну. Запалення може спричинити резистентність до інсуліну й дисфункцію β -клітин за допомогою різних механізмів, які опосередковані медіаторами запалення, такими як ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , INF- γ і MCP-1. Прозапальні цитокіни блокують сигнальні рецептори інсуліну в β -клітинах [26]. ІЛ-1 β , як головний прозапальний медіатор, зв'язується з IRS-1 (insulin receptor protein, рецепторний білок інсуліну) за допомогою ERK-залежних (extracellular regulated kinases, позаклітинні регульовані кінази) і ERK-незалежних механізмів на посттранскрипційному рівні, що призводить до ІР [15].

Механізми, що беруть участь у патогенезі ІР, опосередкованої ІЛ-6, універсальні. До них належать передозування неокисного метаболізму глюкози [19], збільшення вмісту ліпопротеїнів ліпази, що підвищує рівень тригліцеридів [18], що активує SOCS (The suppressor of cytokine signaling, супресор цитокінового сигналу) [10], це протидіє дії інсуліну [36].

Хронічна гіперглікемія пригнічує ACE2, який у нормі має протизапальну дію, спричиняє надлишкову секрецію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 і ФНП- α , і стимулює ренін-ангіотензинову систему (РАС), що призводить до ІР. Остання характеризується підвищеним вивільненням глюкози печінкою, зниженням утилізації глюкози м'язами та підсиленням ліполізу. У цьому стані знижується реакція на інсулін [7, 31, 33].

Гостре запалення характеризується відносним дефіцитом інсуліну, підсиленням ліполізу та підвищенням рівня вільних жирних кислот [6], які спричиняють стресову гіперглікемію через цитокіновий шторм. Останній характеризується вищим рівнем запальних маркерів, таких як С-РБ (С-реактивний білок), більшою швидкістю осідання еритроцитів та кількістю лейкоцитів [21].

При ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня окремих цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-8), які призводять до виникнення інфекції. Порівняно з пацієнтами з COVID-19 без ЦД, госпіталізованими у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), у пацієнтів з COVID-19 та ЦД зафіксовано значно вищі рівні С-РБ, прокальцитоніну, феритину та ІЛ-6 [32]. У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, запальні цитокіни, такі як IFN- γ та MCP-1, активують клітини Th1, які запускають специфічний імунітет. Однак ці пацієнти також експресують ІЛ-4 та ІЛ-10, які секретуються клітинами Th2 і відповідальні за пригнічення запальних реакцій. Крім того, клітини Th17 активуватимуться через різні цитокіни (ІЛ-1 β і ФНП- α), що беруть участь у цитокіновому штормі [42]. Виявлено різницю в цитокіновому профілі між інфікованими COVID-19 пацієнтами у ВІТ та підтвердженими випадками COVID-19 поза ВІТ, що переконливо вказує на зв'язок між цитокіновим штормом і тяжкістю захворювання. Крім того, цитокіновий шторм неминуче призведе до поліорганної дисфункції через гіперзапалення, яке фактично спостерігається у більшості критичних випадків COVID-19 у світі [5]. Підвищений рівень ІЛ-17, який пов'язаний із запаленням у жировій тканині, виявлено також у пацієнтів із ЦД 2 типу. Цитокін ІЛ-17 регулює експресію ФНП- α та NF- κ B, що може призвести до підвищеної експресії прозапальних цитокінів і хронічних запальних реакцій на системному рівні. Це відіграє важливу роль у розвитку резистентності до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу. Доведено прямий молекулярний зв'язок, що доказує роль запальних цитокінів в індукованій резистентності до інсуліну в периферичних тканинах [2].

Установлено, що ФНП- α фосфорилує серин 307 в IRS-1 та індукує ІР через активацію NF- κ B і Jun NH2-термінальної кінази (JNK) [29]. Продукція MCP-1, яка спричиняє збільшення проліферації макрофагів у жировій тканині [17], у поєднанні з підвищеною продукцією С-С рецептора хемокіну 5 (CCR5) [20] може призвести до ІР. Окисний стрес, спричинений запаленням, надмірно активує сигнальні шляхи стресу, такі як JNK і NF- κ B [29], і зумовлює секрецію ФНП- α і ІЛ-6 — стан, який приводить до підвищення рівня глюкози в периферичних тканинах.

Таким чином, запалення може бути причиною порушення регуляції обміну глюкози та гіперглікемії, що виникають під час COVID-19. Дисбаланс інших потужних цитокінів, які модулюють слабке хронічне запалення в жировій тканині, може призвести до ІР на тлі інфікування SARS-CoV-2.

Висновки

На нашу думку, COVID-19 спричиняє поліорганне дистресове захворювання, створюючи дисбаланс між клітинною та цитокиновою імунною системою, що призводить до гіперзапального цитокинового шторму, який впливає на системний гомеостаз. Наявність COVID-19 у хворих на цук-

ровий діабет, у яких вже є порушення дисбалансу імунітету, погіршує їхній загальний стан. Крім того, β -клітини сприйнятливі до окисного стресу, відчувають підсилення запалення та виснаження рецепторів ACE-2 під час COVID-19, що, можливо, негативно впливає на функцію та виживання β -клітин, збільшуючи тяжкість захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова; збір матеріалу — А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа; редагування тексту — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова.

Список літератури

1. Тодоріко ЛД. Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:76-86. doi: 10.30978/TB2021-1-76.
2. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-92. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
3. Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):451-63. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6.
4. Böni-Schnetzler M, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2019;41:501-13. doi: 10.1007/s00281-019-00745-4.
5. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:269. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
7. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? the common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816-23. doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
8. Chhabra KH, Xia H, Pedersen KB, Speth RC, Lazartigues E. Pancreatic angiotensin-converting enzyme 2 improves glycemia in angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304:E874-E884. doi: 10.1152/ajpendo.00490.2012.
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
10. Hilton D, Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D, Van Obberghen E. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem*. 2000;275:15985-91. doi: 10.1074/jbc.275.21.15985.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
12. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-33. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
13. IDF: Atlas 9th edition and other resources n.d. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
14. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications. *Inflammation*. 2021;44:13-34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.
15. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148:241-51. doi: 10.1210/en.2006-0692.
16. Ji Y, Liu J, Wang Z, Liu N. Angiotensin II induces inflammatory response partly via toll-like receptor 4-dependent signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. 2009;23:265-76. doi: 10.1159/000218173.
17. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Investig*. 2006;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498.
18. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-E751. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
19. Kirwan JP, Jing M. Modulation of insulin signaling in human skeletal muscle in response to exercise. *Exer Sport Sci Rev*. 2002;30:85-90. doi: 10.1097/00003677-200204000-00008.
20. Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, et al. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. *Diabetes*. 2012;61(7):1680-90. doi: 10.2337/db11-1506.
21. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-906. doi: 10.1111/dom.14099.
22. Lima-Martinez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marin V, Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-June; 33(3): 151–157. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
23. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229): 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
25. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab*. 2020;2020. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
26. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Investig*. 1999;104:1693-701. doi: 10.1172/JCI7451.
27. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
28. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and over-activation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine

- «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*, 2020;34(7):1726-9. doi: 10.1038/s41375-020-0887-9.
29. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23:1-18. doi: 10.1186/s12929-016-0303-y.
 30. Roglic G, Organization WH. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
 31. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
 32. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):265-71. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008.
 33. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015;14:121. doi: 10.1186/s12944-015-0123-1.
 34. Sun J, He W-T, Wang L, et al. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26:483-95. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
 35. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*. 2004;53(4):989-97. doi: 10.2337/diabetes.53.4.989.
 36. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14:222-31. doi: 10.2119/2007-00119.Tilg.
 37. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14:50-9. doi: 10.15420/ocr.2018.33.1.
 38. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92:568-76. doi: 10.1002/jmv.25748.
 39. Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
 40. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):368-70. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
 41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020;323:1239e42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 42. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the «Cytokine Storm» in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
 43. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428e30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

R.B. Aliiev, A.S. Shapovalova, S.I. Abuwatfa
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Contemporary Concepts of the Role of Pro-inflammatory Cytokines in COVID-19-Induced Pneumonia in the Context of Metabolic Disorders (Review)

Objective – to analyse and summarise literary sources regarding contemporary concepts of the significance of pro-inflammatory cytokines in pneumonia caused by COVID-19 amidst metabolic disorders.

