



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
P O S T A L

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований медичний журнал

№ 2 (57) 2024

Mycobacterium Tuberculosis Resistance —
Stages of Drug Resistance Formation

Вплив антиретровірусної терапії
на перебіг ВЕБ-асоційованих лімфом

ВІЛ/СНІД та його маркерні
хвороби-вияви

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

№ 2(57)
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 № 10 від 25.04.2024 р.

Журнал включено до Переліку
наукових фахових видань України
з медичних наук, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів
доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії. Категорія «Б»
Наказ МОН України № 409 від 17.03.2020 р.

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 24.05.2024 р.

Замовлення № 0224ТЛ

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.

ЮБІЛЕЇ / ANNIVERSARIES

- 5 Ювілей академіка ГО «Національна академія наук вищої освіти України»
Раду Георгійовича Процюка
Anniversary of the Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine
Radu Georgiyovych Protsyuk

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES

- 8 Dependence of Human-Beta-Defensin-1, Ferritin and Interleukin-6 Levels on the Spectrum of Drug Resistance and Regimens of Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis
O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, R.S. Shevchenko, S.L. Matvyeyeva, I.A. Ovcharenko, O.O. Pohorielova
Залежність рівня β-дефенсину-1, феритину та інтерлейкіну-6 від спектра лікарської стійкості й режимів протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень
О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, Р.С. Шевченко, С.Л. Матвєєва, І.А. Овчаренко, О.О. Погорєлова
- 14 Secondary Prevention of Multifocal Atherosclerosis Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
V.G. Lyzogub, V.I. Petrenko, O.M. Savchuk, O.G. Kupchynska, T.M. Motsak, O.V. Dolynna, L.A. Kuzmenko, V.-S.M. Halich, D.S. Novyk
Вторинна профілактика мультифокального атеросклерозу, поєданого із хронічним обструктивним захворюванням легень
В.Г. Лизогуб, В.І. Петренко, О.М. Савчук, О.Г. Купчинська, Т.М. Моцак, О.В. Долинна, Л.А. Кузьменко, В.-С.М. Галіч, Д.С. Новік
- 22 Вплив антиретровірусної терапії на перебіг ВЕБ-асоційованих лімфом
O.A. Kushnierova, L.R. Shostakovych-Koretska, K.Yu. Lytvyn, O.V. Shevelova
Impact of Antiretroviral Therapy on the Progression of EBV-Associated Lymphomas
O.A. Kushnierova, L.R. Shostakovych-Koretska, K.Yu. Lytvyn, O.V. Shevelova
- 27 Use of Densitometric Indicators from Free DICOM-Viewer and Digital Data Processing Programs in the Surgical Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis
I.M. Maletnyi
Використання денситометричних показників free DICOM-viewer і програм цифрової обробки даних при хірургічному лікуванні пацієнтів із туберкульозом легень
Є.М. Маєтний
- 37 The Role of Microbiological and Radiological Tests in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Conditions of the Pandemic COVID-19
E. Lesnic, L.D. Todoriko, I.V. Yeremenchuk, O.S. Shevchenko, V.I. Slyvka
Клініко-рентгенологічні особливості перебігу легеневого туберкульозу в умовах пандемії COVID-19
Е. Лєснік, Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, О.С. Шевченко, В.І. Сливка
- 44 Коморбідний стан, зумовлений ліхеноїдним туберкульозом шкіри та червоним плескатим лишаям. Значення мультидисциплінарного підходу до своєчасної діагностики і лікування
K.A. Manvelova
Comorbid Condition Induced by Lichenoid Tuberculosis of the Skin and Lichen Planus. Significance of a Multidisciplinary Approach to Timely Diagnosis and Treatment
K.A. Manvelova

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

- 50 Predictors of Fatal Outcome in Newly Diagnosed Tuberculosis/HIV Co-Infection with Chronic Alcoholism (Clinical Case)
О.М. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin, R.M. Yasinskyi, A.V. Fedorec, A.O. Svitlitsky, O.A. Svitlytska, S.B. Noreiko
 Предиктори летального наслідку вперше діагностованої ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при хронічному алкоголізмі (клінічний випадок)
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.О. Світлицький, О.А. Світлицька, С.Б. Норейко
- 59 Дисеміноване гранулематозне ураження легень у пацієнтів із внутрішньовенним введенням наркотиків: клініко-морфологічні особливості
О.Д. Ніколаєва, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба
 Disseminated Granulomatous Lung Disease in Patients with Intravenous Drug Use: Clinical and Morphological Features
O.D. Nikolayeva, I.V. Liskina, L.M. Zahaba

ОГЛЯДИ / REVIEWS

- 68 Mycobacterium Tuberculosis Resistance – Stages of Drug Resistance Formation (Review)
L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko, S.B. Noreiko, I.O. Semianiv, E. Lesnik
 Резистентність мікобактерій туберкульозу – етапи формування лікарської стійкості (огляд літератури)
Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, О.С. Шевченко, С.Б. Норейко, І.О. Сем'янів, Е. Леснік
- 78 Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients with Bronchial Asthma (Review)
G.Z. Korzh, N.V. Korzh, M.M. Ostrovskyy, M.O. Kulynych-Miskiv, O.I. Varunkiv, I.O. Savelikhina, K.V. Shvets, U.I. Shevchuk-Budz
 Легенева реабілітація хворих на бронхіальну астму після перенесеної COVID-19 (огляд літератури)
Г.З. Корж, Н.В. Корж, М.М. Островський, М.О. Кулинич-Міськів, О.І. Варунків, І.О. Савеліхіна, К.В. Швець, У.І. Шевчук-Будз
- 84 ВІЛ/СНІД та його маркерні хвороби-вияви
О.Є. Федоренко, В.І. Степаненко, С.В. Іванов, К.В. Коляденко, Т.О. Литинська
 HIV/AIDS and its Marker Diseases-Manifestations
O.E. Fedorenko, V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, K.V. Kolyadenko, T.O. Lytynska
- 93 Клініко-епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні (огляд літератури)
О.Б. Пікас, М.А. Семенюк
 Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis in Ukraine (Review)
O.B. Pikas, M.A. Semeniuk

ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ / EPIDEMIC SITUATION

- 99 Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області за 2018–2023 роки
А.Г. Ярешко, І.П. Кайдашев, Г.А. Лобань, В.Г. Кравченко, А.К. Вородюхіна
 Comparative Characterisation of Key Epidemiological Indicators of Tuberculosis in Poltava Region for 2018–2023
A.G. Yareshko, I.P. Kaidashev, G.A. Loban, V.G. Kravchenko, A.K. Vorodyukhina

ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS

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



Ювілей академіка ГО «Національна академія наук вищої освіти України» Раду Георгійовича Процюка

Професору кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Раду Георгійовичу Процюку виповнилося 85 років, 60 із них присвячено лікувальній та науково-педагогічній діяльності.

Раду Георгійович — доктор медичних наук, професор, академік, перший віце-президент, академік-секретар науково-фахового відділення медицини Громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України» (НАН ВО України), академік, віце-президент, керівник наукового фахового підрозділу відділення медицини Міжнародної академії освіти і науки (МАОН), директор Інституту безперервного професійного розвитку МАОН, заслужений діяч науки і техніки України, відмінник освіти України, лікар вищої категорії за спеціальністю «фтизіатрія і пульмонологія».

Народився Раду Георгійович 9 квітня 1939 р. в селі Верхні Синівці Глибочького району Чернівецької області в родині селян. У червні 1941 р. родина зазнала репресій та була вивезена до Казахстану. Батька було заарештовано і досі відомостей про нього немає. Повернутися в рідне село змогли лише в 1947 р. У 1989 р. вся родина була реабілітована.

По закінченні середньої школи в селі Порубне у 1957 р. вступив до Чернівецького державного медичного інституту (нині — Буковинський державний медичний університет). Перші кроки самостійної лікарської практики зробив у 1963 р. на посаді лікаря-фтизіатра в центральній районній лікарні Млинівського району Рівненської області. Швидко здобув повагу колег і пацієнтів, але вирішив реалізувати студентську мрію — відкривати нові горизонти обраного фаху. 1965 року вступив

до аспірантури на кафедру фтизіатрії Київського інституту вдосконалення лікарів, яку очолював відомий учений-фтизіатр, доктор медичних наук, професор Євген Дмитрович Петров. Становлення молодого вченого відбулося за наставництва метрів української медицини Бориса Петровича Яценка та Миколи Степановича Пилипчука.

Після захисту кандидатської дисертації почав працювати в Київському медичному інституті (нині — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) спочатку асистентом, згодом — доцентом, а з 2001 р. й донині — професором кафедри фтизіатрії та пульмонології.

Р.Г. Процюк є достойним учнем професора М.С. Пилипчука, відомого вченого, талановитого фтизіатра, пульмонолога, торакального хірурга, який вирізнявся відповідальністю, вимогливістю, порядністю, повагою до оточення. Ці риси Микола Степанович виховував у своїх учнях. У 1987 р. під його керівництвом Раду Георгійович захистив докторську дисертацію на тему «Аерозольотерапія хворих на туберкульоз та її вплив на сурфактант легень і гемодинаміку малого кола кровообігу». Наполеглива праця дала змогу оволодіти всіма методами діагностики і лікування пульмонологічних хворих. Він надає велику консультативну допомогу у сфері охорони здоров'я як у місті Києві, так і в регіонах України. До нього за консультацією звертаються пацієнти з Азербайджану, Грузії, Молдови тощо.