Materials and methods. An analytical and bibliosemantic approach was utilised in the study. Google Scholar and PubMed databases were employed for the search using keywords such as «pro-inflammatory cytokines», «COVID-19», «pneumonia», «insulin resistance», «type 2 diabetes mellitus» and «metabolic disorders».

Results and discussion. Diabetes mellitus and hyperglycemia are among the major comorbidities in patients with COVID-19, leading to unfavorable outcomes. Diabetes is a chronic condition affecting millions worldwide. By 2030, it is projected to become a leading cause of non-communicable mortality. Hyperglycemia in COVID-19, irrespective of insulin resistance or a history of diabetes, heralds an unfavorable prognosis. Patients with type 2 diabetes mellitus exhibit elevated inflammation levels associated with obesity, insulin resistance and comorbidities such as hypertension, obesity, cardiovascular diseases and dyslipidemia. Chronic inflammation with enhanced inflammatory response to infection and viral load escalation leads to a potent systemic immune response – the «cytokine storm», closely associated with increased severity of COVID-19. There is increasing evidence that COVID-19-induced respiratory failure may be attributed to defective immune response characterised by rapid proliferation and hyperactivation

of T cells, macrophages, natural killer cells and hyperproduction of chemical mediators, including pro-inflammatory cytokines, leading to increased vascular permeability and multiorgan failure.

Conclusions. In our view, COVID-19 induces polyorgan distress, creating an imbalance between cellular and cytokine immune systems, resulting in hyperinflammatory cytokine storm affecting systemic homeostasis. The presence of COVID-19 in patients with diabetes mellitus, who already have immune dysregulation, exacerbates their overall condition.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, COVID-19, pneumonia, insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic disorders.

Контактна інформація / Corresponding author

Алієв Руфат Бахтіяр огли, асист. кафедри внутрішньої медицини № 1, PhD
<https://orcid.org/0000-0003-4350-0286>
E-mail: rufat.aliev.86@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 21.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.05.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Алієв РБ, Шаповалова АС, Абуватфа СІ. Сучасні концепції розуміння прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:86-91. doi: 10.30978/TB2024-3-86.
- Aliiev RB, Sharovalova AS, Abuwatfa SI. [Contemporary Concepts of the Role of Pro-inflammatory Cytokines in COVID-19-Induced Pneumonia in the Context of Metabolic Disorders (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:86-91. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-86>. Ukrainian.



О.В. Мозирська, О.В. Ємець

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасні підходи до діагностики харчової алергії в дітей: оральні провокаційні проби (огляд літератури)

Діагноз харчової алергії значною мірою впливає на життя пацієнтів та їхніх родин, обмежуючи харчування й соціальну активність. Неправильний діагноз може призвести до тяжких алергійних реакцій, тому точність діагностики має надзвичайно важливе значення. Харчову алергію, опосередковану імуноглобуліном Е (IgE), діагностують за допомогою шкірних тестів або рівня специфічного IgE в сироватці крові. Однак для більшості алергенів єдиним надійним способом підтвердження діагнозу залишається оральна провокаційна проба (ОПП).

Мета роботи — висвітлити важливість оральних провокаційних проб у діагностиці харчової алергії та їхню актуальність для лікування харчової алергії.

Матеріали та методи. Проведено пошук інформації щодо ОПП у наукометричних базах даних Web of Science, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed за такими ключовими словами: «харчова алергія», «оральна провокаційна проба», «діти». Після опрацювання публікацій для огляду обрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту та були опубліковані у 2017–2024 рр.

Результати та обговорення. Оральна провокаційна проба дає змогу визначити чутливість до алергену та тяжкість реакцій, що є корисним для визначення тактики лікування. Вона також має терапевтичну цінність, допомагаючи зменшити тривогу, пов'язану з харчовою алергією, та підвищити якість життя. Психологічні аспекти відіграють важливу роль у харчовій алергії, оскільки страх перед серйозними реакціями часто перевищує реальні ризики.

Одним із обмежень ОПП є потреба в значних ресурсах і спеціалізованих знаннях, доступних лише в спеціалізованих медичних центрах. Це призводить до тривалого очікування та затримки з уведенням їжі, що може збільшити ризик розвитку алергії. Крім того, ОПП часто проводять у контрольованих умовах, що не завжди відображує реальні випадкові впливи алергенів.

Результати ОПП можуть бути хибнопозитивними, хибнонегативними та непереконливими. Проби є трудомісткими та можуть впливати на відвідування школи або роботи пацієнтом і доглядачем. Важливо стандартизувати дози для кожного продукту відповідно до розміру порцій та віку пацієнтів.

Висновки. Частота харчової алергії зростає в світі та зокрема в Україні, тому є велика потреба в опануванні техніки провокаційної проби лікарями-алергологами та впровадженні в загальну алергологічну практику ОПП для встановлення харчової алергії в дітей.

Ключові слова

Харчова алергія, оральна провокаційна проба, діти.

Харчова алергія є серйозною проблемою при наданні медичної допомоги дітям. Поширеність цієї патології різна та залежить від досліджуваної популяції, її віку, харчових звичок,

етнічних особливостей і рівня економічного розвитку країни. Установлено, що харчова алергія найчастіше трапляється в дітей молодшого віку (6–8 %), її поширеність дещо нижча серед

підлітків (3–4 %) та дорослих (1–3 %). Найчастішою віковою причиною сенсibilізації або харчової алергії є харчові алергени (трофоалергени) [22, 29].

З'являється дедалі більше свідчень того, що вплив довкілля на харчові антигени, що містяться у домашньому пилу, непероральним шляхом спричинює харчову сенсibilізацію та алергію. Спільна дія допоміжних речовин, що містяться в домашньому пилу, таких як продукти мікробного походження та грибові алергени, також може призвести до розвитку алергійної сенсibilізації [26]. Основні харчові алергени наявні в більшості засобів із догляду за шкірою при atopічному дерматиті, що також може спричинити сенсibilізацію через шкіру [34].

Діагноз «харчова алергія» може суттєво вплинути на життя пацієнтів та їхніх родин через обмеження харчування й соціальної та сімейної активності. З іншого боку, неправильний діагноз може загрожувати потенційно тяжкою алергійною реакцією. Тому точний діагноз харчової алергії має надзвичайно важливе значення. Ретельний анамнез є запорукою точного діагнозу. У випадках з чіткою історією типових симптомів, опосередкованих імуноглобуліном E (IgE), після вживання певної їжі можна легко встановити діагноз.

Основною причиною діагностичних труднощів при харчовій алергії, зокрема в Україні, є відсутність єдиного універсального лабораторного тесту, що дає змогу виявити як IgE-опосередковані, так і не-IgE-опосередковані та змішані патогенетичні механізми реакцій, спричинених харчовими алергенами [2, 4, 22].

Діагноз «харчова алергія, опосередкована імуноглобуліном E (IgE)», потребує визначення сенсibilізації за допомогою шкірного тесту або вимірювання рівня специфічного IgE (sIgE) у сироватці крові. Тяжкість симптомів не корелює з рівнем специфічного IgE або розміром пухиря при шкірній пробі, тоді як ймовірність появи клінічних симптомів безпосередньо пов'язана з сенсibilізацією [13].

Нині поширеною тактикою в Україні щодо ведення пацієнта з підозрою на харчову алергію є рекомендація про повне вилучення з раціону підозрюваного продукту та продуктів, що можуть містити алерген як компонент. У ранньому віці дитини такі рекомендації ретельно виконуються батьками, але при досягненні дитиною віку, коли вона не перебуває під цілодобовим наглядом батьків (відвідування дитячого закладу, літнього табору, подорожі), невизначеність щодо наявності чи відсутності харчової алергії є великим психологічним тягарем для родини пацієнта.