Наслідуючи своїх учителів, Р.Г. Процюк ніколи не обмежувався лише роботою лікаря фтизіатра-пульмонолога. Він зробив вагомий внесок у підготовку наукових і лікарських кадрів, упродовження наукових досягнень у педагогічний процес та практику охорони здоров'я.

На високому науковому й методичному рівні читає лекції, проводить семінарські та практичні заняття зі студентами, науково-практичні патологоанатомічні конференції для студентів, лікарів-інтернів, викладачів, гуртківців. Для поліпшення педагогічного контролю впровадив спеціально розроблене тестування викладачів факультету підвищення кваліфікації. Його блискучі лекції є практичним орієнтиром для лікарів у складних випадках диференційної діагностики.

Розуміючи, що науковий процес не стоїть на місці, Раду Георгійович велику увагу приділяє вдосконаленню навчального процесу та науковій роботі, постійно вивчає новітні розробки у фтизіатрії та пульмонології і доповнює новими даними методичні розробки для студентів та викладачів.

Р.Г. Процюк є автором і співавтором понад 500 наукових праць, зокрема 6 монографій, 3 підручників, 19 навчальних посібників, 18 методичних рекомендацій тощо.

Основні наукові напрями досліджень професора Процюка пов'язані з вивченням актуальних проблем фтизіатрії, пульмонології, ВІЛ-інфекції/СНІДу і педагогіки.

Раду Георгійович розробив та впровадив у лікарську практику низку приладів, методів діагностики і лікування туберкульозу, які захищені 13 винаходами та патентами. Особливе значення мають його праці, які з нових позицій висвітлюють вплив протитуберкульозних препаратів, які вводять в ультразвукових аерозолях, на бар'єрну функцію, сурфактант легень і гемодинаміку малого кола кровообігу у хворих на туберкульоз.

Високо оцінені його наукові праці щодо:

- радіоізотопних методів дослідження інгаляцій аерозолів та їхнього впливу на аерогематичний бар'єр, сурфактант легень і мукоциліарний кліренс;
- пошуку, розробки та вдосконалення раціональних методів навчання з фтизіатрії як науки про найпоширеніше інфекційне захворювання з урахуванням епідеміологічної ситуації з туберкульозу, ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні;
- впровадження передової методології та наукових досягнень у навчально-методичні посібники, навчальні плани й програми, педагогічний процес на кафедрах фтизіатрії та пульмонології вищих медичних навчальних закладів України III–IV рівня акредитації;
- вдосконалення методів виявлення, діагностики, лікування та профілактики туберкульозу й неспецифічних захворювань органів дихання. У його доробку такі значні напрацювання:
- вперше розробив методику плеврографії в діагностиці та диференційній діагностиці залиш-

кових порожнин плеври і легень, яка дає змогу обрати правильну тактику лікування хворих;

- уперше в Україні вивчив особливості фармакокінетики протитуберкульозних препаратів за різних методів введення, зокрема в ультразвукових аерозолях, що дало змогу вдосконалити методи лікування хворих на туберкульоз легень;
- установив, що після інгаляцій ультразвукових аерозолів створюються в 10–20 разів вищі концентрації протитуберкульозних препаратів у тканинах легень, а в тканині печінки і нирок — удвічі нижчі порівняно з іншими методами введення. Тому ультразвукові аерозолі мають перевагу при супутніх туберкульозу порушеннях функції цих органів (печінки, нирок тощо);
- уперше в експерименті та клініці вивчив вплив протитуберкульозних препаратів на ультраструктуру аерогематичного бар'єра та компоненти сурфактантної системи легень за різних методів введення антимікобактеріальних препаратів;
- установив залежність активності сурфактанту легень від клінічної форми і фази туберкульозного процесу, тривалості захворювання. Довів, що інгаляції стрептоміцину протягом 1 міс, а ізоніазиду — протягом 2 міс суттєво не впливають на ультраструктуру аерогематичного бар'єра, а за більшої тривалості їхнього застосування підсилюється фібробластичний процес аерогематичного бар'єра й порушується структура компонентів сурфактантної системи легень;
- уперше вивчено в експерименті та клініці вплив ультразвукових аерозолів протитуберкульозних препаратів на гемодинаміку великого і малого кола кровообігу. Доведено значні можливості інгаляцій ультразвукових аерозолів протитуберкульозних препаратів щодо нормалізації показників легеневої гемодинаміки;
- уточнив показання, протипоказання та тривалість застосування аерозольотерапії в комплексному лікуванні хворих із вперше діагностованими і хронічними формами туберкульозу легень. Розробив оптимальну методику аерозольотерапії в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень, регламентуючи її застосування у випадках тривалого лікування окремими короткостроковими курсами з інтервалами між ними 2 тиж;
- уточнив, що оптимальна тривалість курсу інгаляцій стрептоміцину становить 1 міс, а ізоніазиду — 2 міс, що зумовлено тим, що протягом цих термінів не спостерігається суттєвих патологічних змін слизової дихальних шляхів, структури аерогемодинамічного бар'єра легень, а також альвеолярного комплексу, що утворе-

ний сурфактантом, який продукують альвеолоцити 2-го типу;

- уперше створив функціонально-зберігальний напрям у використанні інгаляцій аерозолів протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз, обґрунтував методу аерозольтерапії;
- дослідив бар'єрні функції легень та їхні зміни під впливом лікарських засобів, які вводять шляхом інгаляції аерозолів;
- науково обґрунтував і впровадив у практику корекцію порушень сурфактанту легень, розробив нові методи лікування хворих на туберкульоз, захищені авторськими свідоцтвами і патентами.

Основоположними є його праці в галузі аерозольтерапії, радіоізотопні та електронно-мікроскопічні дослідження впливу інгаляцій ультразвукових аерозолів лікарських препаратів на аерогематичний бар'єр, сурфактантну систему легень, кондиціонування повітря, що видихається, мукоциліарний кліренс, функцію зовнішнього дихання, гемодинаміку малого і великого кола кровообігу, що дало змогу вперше розкрити механізми як лікувальної, так і пошкоджувальної дії аерозолів.

Нині Р.Г. Процюк працює над вивченням епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, причин та шляхів її подолання, особливостей перебігу, діагностики і лікування хворих на чутливий і лікарсько-стійкий туберкульоз, туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Готує висококваліфіковані кадри з фтизіатрії і пульмонології. Постійно виступає з цікавими доповідями на з'їздах, конгресах, симпозіумах, науково-практичних конференціях тощо. Під його керівництвом створена школа фтизіатрів, захищено 6 кандидатських дисертацій.

Раду Георгійович виконує велику громадську та організаційну роботу: у 1990—2017 рр. обіймав посаду заступника декана факультету підвищення кваліфікації викладачів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бере участь у роботі спеціалізованих вчених рад на здобуття ступеня доктора наук та доктора філософії, був експертом із лікарських препаратів ДП «Державний експертний центр МОЗ України», є членом редколегії журналів «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція», «Лікарська справа. Врачебное дело».

Високий професіоналізм Р.Г. Процюка високо оцінений, про що свідчать державні, академічні

та релігійні нагороди: почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (2006), «Відмінник освіти України» (2004, 2006), орден «Науковець року-2020», почесні грамоти МОН і МОЗ України тощо. За міжнародне визнання в освіті та науці рішенням Президії ГО «НАН ВО України» нагороджений орденом Альфреда Нобеля (протокол № 1, номер ордена № 21 від 13 квітня 2024 р.), медалями «Флагман освіти і науки України» (2013) та «За успіхи в науково-педагогічній діяльності» (2014). За вагомий внесок у справу відродження духовності та патріотичного виховання молоді незалежної України нагороджений почесною відзнакою «Великого князя Володимира» — Золотим хрестом із бантом (2007). Міжнародний благодійний фонд Національного медичного університету імені О.О. Богомольця нагородив його почесною відзнакою імені В.Ф. Войно-Ясинецького (2019). Також нагороджений орденом Святого Рівноапостольного князя Володимира Великого 3-го, 2-го і 1-го ступеня (2017, 2018, 2019), орденом Святого апостола Андрія Первозванного II ступеня (2019), орденом Святого Юрія Переможця за заслуги з відродження Української православної церкви Київського патріархату та з нагоди 85-річчя від дня народження (2024), орденом Святійшого князя Володимира (2021), орденом Ярослава Мудрого (2022), медалями «В пам'ять 1500-леття Києва» (1983), О.О. Богомольця (2012), М.І. Пирогова (2019). Київський міський голова нагородив нагрудним знаком «Знак пошани» (2018).

Колектив кафедри фтизіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та колеги, лікарі-фтизіатри з усіх куточків України щиро вітають Раду Георгійовича Процюка з ювілеєм! Ви присвятили своє життя лікарській та педагогічній роботі, зробили вагомий внесок у медичну науку та підготовку лікарських кадрів. Ваша активна науково-педагогічна і громадська робота, надзвичайна працездатність, наполегливість, цілеспрямованість, відповідальність, професіоналізм, ерудиція, висока культура, доброзичливість, щирість, відвертість, порядність заслужили визнання та велику повагу як серед академічно-наукової спільноти, так і численних пацієнтів, яким Ви дарували здоров'я.

Шановний Раду Георгійовичу! Прийміть найщиріші вітання та побажання міцного здоров'я, бадьорості духу, благополуччя Вам та Вашим рідним, сил та оптимізму для подальшої активної роботи!