Невизначеність щодо збереження чи відсутності алергії на певний продукт може призвести до випадкового споживання алергену та тяжкої реакції. Окрім того, суворі обмежувальні дієти, призначені через наявність сенсibilізації, яка може не мати клінічного значення, суттєво впливають на якість і повноцінність раціону та можуть спричинити розвиток дефіцитного стану. Також описано рідкісні випадки клінічної харчової алергії за відсутності сенсibilізації. Діти часто «переростають» харчову алергію в дитинстві, і моніторинг наявності чи відсутності реакцій на продукт має важливе значення протягом дитячого віку. Оскільки визначення сенсibilізації за шкірними тестами або лабораторними показниками не дає надійної інформації щодо клінічно релевантної сенсibilізації, золотим стандартом установлення діагнозу «харчова алергія» нині вважають оральну провокаційну пробу (ОПП) [15].

Мета роботи — висвітлити важливість оральних провокаційних проб у діагностиці харчової алергії та їхню актуальність для лікування харчової алергії.

Матеріали та методи

Проведено пошук інформації щодо ОПП у наукометричних базах даних Web of Science, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed за такими ключовими словами: «харчова алергія», «оральна провокаційна проба», «діти». Після опрацювання публікацій для огляду обрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту та були опубліковані у 2017–2024 рр.

Точні імунні механізми, за якими харчові алергії зникають, залишаються остаточно нез'ясованими. Дослідження показали, що алергія на деякі продукти (молоко та яйця) частіше зникає в дитячому віці порівняно з іншими віковими групами. Послідовне використання тестів протягом певного часу для прогнозування зникнення алергії виявилось корисним прогностичним чинником для майбутньої толерантності. M. Kim та співавт. виявили, що рівні sIgE до яйця та молока під час першої реакції були значущим прогностичним чинником щодо пероральної толерантності до цих алергенів [23].

Для дітей, у яких підтверджена IgE-опосередкована алергія, оцінка толерантності часто передбачає підтвердження за допомогою ОПП. Необхідне повторне проведення ОПП, але вибір часу — коли, з яким інтервалом проводити повторне тестування пацієнта, важко стандартизувати з погляду менеджменту. У багатоцентровому дослідженні, в якому вивчали тяжкість і поріг реакції на арахіс під час ОПП, у підлітків втричі

частіше, ніж у молодших дітей, розвивалася анафілаксія. У цьому дослідженні виявлено невелику, але статистично значущу асоціацію між розміром шкірного тесту до арахісу й анафілаксією.

A.F. Santos та співавт. повідомили, що в дослідженні ОПП на арахіс у дітей, які мали тяжчі реакції, був вищим рівень sIgE до арахісу, зокрема до компонентів арахісу Ara h1 та Ara h2, порівняно з тими, у кого були легкі або помірні реакції [36]. Визначення пацієнтів із вищим ризиком тяжких реакцій може допомогти уникнути ОПП, що асоціюється з високим ризиком реакції. Тест активації базофілів залишається малодоступним для рутинного використання та може визначити тяжкі реакції в дітей з алергією на арахіс з точністю 97 % і чутливістю 100 %. Пацієнти з нижчим порогом реактивності під час ОПП мали вищу активацію базофілів на арахіс *in vitro*, що могло б бути корисним інструментом для визначення пацієнтів, у яких проведення ОПП збільшувало ризик реакції [36].

Діагностичні тести мають важливе значення при лікуванні харчових алергій.

По-перше, було б неправильно починати лікування пацієнта, який не має алергії. Тому клініцист має бути впевнений у діагнозі перед призначенням лікування. Хоча це може бути виправдано навіть за відсутності відповідного анамнезу або ОПП, наприклад, у пацієнта з діаметром пухиря шкірного тесту на арахіс 15 мм і рівнем Ara h2 понад 100 kUA/L. Для більшості пацієнтів лікування не слід розглядати без доказів клінічної реактивності.

По-друге, оскільки метою лікування на етапі оральної імунотерапії (ОІТ) та епікутанної імунотерапії є запобігання реакціям на малі випадкові впливи, важливо, щоб лікування пропонували лише пацієнтам з ризиком реакції на малі кількості алергену. Отже, якщо поріг реакції пацієнта на арахіс без лікування перевищує 500 або навіть 300 мг, немає підстав очікувати, що він отримає користь від лікування [30].

По-третє, ідеально було б проводити діагностичне тестування без повторних ОПП як засіб вимірювання відповіді на лікування. На відміну від ОІТ, коли ви знаєте, що пацієнт переносить щоденну дозу арахісу, це особливо важливо для епікутанної імунотерапії та інших методів лікування, які ще розробляються, коли без ОПП неможливо дізнатися, чи відповідає пацієнт на лікування. Це також важлива інформація для пацієнтів, які бажають перейти від лікування до дієтичної форми харчування для підтримки десенсибілізації, або для тих, хто хоче знати, чи потрібно їм продовжувати лікування.

У клінічних умовах ОПП використовують переважно як діагностичний інструмент для підтвердження або заперечення харчової алергії, коли клінічна історія та оцінка сенсibiliзації не можуть надати чіткої відповіді [26, 38]. Крім того, ОПП використовують для оцінки зникнення алергії, відміни діагнозу «харчова алергія» та/або повторного введення їжі в раціон. Однак ОПП також можуть надати додаткову фенотипову інформацію про алергію, таку як чутливість до алергену (тобто, чи потребує пацієнт відносно малої (висока чутливість) або великої (низька чутливість) кількості алергену для спричинення реакції, або тяжкість реакції (чи відчуває пацієнт незначні або помірні симптоми (низька тяжкість), або серйозніші та потенційно небезпечні для життя симптоми, що потребують більшого лікування (висока тяжкість)), що може бути корисним для подальшої тактики терапії [13]. Також проведення ОПП може надати певний досвід пацієнтові про перебіг алергійної реакції або її відсутність з метою зменшення тривоги, пов'язаної з харчовою алергією, та впевненості пацієнтів.

Подвійно сліпі плацебо-контрольовані харчові провокації (DBPCFC) проводять під час двох візитів (пацієнта піддають впливу плацебо під час одного візиту та впливу підозрюваного алергену під час іншого) досі вважаються еталонним діагностичним інструментом при харчовій алергії. Вони значно еволюціонували з 1950-х років, коли була вперше запропонована ця концепція [31]. Однак відкриті харчові випробування нині зазвичай використовують у клінічних умовах. Хоча ОПП мають найбільшу діагностичну цінність, їхня специфічність та чутливість не досягають 100 %. Часто ОПП можуть не відображувати реальні випадкові впливи та пов'язані ризики алергійних реакцій (анафілаксія, рідко – смерть).

У деяких випадках клінічної історії може бути досить для діагностики харчової алергії, опосередкованої IgE. Однак цілеспрямовані шкірні прик-тести (SPT) і специфічні IgE (sIgE), що ґрунтуються на клінічній історії для визначення ймовірності реакції у пацієнта, можна використовувати для підтвердження причинного алергену(ів) у неоднозначних випадках. Для поліпшення цього процесу корисно застосовувати 95 % порогові значення позитивного прогнозу (PPV) до sIgE та шкірні прик-тести для певних алергенів. Молекулярне алергокомпонентне дослідження також може бути корисним для визначення деяких алергенів, особливо арахісу та ліщини. Якщо комбінація клінічної історії, шкірні тести та sIgE та/або алергокомпонентне дослідження, зокрема порогові значення PPV, вказує на високу ймовірність реакції після тесту, то проведення ОПП