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
колектив кафедри фтизіатрії та пульмонології, лікарі-фтизіатри м. Києва та України,
Президія ГО «НАН ВО України»,
Редакційна колегія журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»*



O.S. Shevchenko¹, L.D. Todoriko², R.S. Shevchenko¹,
S.L. Matvyeyeva¹, I.A. Ovcharenko¹, O.O. Pohorielova¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Dependence of Human-Beta-Defensin-1, Ferritin and Interleukin-6 Levels on the Spectrum of Drug Resistance and Regimens of Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Objective – to explore the correlation between the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and Interleukin-6 and the spectrum of drug resistance, as well as the treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. This study included 100 patients with pulmonary tuberculosis, divided into two groups: Group 1 (n = 52) with drug-susceptible tuberculosis and Group 2 (n = 48) with drug-resistant tuberculosis, including patients with multidrug-resistant (MDR-TB) and pre-extensively drug-resistant tuberculosis. Diagnostic assessments included chest X-rays and sputum examinations using microscopic, molecular-genetic and cultural methods. Levels of HBD-1, ferritin and IL-6 were measured using ELISA on fasting blood samples at the onset of treatment and after 60 days. Data analysis was performed using Statistica 8.0 software.

Results and discussion. In patients with drug-susceptible tuberculosis, the initial levels of biomarkers were significantly higher compared to their levels after 60 treatment doses. Specifically, Human-beta-defensin-1 (HBD-1) decreased from (23.38 ± 3.48) pg/mL initially to (11.83 ± 2.30) pg/mL after 60 doses; ferritin decreased from (117.47 ± 12.34) ng/mL to (85.74 ± 13.25) ng/mL; and Interleukin-6 (IL-6) decreased from (87.49 ± 8.43) pg/mL to (51.37 ± 5.15) pg/mL. Conversely, in patients with drug-resistant tuberculosis, while IL-6 levels also showed a significant decrease from (99.78 ± 8.52) pg/mL at the onset to (67.59 ± 8.28) pg/mL after 60 doses, both HBD-1 and ferritin levels increased post-treatment. HBD-1 levels rose from (21.43 ± 4.39) pg/mL to (30.69 ± 5.06) pg/mL, and ferritin levels from (105.13 ± 8.72) ng/mL to (153.43 ± 20.29) ng/mL.

Conclusions. In patients with drug-susceptible tuberculosis, levels of HBD-1, ferritin and IL-6 significantly decrease after 60 days of treatment. This decrease correlates with a reduction in clinical and radiographic symptoms of tuberculosis and the cessation of bacterial excretion. Conversely, in patients with drug-resistant tuberculosis, levels of HBD-1 and ferritin increase after 60 doses of treatment, likely due to a delayed reduction in bacterial load and a prolonged active immune response. However, IL-6 levels significantly decrease, suggesting its primary role in initiating the anti-tuberculosis immune response. The lack of significant differences in these biomarkers between patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis at the onset of treatment suggests that drug resistance does not inherently affect the severity of tuberculosis inflammation or the activity of the initial anti-tuberculosis immune response.

Keywords

Human-beta-defensin-1, ferritin, IL-6, multidrug resistance tuberculosis, pre-extensively drug resistance tuberculosis.

Tuberculosis has posed a deadly threat to humanity since ancient times and continues to be a significant global health issue. The outbreak of TB in 1993 was so severe that the World Health Organization declared it a public health emergency of international concern.

The management of drug-resistant tuberculosis, particularly multi-drug resistant (MDR-TB), pre-extensively drug-resistant (pre-XDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), presents substantial challenges. MDR-TB is defined by resistance to at least the two major first-line bactericidal drugs, isoniazid and rifampicin. Pre-XDR-TB involves resistance to any fluoroquinolone in addition to the multi-drug resistant profile. XDR-TB extends this resistance to include fluoroquinolones and at least one second-line injectable drug from group A (e.g., bedaquiline or linezolid) [4].

To date, 17 chemical compounds have been approved globally for tuberculosis treatment within clinical trials, either as monotherapies or in combination with nine existing anti-tuberculosis drugs [6]. Despite these advancements, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) continues to evolve drug resistance. This resistance is attributed to various factors including the ability of MTB to maintain subpopulations in diverse physiological, metabolic or replicative states and its intrinsic mechanisms that enable drug degradation and modification via cell membrane and metabolic processes [18].

Additional factors contributing to drug resistance include patient non-compliance to treatment regimens, medical errors in prescribing antituberculosis therapy, poor vascularisation of granulomatous lesions which hinders drug delivery to tuberculous areas, formation of non-replicating drug-resistant bacteria within granulomas (phenotypic resistance) and the emergence of genetically resistant bacteria through chromosomal mutations (acquired resistance) [3, 7, 19–21].

Common medical errors that exacerbate resistance spread include adding a single drug to an ineffective regimen, failure to recognise existing drug resistance, lack of therapy supervision, non-adherence to prescribed treatment and suboptimal dosing of second-line drugs [12].

According to WHO estimates, approximately 500,000 new cases of MDR-TB are reported annually. Particularly concerning is the prevalence of latent MDR-TB in Eastern Europe and Central Asia [23]. Factors such as migration, substandard living conditions, poverty and co-existing health conditions like HIV or diabetes exacerbate the spread of drug-resistant tuberculosis [5]. The transmission of resistant TB strains is further compounded by the limited availability of rapid diagnostic laboratory

methods for detecting drug resistance and the shortage of effective second-line anti-tuberculosis medications [15].

Resistant tuberculosis, particularly XDR-TB, poses significant treatment challenges. The treatment duration for XDR-TB can extend up to 18 months, yet the prognosis for recovery remains uncertain [1]. Given these difficulties, the need for detailed studies on drug-resistant tuberculosis, including the nature of its progression, treatment outcomes and the host immune response, is increasingly pressing.

Objective – to explore the correlation between the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and Interleukin-6 and the spectrum of drug resistance, as well as the treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods

This study enrolled 100 patients with pulmonary tuberculosis, categorised into two groups: Group 1 (n = 52) included patients with drug-susceptible tuberculosis, and Group 2 (n = 48) consisted of patients with drug-resistant tuberculosis, including MDR-TB and pre-XDR-TB. Standard diagnostic assessments comprised chest X-rays and comprehensive sputum analysis using microscopic, molecular-genetic and cultural methods. Additional assessments measured levels of Human-beta-defensin-1 (HBD-1), ferritin and Interleukin-6 (IL-6) via ELISA in fasting blood samples at the onset and after 60 days of treatment. Statistical analysis was conducted using Statistica 8.0 software, employing the Mann-Whitney U test for comparing two independent samples and the Wilcoxon signed-rank test for paired samples, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results

In patients with drug-susceptible tuberculosis, a significant reduction in biomarker levels was observed from the onset of treatment to after 60 doses. Initial HBD-1 levels averaged (23.38 ± 3.48) pg/mL (median – 11.41 pg/mL), decreasing by 32.9 % to (11.83 ± 2.30) pg/mL (median – 7.65 pg/mL). Ferritin levels dropped 46.8 %, from an initial (117.47 ± 12.34) ng/mL (median – 115.86 ng/mL) to (85.74 ± 13.25) ng/mL (median – 61.68 ng/mL). IL-6 levels decreased by 44.6 %, from (87.49 ± 8.43) pg/mL (median – 74.51 pg/mL) to (51.37 ± 5.15) pg/mL (median – 41.25 pg/mL), with statistical significance noted at $p < 0.05$ (Fig. 1).

In patients with drug-resistant tuberculosis, initial measurements of IL-6 were significantly higher, averaging (99.78 ± 8.52) pg/mL (median – 104.9 pg/mL) and decreasing by 48.2 % to

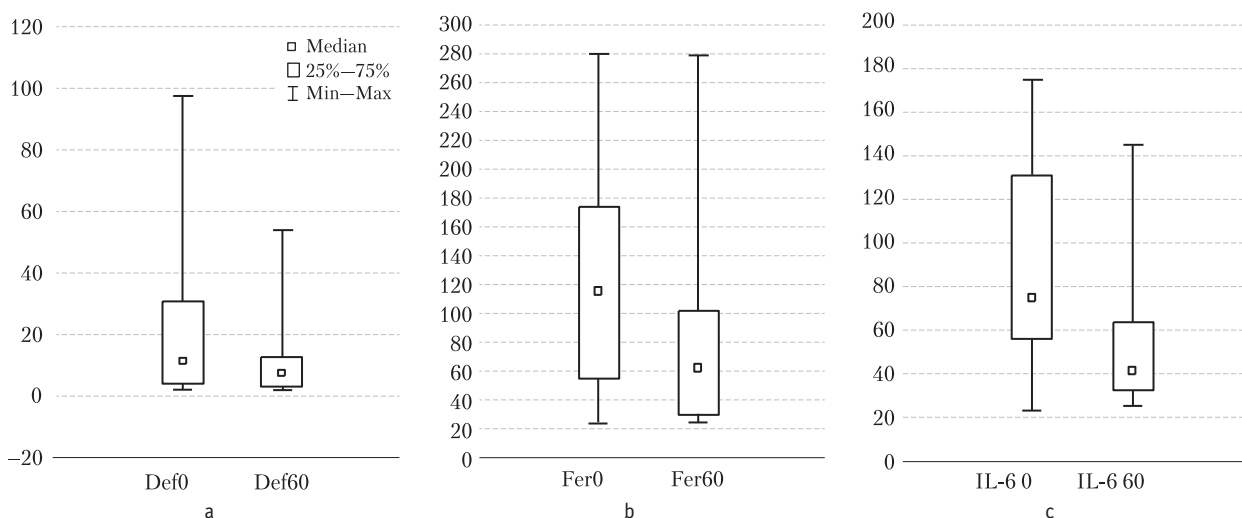


Fig. 1. Comparison of the level of HBD-1 (a), ferritin (b) and IL-6 (c) at the beginning of treatment and after 60 doses in patients with drug-susceptible tuberculosis