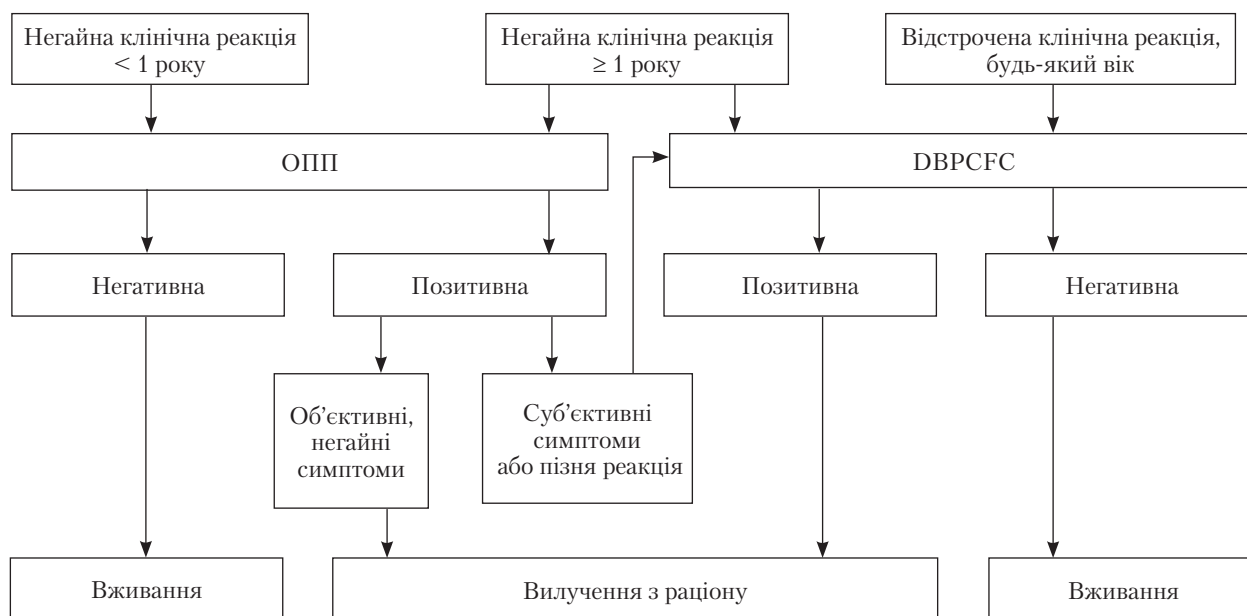


Рис. 1. Установлення діагнозу харчової алергії за допомогою оральних провокаційних проб

ОПП — оральна провокаційна проба; ДВРСФС — подвійно сліпі плацебо-контрольовані харчові провокації.

навряд чи рекомендовано для підтвердження діагнозу, оскільки ризик реакції буде високим і не змінить тактики ведення пацієнта з харчовою алергією. Пацієнту рекомендуватимуть уникати вживання алергену і призначать препарати для невідкладної медичної допомоги.

Для будь-якого ОПП існують загальні правила. Визначення ризиків та переваг є ключовим компонентом і впливає на рішення щодо проведення ОПП.

У клінічній практиці більшість ОПП історично мали низьку ймовірність спричинити алергійну реакцію через відбір пацієнтів, які не мають алергії або переросли алергію (наприклад, віддалена або незрозуміла історія реакції та низькі показники шкірного тесту або sIgE) [41]. Американське багатоцентрове опитування виявило, що лише в 14 % педіатричних пацієнтів ОПП є позитивними [5].

Міжнародне багатоцентрове опитування батьків 1634 дітей, яким проведено ОПП з арахісом у лікарні, показало, що в 32 % пацієнтів ОПП була позитивною. Кількість арахісу, необхідна для спричинення реакції, становила 20 мг (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 15–25), що відповідає 0,1 ядра арахісу, для 10 % пацієнтів [8].

Ймовірність позитивної ОПП вища у випадках, коли ОПП призначено для остаточного діагнозу в пацієнтів, які, ймовірно, мають харчову алергію (підтверджувальна ОПП), або для визначення рівня чутливості (або порог) у пацієнтів з відомою або ймовірною харчовою алергією. Згідно з протоколами ОІТ одного алергологічного центру в США, 73 % із 1445 пацієнтів відреагували на

≤ 500 мг харчового білка (еквівалентно приблизно 2,5 ядра арахісу), а 10 % — на < 1,52 мг білка (95 % ДІ — 0,89–2,15) [33], що відповідає приблизно 1/130 арахісу. Виявлення того, що підтверджувальні та порогові харчові провокації мають високу ймовірність спричинення алергійної реакції та спричинюють алергійні реакції при низьких дозах алергену, має важливе значення, оскільки ОПП пропонують у клінічній практиці для виявлення харчової алергії до початку її лікування.

Алгоритм встановлення діагнозу харчової алергії за допомогою оральних провокаційних проб представлено на рис. 1.

Переваги оральної провокаційної проби

Хоча для деяких алергенів, наприклад, арахісу, лабораторні діагностичні тести можуть з високим ступенем точності спрогнозувати ймовірність справжньої алергії, це поки що неможливо для більшості харчових алергенів, для яких альтернативні тести асоціюються з високим ступенем невизначеності, особливо за відсутності чіткої історії реакцій [16]. Тому для більшості алергенів ОПП залишаються єдиним надійним способом підтвердження або заперечення діагнозу.

Дизайн ОПП має чітко встановлену структуру, яка ґрунтується на міркуваннях щодо безпеки та діагностичній ясності. Проте практичні підходи вдосконалювали роками, для більшої зручності для пацієнтів та їхніх родин при збереженні безпечності та для розробки індивідуальних протоколів відповідно до мети проведення ОПП та ризику реакції під час ОПП з ураху-

ванням можливостей алергологічних центрів [31]. Це дасть змогу надати рекомендації щодо введення алергену в низьких дозах на основі індивідуальної відповіді пацієнта. Однак, незважаючи на ретельний відбір пацієнтів, загрозові для життя алергійні реакції залишаються непередбачуваними. Тому ОПП, проведені в лікарні, дають змогу швидко провести ефективне лікування тяжких реакцій.

У дослідженнях, окрім діагностичної ясності, ОПП надають уявлення про фенотипи реакцій — які саме прояви алергії можна очікувати в пацієнта при випадковому споживанні (шаблони симптомів, шаблони залучення органів, інтервали між впливом і симптомами, тяжкість симптомів та індивідуальні пороги реакції або чутливість до алергену). Існує хибне припущення, що дані, отримані під час проведення шкірних тестів (діаметр папули) або визначення sIgE, пропорційні чутливості або тяжкості реакції. Нині неможливо отримати інформацію про чутливість і тяжкість реакцій без ОПП. Крім того, чутливість та тяжкість не прямо пропорційно пов'язані, навпаки, тяжкість реакції може варіювати при будь-якому ступені чутливості до алергену. Більша характеристика відмінностей за фенотипом реакцій серед алергенів, а також у пацієнтів різного віку, за типами впливу та матрицями, в яких доставляється алерген, є важливою для поліпшення розуміння харчових алергій та обговорення з пацієнтами індивідуальних ризиків. Недавнє використання великих об'єднаних наборів даних продемонструвало певну здатність групувати пацієнтів за високою або низькою чутливістю до алергену, використовуючи шаблони сенсibilізації епітопів або тяжкість реакції [36].

Порогові значення можуть бути дуже корисними для діагностики харчової алергії, але вони мають багато обмежень. Ці тести самі по собі не є остаточними, часто пацієнти переносять їжу навіть при значно підвищених результатах шкірного тесту і sIgE. Важливо також урахувати, що діагностичні порогові значення значно відрізнялися в різних дослідженнях, імовірно, через відмінності за популяціями пацієнтів і поширеністю захворювань. Порогові значення шкірного тестування та sIgE можуть залежати від віку. Бракує інформації щодо дітей віком до 2 років.

Рівень позитивного результату не передбачає порог реакції або її тяжкості. У багатьох осіб результати припадають на діапазон між значеннями негативного прогнозу (NPV) і PPV, тому остаточний діагноз установити складно, і часто необхідно провести ОПП.