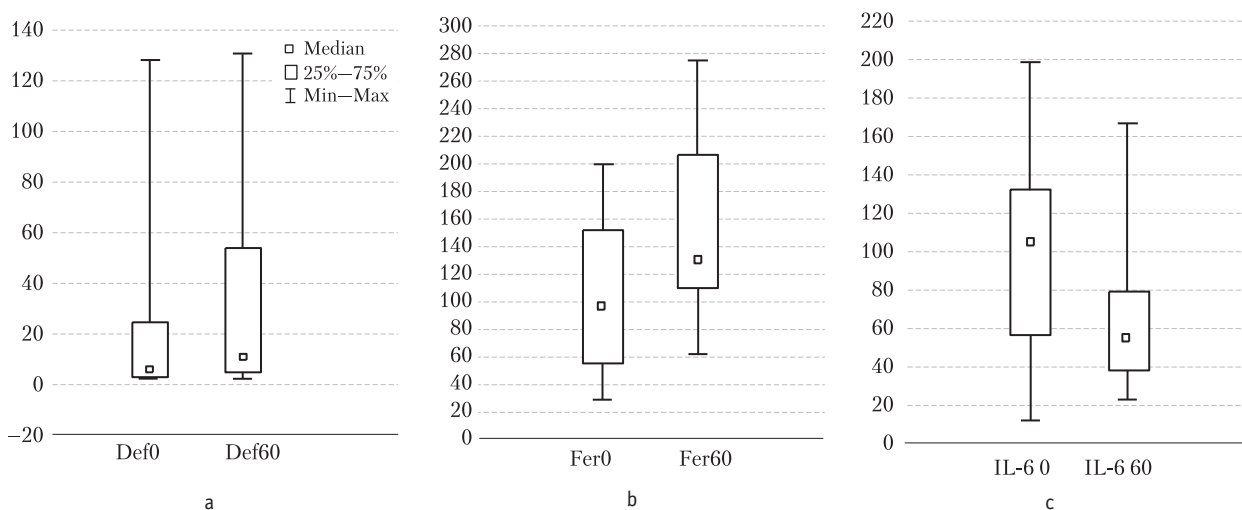


Fig. 2. Comparison of the level of HBD-1 (a), ferritin (b) and IL-6 (c) at the beginning of treatment and after 60 doses in patients with drug-resistant tuberculosis

(67.59 ± 8.28) pg/mL (median – 54.35 pg/mL) after 60 doses of treatment ($p < 0.05$). Conversely, levels of HBD-1 and ferritin showed an increase. HBD-1 rose by 93.0 %, from (21.43 ± 4.39) pg/mL (median – 5.58 pg/mL) at the beginning of treatment to (30.69 ± 5.06) pg/mL (median – 10.77 pg/mL) after 60 doses. Similarly, ferritin levels increased by 35.6 %, from (105.13 ± 8.72) ng/mL (median – 95.66 ng/mL) to (153.43 ± 20.29) ng/mL (median – 129.73 ng/mL), also with statistical significance noted ($p < 0.05$) (Fig. 2).

At the initiation of treatment, there were no significant differences in the levels HBD-1, ferritin and IL-6 between patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. However, after 60 doses of treatment, notable differences emerged: HBD-1 levels were nearly threefold higher in patients with drug-resistant tuberculosis compared

to those with drug-susceptible tuberculosis. Similarly, ferritin levels in patients with drug-resistant TB were almost double those in patients with drug-susceptible TB. Additionally, IL-6 levels were higher in the drug-resistant group compared to the drug-susceptible group (Fig. 3).

Discussion

Previous studies have explored the relationship between HBD-1, ferritin and IL-6 with the effectiveness of tuberculosis treatment, patient quality of life and respiratory function. However, the dynamics of these biomarkers in relation to the drug resistance profile of MTB and the specific antituberculosis treatment regimen had not been investigated until now [16, 17].

Our findings reveal a significant decrease in the levels of HBD-1, ferritin and IL-6 in patients with drug-susceptible tuberculosis after 60 days of treat-

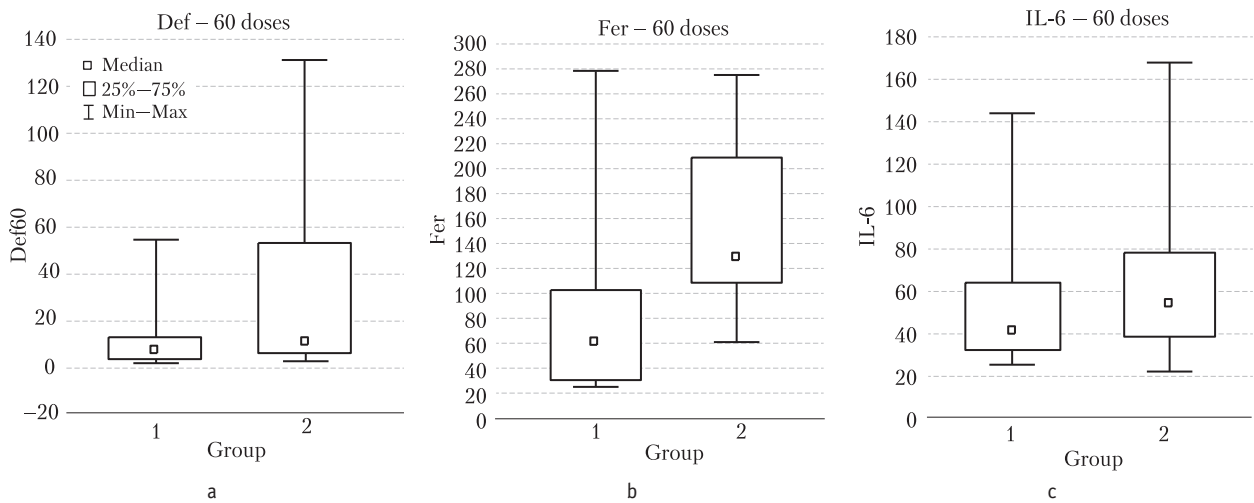


Fig. 3. Comparison of the level of HBD-1 (a), ferritin (b) and IL-6 (c) in patients with drug-susceptible (1) and drug-resistant (2) tuberculosis after 60 doses of treatment

ment. Typically, receiving 60 doses of antituberculosis treatment in cases of drug-susceptible tuberculosis is associated with reduced clinical and X-ray manifestations of the disease and cessation of bacterial excretion. These changes often mark the transition of a patient to the supportive phase of antituberculosis therapy. Concurrently, there is a substantial reduction in bacterial load, which diminishes its stimulatory impact on the host's immune system. The observed dynamics in the studied biomarkers further corroborate a decreased intensity of tuberculosis inflammation and a reduction in the activity of the host's anti-tuberculosis immune response.

In patients with drug-resistant tuberculosis, an increase in HBD-1 and ferritin levels was observed after 60 doses of treatment. This phenomenon is likely due to a delayed reduction in bacterial load and a sustained active immune response stimulated by drug-resistant MTB [8]. Additionally, the increase in HBD-1 could be linked to the hepatotoxic effects of second-line antituberculosis drugs, as similar dynamics in defensin production were noted in contexts of increased liver enzymes, such as in patients with liver cirrhosis and those with hemorrhagic fever, according to studies by G. Kaltsa et al. and O. Aksoy et al. [2, 9]. K. Kotoh et al. research further supports this, showing a relationship between hyperferritinemia and liver damage via a macrophage-mediated mechanism [10].

Conversely, the observed decrease in IL-6 levels among these patients suggests its role predominantly in the initial phases of the immune response against tuberculosis [22]. Moreover, as the pronounced symptoms of intoxication and cachexia begin to abate and metabolic normalisation commences around the 60-dose mark, there is a corresponding normalisation in the production of immune system cationic pep-

tides, including HBD-1 and ferritin [13]. This aligns with findings from X. Mao et al., where stimulation of HBD-1 production through dietary supplementation of amino acids and trace elements enhanced microbial resistance in an animal model [11]. Furthermore, D. Sharma et al. have highlighted potential links between iron metabolism, particularly ferritin, and the drug resistance of MTB [14].

The lack of significant differences in the levels of HBD-1, ferritin and IL-6 between patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis at the outset of treatment suggests that drug resistance in MTB does not inherently influence the severity of tuberculosis inflammation nor the activity of the anti-tuberculosis immune response initially. However, significantly elevated levels of HBD-1, ferritin and IL-6 observed after 60 doses of treatment in patients with drug-resistant tuberculosis compared to those with drug-susceptible tuberculosis indicate that drug resistance is associated with prolonged bacterial load. This persistent bacterial presence prolongs the engagement of the anti-tuberculosis immune response, leading to sustained higher production of these biomarkers over an extended period.

Conclusions

1. Patients with Drug-Susceptible Tuberculosis: In patients with drug-susceptible tuberculosis, the levels of HBD-1, ferritin and IL-6 decrease significantly after 60 days of treatment. This decline corresponds with a reduction in clinical and radiographic signs of tuberculosis and cessation of bacterial excretion, suggesting effective bacterial clearance and diminishing inflammation.

2. Patients with Drug-Resistant Tuberculosis: Conversely, in patients with drug-resistant tuberculosis, there is an observed increase in the levels of

HBD-1 and ferritin after 60 doses of treatment. This pattern likely reflects a delayed reduction in bacterial load and a prolonged, active immune response due to less effective treatment regimens. Despite this, IL-6 levels significantly decrease, which aligns with its role in stimulating the early phases of the immune response against tuberculosis.

No conflict of interests.

Authors participation: research concept and design – O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko; data collection – I.A. Ovcharenko; data processing – R.S. Shevchenko; text writing – O.O. Pohorielova; text edition – S.L. Matvyeyeva.

References

1. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України; Центр громадського здоров'я України. Туберкульоз: клінічна настанова, заснована на доказах. 2023. 514 с. <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf>.
2. Askoy O, Parlak E, Parlak M, Askoy H. Serum β -defensin-2 levels and their relationship with the clinical course and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Med Princ Pract.* 2016;25(2):163-8. doi: 10.1159/000442177.
3. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(5):320-30. doi: 10.1038/nrmicro.2016.34.
4. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678>, accessed 1 December 2021.
5. Dunachie S, Chamnan P. The double burden of diabetes and global infection in low- and middle-income countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(2):56-64. doi: 10.1093/trstmh/try124.
6. Edwards BD, Field SK. The struggle to end a millennia-long pandemic: novel candidates and repurposed drugs for the treatment of tuberculosis. *Drugs.* 2022;82(18):1695-715. doi: 10.1007/s40265-022-01817-w.
7. Hameed HMA, Islam M, Chhotaray C, et al. Molecular targets related drug resistance mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-mycobacterium tuberculosis strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:114. doi: 10.3389/fcimb.2018.00114.
8. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, et al. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22(6):714-21. doi: 10.1165/ajrcmb.22.6.4023.
9. Kaltsa G, Bamias G, Siakavellas SI, et al. Systemic levels of human β -defensin 1 are elevated in patients with cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(1):63-70.
10. Kotoh K, Ueda A, Tanaka M, et al. A high prevalence of extreme hyperferritinemia in acute hepatitis patients. *Hepat Med.* 2009;1:1-8. doi: 10.2147/hmer.s4393.
11. Mao X, Qi S, Yu B, He J, Yo J, Chen D. Zn(2+) and L-isoleucine induce the expression of porcine β -defensins in IPEC-J2 cells. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):1547-52. doi: 10.1007/s11033-012-2200-0.
12. Monedero I, Caminero JA. Common errors in multidrug-resistant tuberculosis management. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(1):15-23. doi: 10.1586/17476348.2014.856758.
13. Pohorielova OO, Shevchenko OS. Dependence of Human-beta-defensin-1 level on drug-resistance spectrum and treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis. *German Science Herald.* 2020;2:4-8. doi: 10.19221/202021.
14. Sharma D, Bisht D. Role of bacterioferritin & ferritin in *M. tuberculosis* pathogenesis and drug resistance: a future perspective by interactomic approach. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:240. doi: 10.3389/fcimb.2017.00240.
15. Shenoï S, Friedland G. Extensively drug-resistant tuberculosis: a new face to an old pathogen. *Annu Rev Med.* 2009;60:307-20. doi: 10.1146/annurev.med.60.053107.103955.
16. Shevchenko OS, Todoriko LD, Matvyeyeva SL, Ovcharenko IA, Shvets OM, Pohorielova OO. External Respiratory Function, Inflammation Markers, and Life Quality Depending on the Volume of Tuberculosis Lung Lesion. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;3:5-10. doi: 10.30978/TB-2023-3-5.
17. Shevchenko OS, Todoriko LD, Matvyeyeva SL, Ovcharenko IA, Shvets OM, Pohorielova OO. Ferritin, IL-6 and human-beta-defensin-1 as prognostic markers of the course severity and treatment effectiveness of pulmonary tuberculosis. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;2:7-14. doi: 10.30978/TB-2023-2-7.
18. Shultis MW, Mulholland CV, Berney M. Are all antibiotic persisters created equal? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12: 933458. doi: 10.3389/fcimb.2022.933458.
19. Singh R, Dwivedi SP, Gaharwar US, Meena R, Rajamani P, Prasad T. Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Appl Microbiol.* 2020;128(6):1547-67. doi: 10.1111/jam.14478.
20. Strydom N, Gupta SV, Fox WS, et al. Tuberculosis drugs' distribution and emergence of resistance in patients' lung lesions: A mechanistic model and tool for regimen and dose optimization. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002773. doi: 10.1371/journal.pmed.1002773.
21. Tiberi S, Pontali E, Tadoloni M, D'Ambrosio L, Migliori GB. Challenging MDR-TB clinical problems – The case for a new Global TB Consilium supporting the compassionate use of new anti-TB drugs. *Int J Infect Dis.* 2019;80:68-72. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.040.
22. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *Oncology.* 2020;98(3):131-7. doi: 10.1159/000505099.
23. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022.* Geneva, WHO, 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодоріко², Р.С. Шевченко¹, С.Л. Матвєєва¹, І.А. Овчаренко¹, О.О. Погорєлова¹

¹Харківський національний медичний університет

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Залежність рівня β-дефензину-1, феритину та інтерлейкіну-6 від спектра лікарської стійкості й режимів протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень

Мета роботи — встановити залежність рівня β-дефензину-1, феритину та інтерлейкіну-6 від спектра лікарської стійкості і режимів протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 100 хворих на туберкульоз легень, яких розподілили на дві групи: 52 хворі на медикаментозно-чутливий туберкульоз і 48 хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз (пацієнти з множинною лікарською стійкістю (до ізоніазиду та рифампіцину) і пре-широкою лікарською стійкістю (до ізоніазиду, рифампіцину та фторхінолонів). Стандартне обстеження хворих передбачало рентгенографію органів грудної клітки, дослідження мокротиння мікроскопічним, молекулярно-генетичним та культуральними методами. Додатково визначали методом імуноферментного аналізу рівень β-дефензину-1, феритину та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у крові натще на початку лікування та через 60 днів. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0.

Результати та обговорення. Дослідження маркерів у хворих на медикаментозно-чутливий туберкульоз виявило статистично значущо вищі показники на початку лікування порівняно з показниками після отримання 60 доз: β-дефензин-1 (0 доз — $(23,38 \pm 3,48)$ пг/мл, 60 доз — $(11,83 \pm 2,30)$ пг/мл), феритин (0 доз — $(117,47 \pm 12,34)$ нг/мл, 60 доз — $(85,74 \pm 13,25)$ нг/мл), ІЛ-6 (0 доз — $(87,49 \pm 8,43)$ пг/мл, 60 доз — $(51,37 \pm 5,15)$ пг/мл). Порівняння рівня ІЛ-6 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз виявило статистично значущо вищий показник на початку лікування ($(99,78 \pm 8,52)$ і $(67,59 \pm 8,28)$ пг/мл відповідно), для β-дефензину-1 і феритину — через 60 доз лікування: β-дефензин-1 (0 доз — $(21,43 \pm 4,39)$ пг/мл, 60 доз — $(30,69 \pm 5,06)$ пг/мл), феритин (0 доз — $(105,13 \pm 8,72)$ нг/мл, 60 доз — $(153,43 \pm 20,29)$ нг/мл).

Висновки. Рівні β-дефензину-1, феритину та ІЛ-6 у хворих на медикаментозно-чутливий туберкульоз через 60 днів лікування статистично значущо знижуються, що супроводжується зменшенням клініко-рентгенологічних виявів туберкульозу та припиненням бактеріовиділення. У хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз до 60 доз лікування спостерігається підвищення рівнів β-дефензину-1 та феритину, що, імовірно, пов'язано із запізненням зниження бактеріального навантаження у таких хворих та пролонгованою активною імунною відповіддю. Проте вміст ІЛ-6 у цих хворих статистично значущо знижується, що, імовірно, пояснюється тим, що переважна роль ІЛ-6 — це стимуляція початкових фаз протитуберкульозної імунної відповіді. Відсутність статистично значущої різниці за досліджуваними маркерами між пацієнтами з медикаментозно-чутливим та лікарсько-стійким туберкульозом на початку лікування свідчить про те, що наявність лікарської стійкості у мікобактерій сама по собі не впливає на виразність туберкульозного запалення та активність протитуберкульозної імунної відповіді.

Ключові слова: β-дефензин-1, феритин, ІЛ-6, туберкульоз з множинною лікарською стійкістю, туберкульоз з широкою лікарською стійкістю.

Контактна інформація / Corresponding author

Погорєлова Ольга Олександрівна, д. філ., асист. кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії

<https://orcid.org/0000-0003-4819-9373>

61062, м. Харків, просп. Науки, 4

E-mail: oo.pohorielova@knnmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 06.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shevchenko OS, Todoriko LD, Shevchenko RS, Matvyeyeva SL, Ovcharenko IA, Pohorielova OO. Dependence of Human-Beta-Defensin-1, Ferritin and Interleukin-6 Levels on the Spectrum of Drug Resistance and Regimens of Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:8-13. doi: 10.30978/TB2024-2-8.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Shevchenko RS, Matvyeyeva SL, Ovcharenko IA, Pohorielova OO. Dependence of Human-Beta-Defensin-1, Ferritin and Interleukin-6 Levels on the Spectrum of Drug Resistance and Regimens of Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:8-13. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-8>.