Психологічні аспекти й терапевтична роль оральної провокаційної проби

Харчова алергія створює значний психологічний тягар, частково пов'язаний зі страхом серйозних алергійних реакцій, хоча насправді загрозові для життя реакції є надзвичайно рідкісними [44]. Цей страх може значно вплинути на поведінку та взаємодію щодо їжі. Таким чином, окрім цінності як дослідницького інструменту, ОПП відіграють важливу терапевтичну роль. Наприклад, пацієнти з відомою харчовою алергією та значною тривогою щодо можливої реакції на невеликі дози алергену схильні до суворого уникання алергену, що надмірно обмежує повсякденне життя. У таких випадках ОПП надає впевненість у відсутності реакції або керування симптомами при випадковому споживанні [13]. Численні публікації демонструють, що досвід очікуваного, контрольованого впливу алергену в безпечних умовах може зменшити тривогу, пов'язану з харчовою алергією, і поліпшити якість життя, пов'язану з харчовою алергією, як у пацієнтів, так і в батьків дітей із алергією. Контрольоване та підтримуване самостійне введення автоінжектора адреналіну після реакції під час ОПП може зміцнити впевненість в ефективності самостійного лікування реакцій [12].

Обмеження оральної провокаційної проби

Процедура ОПП потребує значних ресурсів і спеціалізованих знань, які часто доступні лише спеціалізованим службам у лікарнях, зокрема наявності висококваліфікованої клінічної команди, яка пройшла підготовку з цієї процедури та лікування алергійних реакцій будь-якої тяжкості аж до загрозової для життя анафілаксії. Наскільки нам відомо, ОПП в Україні мало доступні, хоча потреба в них зростає.

Результати ОПП, проведених у лікарнях, не можуть повністю відповідати реальним випадковим впливам із кількох причин. По-перше, при ОПП дозу алергену збільшують поступово, що певною мірою обмежує його кількість, необхідну для спричинення симптомів. Однак випадкові впливи часто не мають дозових обмежень, що призводить до більших впливів з потенційно тяжкими реакціями. По-друге, ОПП проводять, коли пацієнти здорові та мають хороший контроль симптомів інших алергійних супутніх захворювань, тоді як зазвичай пацієнти можуть мати супутні чинники (інфекція, порушення сну, фізичні навантаження або активні алергійні супутні захворювання (наприклад, неконтрольована астма)) під час випадкового вживання алергену, що може призвести до тяжких реакцій. У деяких випадках це може спричинити відсут-

ність реакції при ОПП, але реакцію на якийсь домашній вплив. Крім того, теоретична концепція десенсибілізації протягом дня з поступовим впливом алергену при ОПП може призвести до переоцінки порогу реакції або недооцінки тяжкості реакції порівняно з одноразовим випадковим вживанням алергену [6].

Оральні харчові провокації часто спричиняють значну тривогу в пацієнтів, їхніх родин і навіть медичних працівників. Пацієнти можуть хвилюватися до або під час ОПП (коли їдять послідовні дози або коли починаються симптоми алергії), або після ОПП, якщо пацієнт відчуває алергічну реакцію. Тривога є важливим компонентом негативного впливу харчової алергії на пацієнтів та їхні родини. Таким чином, для деяких сімей може бути бажаною альтернатива, яка не спричинює додаткової тривоги, пов'язаної з ОПП.

Рекомендації щодо ОПП часто пропонують стандартні схеми дозування, які є загальними та застосовними до всіх продуктів [31]. Однак кількість білка на порцію може бути різною залежно від виду продукту. Хоча важливо стандартизувати схеми дозування, мають бути специфічні індивідуальні дози для кожного продукту, які відповідають розміру порції та віку. Наприклад, деякі продукти мають низький вміст білка, але деякі підлітки або дорослі можуть з'їсти набагато більше, ніж середня порція.

Хоча ОПП є еталонним стандартом, вони мають певний рівень помилок. Як демонструють дані спостережень після ОПП, близько 3 % результатів є хибнопозитивними, ще 3 % — хибнонегативними, близько 9 % — непереконаливими (пацієнт відчуває лише суб'єктивні симптоми, або, можливо, дитина відмовляється їсти їжу, що призводить до неповного ОПП) [31, 35].

Нарешті, ОПП є трудомісткими і впливають на відвідування школи або роботи пацієнтом і доглядачем. Вони потребують наявності досвідченого персоналу, що може вплинути на наявність часу та персоналу для інших ресурсомістких процедур.

Тяжкість алергічної реакції

Недавнє проспективне дослідження 5062 дітей показало, що поширеність, тяжкість і ефективність лікування алергічних реакцій залежали від показань: найтяжчі реакції виникали, коли показанням було виявлення порогу для початку оральної імунотерапії. Із 74 пацієнтів із харчовою алергією, підтвердженою для клінічного випробування, 39 % отримували лікування адреналіном [20]. Тому найбільша тяжкість реакцій при ОПП зазвичай спостерігається в пацієнтів із найвищою ймовірністю виник-

нення алергії. Однак на індивідуальному рівні може бути складно передбачити тяжкість харчових алергічних реакцій, тому важливо уважно стежити за пацієнтами під час ОПП-протоколів для виявлення симптомів і ознак алергічної реакції. Певні продукти пов'язані з важкими реакціями (арахіс, інші горіхи, риба, молюски, молоко, пшениця та кунжут). Загалом результати шкірного тестування та рівні sIgE не відповідають тяжкості реакції.

Дози для оральної провокаційної проби у випадках низької та високої ймовірності алергії

Для розрахунку початкової дози ОПП важливо враховувати анамнез [41]. Максимальна доза може варіювати залежно від мети ОПП. Для визначення реактивності з низьким рівнем хибнонегативних результатів рекомендована остаточна доза становить 3000 мг харчового білка [41]. Ця кількість їжі зазвичай відповідає віковій порції. Однак деякі ОПП призначені для визначення порогу алергії в осіб, які, найімовірніше, мають харчову алергію. Наприклад, у найбільшому дослідженні ОІТ учасники мали реагувати на дозу не більше ніж 144 мг білка арахісу [30] (одне ядро арахісу містить близько 200 мг білка), тому максимальна доза, що вводилася, не була достатньою для визначення, чи спричинить повна порція алергену реакцію (рис. 2).

Особливі міркування для пероральних харчових тестів із запеченим молоком та яйцем

Багато дітей, які мають алергію на молоко та яйця, можуть споживати запечене молоко (ЗМ) або запечене яйце (ЗЯ) без алергічної реакції завдяки тому, що висока температура денатурує конформаційні епітопи і зменшує здатність до зв'язування sIgE. Деякі дослідження надали рекомендації щодо визначення sIgE та результату шкірного прик-тесту, але універсальні порогові значення досі відсутні, тому залишається потреба в проведенні ОПП для оцінки толерантності.

Деякі клініцисти радять вводити ЗМ або ЗЯ поступово (протягом кількох тижнів) удома, щоб додати їх до раціону, тоді як інші рекомендують ОПП повною порцією під медичним наглядом, щоб довести наявності або відсутності алергії перед домашнім споживанням [40]. Крім того, вживання ЗМ або ЗЯ може прискорити введення в раціон термічно не обробленого молока та яйця [40]. В обсерваційних дослідженнях діти, які регулярно їдять ЗМ та ЗЯ, мають імунологічні зміни, подібні до тих, що спостерігаються в дослідженнях ОІТ на молоко та яйця [40]. Нові дані

ДВРСФС (доза протеїну, мг)

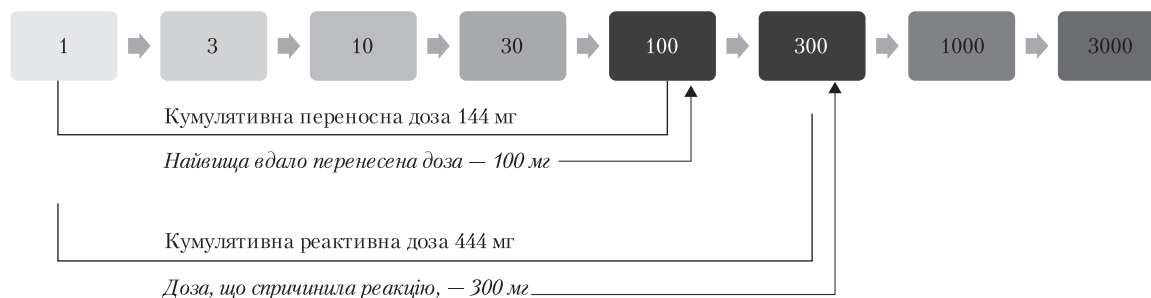


Рис. 2. Типовий протокол дозування PRACSTALL [11] і визначення результатів

У цьому прикладі пацієнт має алергічну реакцію після вживання алергену в дозі 300 мг (критерії припинення ДВРСФС). ДВРСФС — подвійно сліпі плацебо-контрольовані харчові провокації.