V.G. Lyzogub¹, V.I. Petrenko¹, O.M. Savchuk², O.G. Kupchynska^{1,3},
T.M. Motsak¹, O.V. Dolylna¹, L.A. Kuzmenko¹,
V.-S.M. Halich¹, D.S. Novyk¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² NSC «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

³ SU «National Scientific Center named after Acad. M.D. Strazhesko National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Secondary Prevention of Multifocal Atherosclerosis Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The problem of secondary prevention of multifocal atherosclerosis (MAS) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is a leading cause of death in the world. Therefore, the search for drugs capable of affecting the destructive mechanisms underlying both MAS and COPD is an extremely urgent problem today.

Objective – to reduce the risks of destabilization of atherosclerotic plaques by reducing the levels of metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-9 in patients on MAS combined with COPD.

Materials and methods. The study included 62 men (68.1 ± 4.2) years old with MAS. All patients with MAS had clinical and functional signs of injury in coronary, cerebral and femoral vascular territories, 30 of these patients (group MAS-2) additionally had clinical and functional signs of COPD (GOLD-2). The control group (CG) consisted of 18 practically healthy men, aged (65.4 ± 3.7) years. Examination of the patients included echocardiography, dopplerography of the vessels of the neck and arteries of the lower extremities, determination of walking distance and ankle-brachial index, Holter ECG monitoring, spirometry and determination of MMP-2 and MMP-9 levels in blood. Patients of both groups were prescribed cilostazol (50 mg twice a day) and GABA aminalon (250 mg twice a day) on the background of basic treatment. The course of treatment lasted 16 weeks.

Results and discussion. During the initial examination of patients, MAS-2 group showed significantly ($p < 0.001$) lower volumetric blood flow in the studied arteries, and significantly ($p < 0.01$) higher levels of MMP-2 and MMP-9, as compared to CG, as well as with patients of the MAS-1 group. After 16 weeks of treatment, with the addition of cilostazol and aminalon, the level of MMP in the blood significantly ($p < 0.05$) decreased in both groups, in particular, in the MAS-2 group, in patients with the combined pathology of MAS and COPD, a significant decrease was found MMP-2 by 23.6 % ($p < 0.01$), and MMP-9 by 12.1 % ($p < 0.05$). Volumetric blood flow indicators increased significantly ($p < 0.05$) in all studied vascular territories, which led to improvement in clinical manifestations of the disease – a decrease in the number of painful and painless episodes of myocardial ischemia, and an increase in walking distance.

Conclusions. The use of a complex therapy of statins, cilostazol and GABA in patients with MAS combined with COPD allows to reduce significantly the levels of MMP-2 and MMP-9, which ensures the stability of atheromatous plaques and significantly improves blood supply in vascular territories with atherosclerotic lesions.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, multifocal atherosclerosis, metalloproteinases, volumetric blood flow.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and multifocal atherosclerosis (MAS) are chronic diseases that have in common the fact that they each have a negative effect on the supply of

oxygen to all organs and tissues of the human body. This circumstance determines the extreme urgency of researching the peculiarities of the clinical manifestations of their combination, taking into account

the high dependence of the vital activity of the brain and heart muscle on the supply of oxygen.

COPD is a heterogeneous disease, which today is the third cause of death worldwide [2, 23], giving way to cardiovascular pathology of atherosclerotic origin. COPD is responsible for approximately three million deaths and high global health costs [2, 23]. It has been established that concomitant cardiovascular diseases (CVD) significantly increase mortality associated with COPD, with about 30 % of all COPD patients dying as a result of cardiovascular manifestations [1, 13]. Currently, atherosclerosis is the leading cause of cerebral circulation disorders, peripheral artery disease, and coronary heart disease (CHD) [6, 10]. The most severe manifestation of atherosclerosis is multifocal, or generalized atherosclerosis, with simultaneous damage to two or more vascular territories, more often – coronary, cerebral, femoral. Numerous clinical studies indicate a deterioration of the course and an increase in mortality in the combination of COPD and atherosclerosis [4, 14, 20].

One of the main reasons for the development of cardiovascular complications and mortality is the formation and destabilization of atherosclerotic plaques (AP). As evidenced by numerous experimental and clinical data, zinc-containing matrix metalloproteases (MMPs) play a leading role in AP destabilization [9, 16, 21]. It is known that patients with a high frequency of repeated cardiovascular events are characterized by an increase in the level of MMP-2 and MMP-9 in AP [17, 18, 21]. A direct correlation between elevated levels of MMP-2 and MMP-9 in the blood and the mortality of patients with myocardial infarction was revealed [9, 12].

Numerous cross-sectional studies have reported elevated MMP-9 levels in cohorts of patients with COPD and the presence of an inverse relationship between forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and serum MMP-2 levels [15]. In two established cohorts of COPD patients, «PIROMICS» and «COPD Gene», elevated plasma MMP-9 concentrations were associated with COPD exacerbations. High levels of MMP-9 were observed in both cohorts with pronounced destructive changes in the bronchopulmonary structure of the lungs [22]. Today, it is known that the leading role in the destruction of the extracellular matrix belongs to MMPs, whose activity leads to the remodeling of the respiratory tract through cycles of damage and restoration of the extracellular matrix, the formation of pneumosclerosis and emphysema of the lungs [7, 22]. In addition, circulating levels of MMP-2 and MMP-9 can be indicators of the effectiveness of therapy in patients with CVD [12].

Considering the fact that COPD and MAS independently of each other lead to an increase in MMP

levels, compared to their reference values, patients with comorbid pathology (COPD + MAS) are at risk of developing cardiovascular complications associated with a significant increase in serum levels of MMP-9 and destabilization of AP. Researchers consider MMP-9 to be an independent predictor of AP destabilization [22].

Clinical and experimental studies have shown that antibiotics of the tetracycline group and statins are really effective means of reducing the levels of MMP-2 and MMP-9 and improving the course of CVD and COPD. Thus, doxycycline was effective in patients with acute myocardial infarction. In the «TIP-TOP study», doxycycline reduced myocardial infarct size and improved myocardial contractility in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction [3].

It is known that the long-term use of statins in both COPD and atherosclerosis reduces mortality. The results of a multi-ethnic, population-based prospective study in which 5,280 patients participated showed that statin treatment reduces the likelihood of developing both CHD and CVD in general (by 14 and 23 %, respectively), and overall mortality (by 18 %) [19]. Lu and others, found that the use of statins in patients with COPD significantly reduced all-cause and CVD-related mortality, as well as COPD exacerbations, while reducing C-reactive protein (CRP) levels and the severity of pulmonary hypertension [11].

These data were confirmed by the results of the Copenhagen population-based study, which revealed a decrease in CRP levels in the blood and the likelihood of disease exacerbations in patients with COPD and concomitant CVD while taking statins [5]. According to the data of the multicenter clinical study «EASY-FIT», long-term use of atorvastatin contributed to an increase in the thickness of the fibrous cap and stability of AP, as well as a decrease in the level of MMP-9 in patients with coronary artery disease [8].

Giving credit to statins, their effect on MMP is insufficiently effective, especially in patients with multifocal atherosclerosis with damage to several vascular territories.

Secondary prevention and simultaneous treatment of COPD and MAC is a rather difficult problem of practical medicine, given the fact that the main drugs used in the treatment of these diseases have the opposite direction. Effects on beta-adrenergic receptors, long-term use of corticosteroids in patients with MAC is undesirable, use of cholinolytics, theophylline or double LAMA/LABA, or triple therapy increase cardiovascular risk in patients with COPD. Accumulated data from randomized controlled trials based on the analysis of the end points

of acute myocardial infarction and stroke showed that combined COPD therapy is dangerous in patients with atherosclerosis [24].

In recent years, there has been an active search for drugs capable of controlling MMP levels. In our opinion, medicinal products that can be used in patients with MAS and COPD should meet three main requirements: first, they should not worsen the course of these diseases (neither COPD nor atherosclerosis), second, they should have a gerontological orientation, taking into account the age of the patients, and third, monitoring MMP-2 and MMP-9 levels.

Objective – to reduce the risks of destabilization of atherosclerotic plaques by reducing the levels of MMP-2 and MMP-9 in patients on multifocal atherosclerosis combined with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods

The study included 62 male patients, average age (68.1 ± 4.2) years with clinical manifestations of MAS, among whom 30 had COPD manifestations. The control group (CG) consisted of 18 practically healthy men, comparable in age (65.4 ± 3.7) years. All patients with MAS had clinical manifestations of intermittent claudication syndrome of atherosclerotic genesis (stage I–II according to the Fontaine–Pokrovsky classification). Patients with MAS were divided into two groups. The group MAS-1 consisted of 32 patients, 11 of whom had a history of ischemic stroke, 21 had an acute myocardial infarction (MI). The group MAS-2 consisted of 30 patients with clinical signs of atherosclerotic encephalopathy, of which 13 had a history of stroke, and 19 – MI. All patients of the group MAS-2 had clinical and functional signs of COPD (GOLD-2, moderate severity (FEV₁ from 50 to 79 % of normal)). 11 and 9 patients had concomitant arterial hypertension (AH), compensated diabetes mellitus (DM) in 10 and 7, cigarette smoking – 9 and 28 (on average 1 pack/day), patients of groups MAS-1 and MAS-2, respectively. All patients before inclusion in the study received information about the nature of the study and signed an informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria were as follows: history of hemorrhagic stroke, stroke up to 12 months before inclusion in the study, life-threatening heart rhythm disorders (ventricular, prolongation of the Q-T interval), stage IIA heart failure and above (according to the classification of M. Strazhesko–V. Vasilenko), history of gastrointestinal or other bleeding, liver or kidney failure (creatinine clearance < 25 ml/min), uncontrolled hypertension, oncological diseases.

A general clinical examination was performed on all patients; the level of MMP-2 and MMP-9 in

blood plasma was determined by enzyme immunoassay (ELISA). The ankle-brachial index (ABI) was also determined. Using ultrasound-doppler (Hitachi, Aloka, AriettaS70 device), volume flow (FV) and peak systolic velocity (PSV) parameters were determined in the carotid – *a. carotis interna* (ACI), arteries of the lower extremities – *a. femoralis communis* (AFC) and *a. tibialis posterior* (ATP), determined the degree of arterial stenosis. The number and duration of episodes of myocardial ischemia (MI) were determined with the help of Holter ECG monitoring (HM ECG), (KHAI-MEDICA Cardio Sens K device). Painless walking distance (PWD) and maximum walking distance (MWD) and cognitive function were determined.

In patients with COPD, research was carried out by the method of spirometry (spirometry) before and after the use of bronchodilators to determine the type of violation of lung ventilation and bronchial patency; the degree and reversibility of bronchial obstruction – narrowing of the bronchi, which forms such phenomena as shortness of breath and suffocation attack (RR – respiratory rate (min^{-1}); TV – tidal volume (L); VC – vital capacity of the lungs (%); RVi – inspiratory reserve volume (L); RVe – expiratory reserve volume (L); RV – residual volume; TLC – total lung capacity; FVC – forced vital capacity of the lungs (L); FEV₁ – forced expiratory volume in the first second (L); FEV₁/FVC, % – Typhno index (%); FEV_{25–75} – Maximum expiratory volume rate (L/s)).

Patients of both groups of MAS received basic therapy, which included: acetylsalicylic acid (ASA), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin-II receptor blockers (ARB-II), calcium antagonists, β -blockers and low doses of diuretics (if necessary) and, necessarily, statins. In addition, patients received cilostazol (50 mg twice a day) and GABA aminalol (250 mg twice a day). Patients in groups MAS-1 and MAS-2 were examined twice – before the appointment of additional treatment and 16 weeks after. CG was examined only during the initial examination. This study complied with the ethical principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association of Physicians (revision 2008), ethical and moral requirements according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000, including anonymity, confidentiality and charity.

Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS program, version 23, R. The normality of the distribution of the obtained data was performed by the Shapiro–Wilk method. With a normal distribution of data, the arithmetic mean value of the indicator (M) and standard deviation (\pm SD) were determined, when comparing the

Table 1. Doppler ultrasound indicators in patients of both groups before and after treatment

Arteries	Measurements	Control group (n = 18)	MAS-1 (n = 32)		MAS-2 (n = 30)	
			Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
ACI	PSV, cm/s	74.8 (62.7; 85.6)	137.2 (98.3; 132.6) ^{##}	118.4 (75.1; 121.3) ^{**}	146.7 (125.6; 155.2) ^{##}	131.5 (116.8; 143.6) [*]
	FV, mL/min	246.5 (186.5; 256.2)	183.5 (172.7; 231.4) ^{##}	218.7 (181.4; 254.5) [*]	154.2 (149.5; 177.8) ^{###}	179.9 (161.2; 210.4) [*]
AFC	PSV, cm/s	72.4 (58.2; 81.4)	76.2 (62.8; 83.3) [#]	72.8 (54.2; 96.7)	79.6 (69.2; 87.7) [#]	73.4 (66.8; 83.2)
	FV, mL/min	203.7 (167.4; 224.1)	89.6 (72.7; 97.4) ^{###}	110.7 (87.4; 132.6) ^{**}	78.3 (64.7; 83.8) ^{###}	95.7 (78.4; 115.3) ^{**}
ATP	PSV, cm/s	47.8 (36.9; 62.4)	81.4 (68.1; 96.5) ^{##}	69.3 (53.8; 95.9) ^{**}	82.5 (73.4; 97.6) ^{##}	73.8 (59.4; 82.1) ^{**}
	FV, mL/min	12.4 (8.7; 13.7)	3.9 (3.1; 5.8) ^{###}	5.4 (5.1; 7.7) ^{***}	3.4 (3.1; 5.0) ^{###}	4.7 (3.5; 6.8) ^{***}

Note. the difference in the values of the indicator compared to CG is significant: * p < 0.05; ## p < 0.01; ### p < 0.001; the dynamics of the indicator during treatment is reliable: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Table 2. Levels of MMP-2 and MMP-9 in patients of both groups before and after treatment

Groups of patients	MMP-2, CU/mg protein	MMP-9, CU/mg protein
Control group (n = 18)	0.109 (0.08; 0.113)	0.110 (0.09; 0.112)
MAS-1 (n = 32)	Before treatment	0.169 (0.154; 0.192) ^{##}
	After treatment	0.124 (0.118; 0.156) ^{***}
MAS-2 (n = 30)	Before treatment	0.182 (0.163; 0.198) ^{##}
	After treatment	0.139 (0.113; 0.149) ^{***}

Note. The difference in the values of the indicator compared to CG is significant: * p < 0.05; ## p < 0.01; ### p < 0.001; the dynamics of the indicator during treatment is reliable: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

values, the Student's t-test was used. When the data distribution was different from the normal distribution, the Wilcoxon test was used, the median, first and third quartiles (Me (Q1; Q3)) were calculated, when comparing the values, the method of paired samples was used, χ^2 was also used; univariate analysis of variance. The difference between the data samples was considered reliable at p < 0.05.

Results and discussion

All patients included in the study had intermittent claudication. Clinically, it was manifested by heaviness in the lower limbs, the need to stop while walking; instrumentally, this was confirmed by the determination of the ABI, which in the group MAS-1 was (0.68 ± 0.07), and in the group MAS-2 – (0.65 ± 0.08), while in the control group – (0.91 ± 0.07). The lack of difference between the ABI values in the MAS-1 and MAS-2 groups indicates a comparable lesion of the arteries of the lower extremities in patients of these groups.

During the Doppler examination in patients of both groups of MAS, APs were detected in all studied vessels (ACI, AFC, ATP) with a narrowing of their lumen from 25 to 74 %. APs with signs of their instability [14] were detected in the carotid and lower limb arteries in patients of both groups: in ACI – in 68.5 and 76.4 %, in AFC – in 73.4 and

78.9 % of patients, respectively, of MAS-1 and MAS-2 groups.

In patients of both groups, the indicators of volumetric blood flow in the examined arteries were significantly (p < 0.05) lower, compared to the control group (Table 1). All patients had intermittent claudication, first of all, FV indicators in the arteries of the lower extremities pay attention to themselves. So, before the treatment, the FV in the MAS-1 and MAS-2 groups were lower than in the control group, in all studied vessels: in AFC by 2.3 and 2.6 times (p < 0.001), in ATP – by 3.2 and 3.6 times (p < 0.001), in ACI – by 1.3 and 1.6 times (p < 0.001), respectively. More significant changes in volume blood flow in the MAS-2 group may be due to the presence of COPD.

Determination of the initial level of MMP in both groups of MAS also differed significantly (p < 0.05) compared to CG (Table 2). It is noteworthy that in the MAS-1 group the levels of MMP-2 and MMP-9 were significantly (p < 0.01) higher by 1.5 and 1.6 times (p < 0.01) compared to the control group. While in the MAS-2 group: the level of MMP-2 was 1.7 times (p < 0.01), and MMP-9 was 1.9 times (p < 0.01) higher, compared from CG. The data obtained by us coincide with the data of the literature [12, 15, 22], which once again confirms the dependence of the MMP level, especially MMP-9,

Table 3. Spirography indicators in patients of the MAS-2 group (n = 30) before and after treatment

Measurements	Proper	Before treatment		After treatment	
		Abs.	%	Abs.	%
RR, min ⁻¹		14.00 ± 3.12		16.00 ± 2.16	
TV, L		0.92 ± 0.08		0.94 ± 0.05	
MV, L		12.86 ± 3.17		14.96 ± 2.14	
VC, L	3.80 ± 0.11	3.5 ± 0.13	82.10 ± 1.26	3.6 ± 0.27	87.43 ± 4.72
RVi, L		1.43 ± 0.07		1.28 ± 0.08	
RVe, L		1.22 ± 0.03		1.19 ± 0.06	
RV	0.76 ± 0.04	0.90 ± 0.08	152.50 ± 12.71	0.82 ± 0.06	161.2 ± 13.52
TLC	4.56 ± 1.27	4.85 ± 0.56	106.40 ± 9.73	4.74 ± 0.26	103.23 ± 9.85
FVC, L	3.90 ± 0.28	4.06 ± 1.02	104.10 ± 10.20	4.04 ± 0.52	102.15 ± 9.75
FEV ₁ , L	3.24 ± 0.08	2.24 ± 0.31	69.10 ± 5.31	2.65 ± 0.32	75.12 ± 4.54
FEV ₁ /FVC, %		55.20 ± 4.72		62.61 ± 5.43	
FEV _{25%} L/s	6.39 ± 1.32	2.54 ± 0.18	71.0 ± 6.27	3.73 ± 0.42	82.6 ± 5.32
FEV _{50%} L/s	4.81 ± 0.31	2.47 ± 0.22	51.3 ± 4.17	3.58 ± 0.72	56.7 ± 2.72
FEV _{75%} L/s	2.53 ± 0.17	2.2 ± 0.12	34.4 ± 2.35	3.11 ± 0.26	51.6 ± 3.72

Note. Test with salbutamol: increase FEV₁ (6.0 ± 3.2) %.

on the presence of COPD and destructive changes in the bronchopulmonary structure of the lungs.