рандомізованих контрольованих випробувань продемонстрували, що в дітей, які толерантні до ЗМ та вживають ЗМ, швидше виникала толерантність до рідкого молока [14]. У цьому дослідженні 37 із 42 (88,1 %) дітей, які споживали ЗМ, стали толерантними до рідкого молока порівняно з 28 із 42 (66,7 %) дітей, які уникали всіх форм молока ($p = 0,02$).

Важливим є вибір форми приготування їжі для проведення ОПП із ЗМ або ЗЯ. Зазвичай випробувана їжа — це ЗМ або ЗЯ у пшеничній матриці (кекс), випечені при 180 °С протягом 30 хв. Продукти ЗМ та ЗЯ на основі пшеничного борошна можуть знижувати зв'язування sIgE ефективніше, ніж на основі інших видів борошна, і, ймовірно, краще толеруються. За рецептурою приготування продуктів для проведення ОПП Інституту харчової алергії Джаффе при Маунт-Сінай кожна порція пшеничних кексів містить 1,33 г білка молока та 2 г білка яєчного білка [25].

Пацієнти, яким проводять ОПП ЗМ і ЗЯ, потребують освітньої підтримки для успішного використання цих продуктів у своїй дієті, зокрема інформації про те, які продукти можна їсти, а які не можна. Кількість ЗМ/ЗЯ, дозволена дієтою, варіює від трьох порцій на день до одного разу на тиждень [24]. З часом форма ЗМ або ЗЯ може змінюватися на менш термічно оброблену. У недавньому дослідженні 42 пацієнти, які були толерантні до кексів із ЗМ протягом 6 міс, були протестовані під медичним наглядом на випечений сир, 39 із 42 добре його перенесли [25].

Оральні провокаційні проби з горіхами

Історично дітей з алергією на один горіх тестували на всі горіхи. Часто їм рекомендували уникати всіх горіхів. Завдяки визнанню того, що раннє введення арахісу в дієту та його підтримка є толерогенними на відміну від тривалого уника-

нення, з'явилася тенденція уникати лише тих горіхів, на які дитина фактично алергічна [38]. Зокрема мигдаль може з високою ймовірністю добре переноситись і потребувати більшої уваги щодо пропозиції проведення ОПП [42]. Серед 590 пацієнтів, яким проводили клінічні ОПП з мигдалем, було лише 30 (5 %) випадків невдач і 15 (3 %) непереконливих результатів на тлі 31 % невдалих (позитивних) ОПП для інших продуктів у цій групі дітей.

Відстрочені реакції

Відстрочена алергія на м'ясо ссавців (альфа-гал)

Пацієнти з відстроченою алергією на м'ясо ссавців мають IgE-опосередковану алергію на альфа-гал, полісахарид у м'ясі ссавців. Відстрочений характер цієї алергічної реакції (тобто симптоми, що зазвичай виникають через 3–6 год після вживання) створює особливі обставини для протоколів ОПП [33]. Використовували одноразові ОПП на м'ясо з тривалим часом спостереження, але вони можуть бути не придатними для пацієнтів з історією анафілаксії або чинниками ризику тяжкої реакції. Клінічна реактивність на м'ясо може бути непостійною та залежати від їжі та кофакторів. Наприклад, повідомлено, що нирки свині можуть спричинити алергічну реакцію через сенсibiliзацію до альфа-галу протягом години. У таких випадках для ОПП слід використовувати кофактори (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)), щоб знизити поріг і надійніше спричинити реакцію [33].

Ентероколіт, індукований харчовими білками

Ентероколіт, індукований харчовими білками (FPIES), є рідкісним, не-IgE-опосередкованим харчовим алергічним захворюванням. Гостра форма цього захворювання характеризується

відстроченим повторюваним блюванням, блідістю, сильною млявістю, можлива діарея [28]. Симптоми зазвичай виникають у дитинстві та зникають у ранньому дитинстві, іноді захворювання може виникнути в дорослому віці [28]. Хронічна форма захворювання трапляється набагато рідше, ніж гостра форма FPIES, і зазвичай виникає в перших 3 міс життя у відповідь на вживання коров'ячого молока [28].

Не існує інших підтверджувальних тестів для FPIES, окрім ОПП. Дизайн ОПП відрізняється при оцінці можливих не-IgE-опосередкованих харчових алергій. На відміну від IgE-опосередкованих харчових алергій для FPIES немає консенсусу щодо дозування. Часто для дизайну ОПП урахують час реакції, визначений з клінічного анамнезу. З огляду на тривалі періоди спостереження при ОПП для хворих із FPIES можна використати перехід до багатоступеневих харчових випробувань, частину яких проводять у домашніх умовах, хоча є деякі питання з приводу безпеки [10].

Міжнародні консенсусні настанови рекомендують давати від 0,06 до 0,6 г харчового білка на 1 кг маси тіла, максимумо — 3 г білка (не більше ніж 10 г загальної їжі) із періодом спостереження щонайменше 2–3 год [28]. Їжу можна давати як одну порцію або розділити на 3 однакові порції протягом 30 хв. Якщо початкова доза низька (наприклад, 0,06 г/кг маси тіла), то повну порцію можна дати після початкового періоду спостереження з рекомендованим додатковим спостереженням. У пацієнтів із виявленим sIgE до харчового алергену можна розглянути більш поступове введення харчового алергену, як при підході, що використовують для IgE-опосередкованих ОПП, із тривалим періодом спостереження.

Існують інші підходи залежно від дози, часу спостереження та інших чинників, але всі вони мають одну мету — дати найнижчу можливу дозу, яка, імовірно, спричинить реакцію, оскільки припускають, що вищі дози можуть призвести до тяжчої реакції. К.У. Wang та співавт. [44] запропонували загальну дозу, ґрунтуючись на стандартній віковій порції, даючи 1/3 від загальної порції під спостереженням і збільшуючи до повної порції вдома. З таким підходом 7,7 % пацієнтів, які пройшли випробування, реагували вдома діареєю або рідше блюванням протягом перших кількох днів. S. Varni та співавт. [9] повідомили, що 25 % від загальної порції було достатньо, щоб спричинити реакцію в їхній когорті пацієнтів.

Отже, принаймні 0,15 г/кг білка або 25–33 % стандартної порції необхідно, щоб спричинити реакцію в більшості пацієнтів.

Проведення оральної провокаційної проби в немовлят

Уведення алергенних твердих речовин у дієту немовлят, особливо арахісу та яєць, виявилось корисним для запобігання алергії на арахіс і яйця у немовлят із високим ризиком [3]. Рекомендації національних товариств наголошують на безпечному ранньому введенні алергенів, починаючи з 4 міс [18].

При проведенні ОПП у немовлят слід урахувати їхній графік годування [11]. Типові ОПП рекомендують 4-годинне голодування перед процедурою, щоб абсорбція не затримувалася, але це не завжди можливо в дітей грудного віку, тому рекомендується 2-годинне голодування, а останній прийом їжі (наприклад, грудне молоко або легкий сніданок) має складати лише половину типової порції. Крім того, планування ОПП у межах звичайного графіка годування немовляти і поза звичайним часом сну може підвищити шанси на успішне вживання алергенних речовин [11].

Протоколи годування для арахісу розроблено на основі протоколу Learning Early About Peanut [11]. Рекомендований протокол передбачає введення близько 4 г білка, розділеного на 5 порцій, причому кожна порція містить поступово більшу кількість алергену [11]. Немовлята, які брали участь у випробуванні Enquiring About Tolerance, проходили випробування на коров'яче молоко, варене яйце, пшеницю, арахіс, насіння кунжуту та білу рибу, якщо тестування вказувало на сенсифікацію (діаметр папули при шкірному тестуванні > 0 мм). Кожну їжу випробовували з 5 дозами харчового білка (0,1, 0,25, 0,5, 1,35 і 2,0 г) у віці до 6 міс з інтервалами 20 хв між дозами [41]. Для інших продуктів можна дотримуватися аналогічного процесу з дозою ОПП не менше ніж 2–3 г загального білка (у формі, що не становить загрози задихання), що має спричинити реакцію в більшості немовлят [11].

Оцінка алергійної реакції в немовлят потребує більшої уваги до клінічного обстеження порівняно з оцінкою в старших дітей і дорослих.

Немовля має бути здоровим, а супутні алергійні захворювання — максимально контрольованими. Кашель, дратівливість або погано контрольований атопічний дерматит можуть заважати інтерпретації ОПП. До легких симптомів реактивності належать тертя вуха, тертя язика та почісування шиї. Потенційні ознаки реактивності, зокрема підвищена дратівливість і відмова від їжі, складно інтерпретувати, оскільки вони також можуть спостерігатися в здорових немовлят. Шкірні симптоми є найпоширенішим об'єктивним виявом алергійної реактивності в

немовлят, хоча може виникнути системна реакція зі шкірними симптомами або без них [11]. Як і при інших ОПП, за відсутності чітких об'єктивних алергійних симптомів клініцист може розглянути можливість повторного введення дози ОПП, затримати наступну дозу або зробити висновок, що результат є непереконаливим, і повторити ОПП в інший день [11]. Запропоновано, якщо принаймні половина їжі під час ОПП вжита, то цю кількість можна продовжувати давати вдома, якщо вона переноситься, то її можна поступово збільшити до стандартної вікової порції алергену. Отримання показників артеріального тиску в немовлят може бути складним завданням, тому клініцист має покладатися на інші фізичні ознаки для оцінки потреби в збільшенні об'єму.

Після завершення ОПП, якщо дитина переносить їжу без реактивності (негативне випробування), особливо важливо, щоб ця їжа регулярно була наявна в раціоні немовляти. Продемонстровано, що близько 6 г білка на тиждень, розділені на принаймні 3 окремі порції, запобігають розвитку алергії.

Імплементация оральної провокаційної проби

Протягом останніх років в Україні зростає поширеність харчової алергії та є велика потреба в опануванні техніки ОПП лікарями-алергологами й впровадженні в загальну алергологічну практику провокаційної проби для виявлення харчової алергії в дітей [4].

Створення спеціалізованих центрів для проведення ОПП у лікарнях могло б збільшити кількість проведених ОПП [21, 39]. Однак впровадження ОПП потребує більше часу, певних управлінських рішень, більше простору та додаткового допоміжного персоналу, додаткових фінансових ресурсів та інфраструктури. Щоб заохотити алергологів проводити більше ОПП, слід розглянути загальнонаціональне використання спеціальних кодів і внесення змін до тарифних сіток для забезпечення адекватної компенсації [19].

За даними опитування, проведеного E. Hsu та співавт., алергологи виконували менше ОПП у немовлят, ніж у дітей дошкільного та шкільного віку, але спеціалісти, які пройшли більше тренінгів з ОПП, частіше пропонували ОПП немовлятам [19]. Автори дійшли висновку, що додаткове навчання проведенню ОПП під час програм підготовки алергологів може збільшити знання та рівень комфорту алергологів у проведенні ОПП загалом, особливо в немовлят. В Японії впровадження ОПП збільшилося після публікації національних рекомендацій щодо ОПП.

Різні настанови, зокрема систематичний огляд літератури (наприклад, аналіз Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)), створені професійними асоціаціями алергологів, могли б збільшити впровадження ОПП в інших місцях [19]. Наставови можуть містити протоколи з проведення ОПП у дорослих, дітей та немовлят, які можна запозичити з недавно опублікованих статей, а також інформацію про чинники високого ризику тяжкої анафілаксії в певних пацієнтів, що потребує проведення ОПП у лікарні [17]. Також 35,4 % батьків, які взяли участь в опитуванні, повідомили, що їхній дитині проводили принаймні одну ОПП. Найчастішою причиною проведення ОПП було бажання дізнатися, чи зникла алергія [19]. Це також найпоширеніше показання в клінічній практиці, оскільки початковий діагноз зазвичай встановлюють на основі анамнезу, показника sIgE та шкірних тестів. Крім того, 9,1 % батьків отримали пропозицію провести ОПП, але відмовилися з різних причин (труднощі з розкладом, страх перед реакцією та відсутність мотивації). В обох дослідженнях батьки зазначали недостатню інформованість про ОПП як перешкоду [19]. Для вирішення цього питання стандартизований керівний документ щодо ОПП міг би містити розділ для батьків з такими питаннями: чому проводяться ОПП, ризику та переваги (зокрема переваги позитивного ОПП), підготовка до процедури, які продукти використовувати, сама процедура, участь родини/дитини у вирішенні питання, коли зупинити ОПП, наступні кроки після позитивного або негативного ОПП (зокрема, як повторно вводити їжу), посилання на дослідження ОПП, інформацію про те, які пацієнти з високим ризиком потребують проведення ОПП у лікарні, а які – в амбулаторному алергологічному центрі.

Психосоціальні ресурси, такі як інформація та посилання на веб-сайти, також могли б міститися в розділі для батьків у рекомендаціях, додатково до направлень на консультації до і після ОПП. Такі рекомендації щодо ОПП разом із роз'ясненнями, наданими алергологами, можуть допомогти вирішити питання, пов'язані з відсутністю знань про ОПП та непослідовністю політики серед алергологів.

Висновки

1. Оральна провокаційна проба є важливою діагностичною процедурою при харчовій алергії як у клінічних, так і в дослідницьких умовах. Її проведення має діагностичні та терапевтичні цілі (зокрема поліпшення якості життя).

2. Частота харчової алергії зростає в Україні, тому є велика потреба в опануванні техніки проведення ОПП лікарями-алергологами та впро-

вадженні в загальну алергологічну практику провокаційної проби для визначення харчової алергії в дітей.

Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету. Наукове дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ 0120U100804).

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір даних – О.В. Мозирська; написання, затвердження статті – О.В. Мозирська, О.В. Ємець; редагування – О.В. Ємець.

Список літератури

1. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Бекетова ГВ та ін. Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи. 2021;XXVI(4): 181-188. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227.
2. Волосовець ОП, Больбот ЮК, Бекетова ГВ та ін. Алергічні та неалергічні хвороби шкіри у дітей України: ретроспективне дослідження за останні 24 роки. Медичні перспективи. 2021;26(3):188-96. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242265.
3. Волосовець ОП, Кривоустов СП, Мозирська ОВ, Слюсар НА. Значення харчової алергії при atopічному дерматиті у дітей. Здоров'я дитини. 2021;16(7):455-60. doi: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244573.
4. Волосовець ОП, Крючко ТО, Марушко ЮВ та ін. Патоморфоз хвороб органів травлення алергічного та неалергічного генезу у дітей України в динаміці 25-річного спостереження. Світ медицини та біології. 2022;3(81):40-45. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.
5. Akuete K, Guffey D, Israelsen RB, et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):339-48.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.028.
6. Álvarez García O, Bartra J, Ruiz-García M, et al. No apparent impact of incremental dosing on eliciting dose at double-blind, placebo-controlled peanut challenge. *Allergy.* 2022;77(2):667-70. doi: 10.1111/all.15130.
7. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-60. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.
8. Arkwright PD, MacMahon J, Koplin J, et al. Severity and threshold of peanut reactivity during hospital-based open oral food challenges: An international multicenter survey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):754-61. doi: 10.1111/pai.12959.
9. Barni S, Sarti L, Mori F, Liotti L, Pucci N, Novembre E. A modified oral food challenge in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(12):1633-6. doi: 10.1111/cea.13477.
10. Bird JA, Barni S, Brown-Whitehorn TF, du Toit G, Infante S, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome oral food challenge: Time for a change? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):506-15. doi: 10.1016/j.anai.2021.02.022.
11. Bird JA, Groetch M, Allen KJ, et al. Conducting an oral food challenge to peanut in an infant. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):301-11. doi: 10.1016/j.jaip.2016.07.019.
12. Burrell S, Patel N, Vazquez-Ortiz M, Campbell DE, DunnGalvin A, Turner PJ. Self-administration of adrenaline for anaphylaxis during in-hospital food challenges improves health-related quality of life. *Arch Dis Child.* 2021;106(6):558-63. doi: 10.1136/archdischild-2020-319906.
13. Chong KW, Ruiz-García M, Patel N, Boyle RJ, Turner PJ. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):473-8. doi: 10.1016/j.anai.2019.12.023.
14. Esmailzadeh H, Alyasin S, Haghghat M, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):747-53. doi: 10.1111/pai.12958.
15. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):71-80. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.037.
16. Foong RX, Santos AF. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):223-33. doi: 10.1111/pai.13389.
17. Greenhawt M. Pearls and pitfalls of food challenges in infants. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):62-9. doi: 10.2500/aap.2019.40.4187.
18. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics.* 2019;143(4):e20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281.
19. Hsu E, Soller L, Abrams EM, Protudjer JLP, Mill C, Chan ES. Oral food challenge implementation: the first mixed-methods study exploring barriers and solutions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):149-56.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.034.
20. Itazawa T, Adachi Y, Takahashi Y, et al. The severity of reaction after food challenges depends on the indication: A prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(2):167-74. doi: 10.1111/pai.13140.
21. Ito N, Yamamoto-Hanada K, Yang L, et al. Predictors of oral food challenge outcome in young children. *Clin Exp Allergy.* 2024;54(1):64-6. doi: 10.1111/cea.14422.
22. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, et al. Original paper Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2011;28(5):331-67.
23. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):103-10. doi: 10.1159/000503749.
24. Lee E, Mehr S, Turner PJ, Joshi P, Campbell DE. Adherence to extensively heated egg and cow's milk after successful oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):125-7.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.013.
25. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13-24. doi: 10.1016/j.jaip.2014.10.001.
26. Meyer R, Venter C, Bognanni A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update-VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2023;16(7):100785. Published 2023 Jul 24. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100785.
27. Moran TP. The external exposome and food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(8):37. Published 2020 Jun 6. doi: 10.1007/s11882-020-00936-2.
28. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive sum-

- mary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-26.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
29. Osinka K, Dumycz K, Kwiek B, Feleszko W. Novel therapeutic approaches to atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(3):171-81. doi: 10.1007/s00005-017-0487-1.
 30. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 Oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2018;379(21):1991-2001. doi: 10.1056/NEJMoa1812856.
 31. Patel N, Shreffler WG, Custovic A, Santos AF. Will oral food challenges still be part of allergy care in 10 years' time? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):988-96. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.010.
 32. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, Commins SP. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):247-60. doi: 10.1016/j.ia.2015.01.009.
 33. Purington N, Chinthrajah RS, Long A, et al. Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. *Front Immunol.* 2018;9:2057. Published 2018 Sep 21. doi: 10.3389/fimmu.2018.02057.
 34. Ryczaj K, Chojnowska-Wójtowicz M, Dumycz K, Feleszko W, Kulus M. Prevalence of major food allergens in skincare products for atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(6):762-65. doi: 10.5114/ada.2023.133819.
 35. Saleh-Langenberg J, Flokstra-de Blok BM, AlAgl N, Kollen BJ, Dubois AE. Late reactions in food-allergic children and adolescents after double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy.* 2016;71(7):1069-73. doi: 10.1111/all.12923.
 36. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):344-55. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.035.
 37. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
 38. Schroer B, Bjelac J. Moving Past «Avoid all nuts»: Individualizing management of children with peanut/tree nut allergies. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(4):495-506. doi: 10.1016/j.ia.2019.07.004.
 39. Tosca MA, Ciprandi G. Oral food challenge to milk is still necessary to diagnose cow's milk allergy and should be conducted in adequate facilities. *Allergy Asthma Proc.* 2023;44(4):e2. doi: 10.2500/aap.2023.44.230032.
 40. Upton J, Nowak-Wegrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE- and non-IgE-mediated allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):118-38. doi: 10.1007/s12016-018-8669-0.
 41. Upton JEM, Bird JA. Oral food challenges: Special considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):451-8. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.008.
 42. Virkud YV, Chen YC, Stieb ES, et al. Analysis of oral food challenge outcomes in IgE-mediated food allergies to almond in a large cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2359-68.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.049.
 43. Wang KY, Lee J, Cianferoni A, et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome food challenges: experience from a large referral center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):444-50. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.009.
 44. Warren C, Dyer A, Lombard L, Dunn-Galvin A, Gupta R. The psychosocial burden of food allergy among adults: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2452-60.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.039.

O.V. Mozyrska, O.V. Iemets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Approaches to the Diagnosis of Food Allergy in Children: Oral Food Challenges (Review)

The diagnosis of food allergies significantly impacts the lives of patients and their families, restricting diets and social activities. A misdiagnosis can lead to severe allergic reactions, making accurate diagnosis crucial. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergies are diagnosed using skin tests or serum-specific IgE levels. However, for most allergens, the only reliable method for confirming the diagnosis remains the oral food challenge (OFC).

Objective — elucidation of the importance of oral provocation tests in the diagnosis of food allergy and their relevance for the future treatment of food allergy.

Materials and methods. A search for information on OFC was conducted in scientometric databases such as Web of Science, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect and PubMed using the following keywords: «food allergy», «oral food challenge», «children». After reviewing the publications, professional sources that met the query criteria and were published between 2017 and 2024 were selected for the review.

Results and discussion. OFCs help determine allergen sensitivity and reaction severity, which is useful for further management. They also have therapeutic value, reducing anxiety related to food allergies and improving quality of life. Psychological aspects play an important role in food allergies, as the fear of severe reactions often exceeds actual risks.

One limitation of OFCs is the need for substantial resources and specialized knowledge, available only in specialized medical centers. This leads to long waiting lists and delays in food introduction, increasing the risk of developing allergies. Additionally, OFCs are often conducted in controlled environments, which may not reflect real-world accidental exposures.

OFC results can include false positives, false negatives, and inconclusive outcomes. They are also time-consuming and may affect school or work attendance for patients and caregivers. It is essential to standardize doses for each food according to portion sizes and patient age.

Conclusions. The frequency of food allergies is currently increasing in Ukraine, highlighting the need for allergists to master the technique and implement oral food challenges in general allergy practice to establish food allergies in children.

Keywords: food allergy, oral provocation test, children.

Контактна інформація / Corresponding author

Мозирська Олена Вікторівна, д. мед. н., доц. кафедри педіатрії № 2
<https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>
E-mail: elenmoz85@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 18.06.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Мозирська ОВ, Ємець ОВ. Сучасні підходи до діагностики харчової алергії в дітей: оральні провокаційні проби (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:92-103. doi: 10.30978/TB2024-3-92.
- Mozyska OV, Iemets OV. [Modern Approaches to the Diagnosis of Food Allergy in Children: Oral Food Challenges (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:92-103. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-92>. 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) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної

колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № 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 — оцінюється 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; <http://tubvil.com.ua>

Передплату на періодичне друковане видання «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» можна оформити в редакції.

Контакти: (044) 298-00-60, E-mail: 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, Feshchenko YuI, Pogrebna MV, Lapheta AS, Shcherbakova IV, Penenko OR, 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: ВВП «Мрія-1» ТОВ; 2008. 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostyky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.

Ліцензійні умови використання наукової статті у журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Назва статті _____

Автори статті _____

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів співавтор _____
_____ несе повну відповідальність за подання рукопису.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їхню інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

(прізвища та підписи)

Дата _____