Also, significantly higher levels of MMP-2 and MMP-9 in MAS groups, compared to CG, are associated with a high risk of recurrent MI or death from MI and instability of atherosclerotic plaque and degree of arterial stenosis in patients with CHD [9, 16].

Another aggravating factor in patients of the MAS group, in particular in the MAS-2 group, is the presence of COPD. As can be seen from Table 3, the spirometry data improved, however, did not significantly change in the patients of the MAS-2

group after the treatment and corresponded to the GOLD-2.

After the treatment with the addition of cilostazol and GABA based on taking statins in patients of both groups of MAS, an improvement in the clinical picture was observed (reduction of pain sensations, paresthesias, numbness in the lower limbs when walking), which was confirmed by doppler. As a result of the treatment for 16 weeks, the volume blood flow indicators increased compared to the initial indicators (Figure). Thus, in the arteries of the lower extremities of patients of the MAS-1 and

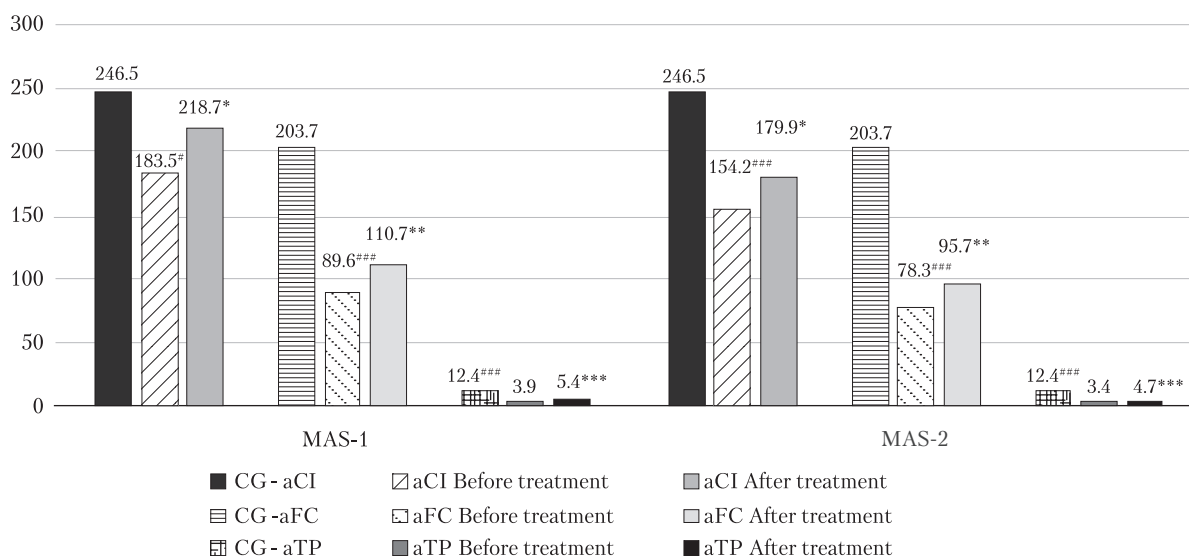


Figure. Indicators of volumetric blood flow in patients of both groups of MAS before and after treatment

The difference in the values of the indicator compared to CG: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; the dynamics of the indicator during treatment is reliable: *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

MAS-2 groups, the volumetric blood flow significantly increased, respectively: in ATP – by 38.4 and 38.2 %, in AFC – by 23.5 and 22.2 % ($p < 0.001$ in all cases). The dynamics of Doppler indicators corresponded to an increase ($p < 0.01$) in the walking distance in patients of both groups: PWD – by 54.2 % in the MAS-1 group and by 49.4 % in the MAS-2 group, and MWD, by 41.7 and 42.1 %, respectively.

Volumetric blood flow in the carotid arteries also increased ($p < 0.05$) in patients of both groups: in the MAS-1 group by 19.2 %, and in the MAS-2 group by 16.7 %. Against this background, an improvement in cognitive function was observed, in particular memory and attention. The frequency of episodes of myocardial ischemia (EMI) decreased ($p < 0.05$), both painful (PEMI) and painless (PIEMI) in both groups: in the MAS-1 by 15.4 and 14.6 %, and in the MAS-2 group by 13.2 and 12.8 %, respectively.

After the treatment, a positive dynamics of MMP was observed (see Table 2) in both groups of MAS: a significant decrease of MMP-2 ($p < 0.01$) – by 26.6 and 23.6 % and MMP-9 ($p < 0.05$) – by 12.9 and 12.1 %, respectively, in groups MAS-1 and MAS-2. Taking into account the known data from the literature regarding the existence of a positive relationship between the decrease in the activity of MMP-2 and MMP-9 and the stabilization of blood pressure and the reduction of the risk of repeated cardiovascular events, the dynamics of MMP under the influence of the combined treatment that we found indicate its positive effect not only on clinical manifestations and hemodynamic indicators, but also on AP stabilization [9, 16, 21].

Thus, the problem of treatment and secondary prevention of the combination of two diseases that are among the top three causes of mortality in the world – MAS and COPD, is caused by the confrontation of the mechanism of action of the main drugs used to treat these diseases. Moreover, this largely explains the high morbidity and mortality of patients who have a combination of MAS and COPD, which is significantly higher than mortality in patients with one pathology, monopathology – MAS or COPD.

The work presented by us is aimed at finding drugs capable of affecting the destructive mecha-

nisms underlying both MAS and COPD. Numerous studies [7, 15, 17, 18, 21, 22] testify to the leading role of MMP in the development of destructive changes of both the bronchopulmonary system in patients with COPD and vascular atherosclerotic lesions of the arterial territories in patients with MAS. For this purpose, we used a combination of statins with cilostazol and amlinalon.

Our studies have shown that a 16-week course of the combination of the above-mentioned drugs against the background of basic treatment leads to a significant decrease in plasma levels of MMP-2 and MMP-9, both in patients with isolated MAS and in patients with combined pathology of MAS and COPD. The specified dynamics of MMP was observed against the background of a significant decrease in the frequency of occurrence of PEMI and PIEMI, improvement of hemodynamic indicators, in particular, increase of volume blood flow indicators in the studied arteries, clinical reduction of COPD manifestations, reduction of intermittent claudication and improvement of cognitive functions.

Conclusions

1. In patients with the combined pathology of MAS and COPD, the level of MMP-2 and MMP-9 in blood plasma exceeded their levels in the group of MAS patients by 7.7 and 16.3 % (in both cases; $p < 0.05$) and 1.7 and 1.9 times (in both cases; $p < 0.01$), respectively, compared to the reference values of these indicators, despite long-term basic therapy.

2. In patients with the combined pathology of MAS and COPD adding to the standard therapy cilostazol and amlinalon contributes to a significant reduction of MMP-2 and MMP-9 by 23.6 % ($p < 0.01$) and 12.1 % ($p < 0.05$), respectively.

3. Under the influence of complex treatment with the addition of cilostazol and GABA in patients with MAS combined with COPD, a significant increase in volume blood flow in femoral arteries was observed (in AFC by 22.2 %; $p < 0.01$; in ATP by 38.2 %; $p < 0.001$) and cerebral (in ACI by 16.7 %; $p < 0.05$) territories, as well as a decrease ($p < 0.01$) in the manifestations of intermittent lameness and the number of painful and painless episodes of myocardial ischemia.

The author declares that he has **no conflict of interest**.

Funding sources. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

References

- Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012 Apr;1(1):60-74. doi: 10.1177/2048872612441582. PMID: PMC3760546.
- Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Mar 31;136(6):405-23. doi: 10.1042/CS20210835. PMID: 35319068; PMID: PMC8968302.
- Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(3):184-91. doi: 10.1093/eurheartj/eh420. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24104875.
- Chandra D, Gupta A, Strollo PJ Jr, et al. Airflow limitation and endothelial dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(1):38-47. doi: 10.1164/rccm.201510-2093OC. PMID: 26771278; PMID: PMC4960631.
- Damkjær M, Håkansson K, Kallemsen T, Ulrik CS, Godtfredsen N. Statins in High-Risk Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients: No Impact on Time to First Exacerbation and All-Cause Mortality – The STATUETTE Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Mar 5;16:579-589. doi: 10.2147/COPD.S296472. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Aug 19;16:2393-2395. PMID: 33707941; PMID: PMC7943323.
- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int*. 2022 Mar;72(3):151-60. doi: 10.1111/pin.13202. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076127.
- Houghton AM. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol*. 2015 May-Jul;44-46:167-74. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.002. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25686691.
- Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2207-17. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25456755.
- Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018 Jun;11(3):210-20. doi: 10.1007/s12265-018-9789-x. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29349668; PMID: PMC5974001.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr;592(7855):524-33. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33883728.
- Lu Y, Chang R, Yao J, Xu X, Teng Y, Cheng N. Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis. *Respir Res*. 2019 Jan 23;20(1):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3. PMID: 30674312; PMID: PMC6343315.
- Mashaqi S, Mansour HM, Alameddin H, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med*. 2021 Mar 1;17(3):567-91. doi: 10.5664/jcsm.8928. PMID: 33108267; PMID: PMC7927322.
- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524. PMID: 29355081; PMID: PMC5937157.
- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524. PMID: 9355081.
- Navratilova Z, Kolek V, Petrek M. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Jun;64(3):177-93. doi: 10.1007/s00005-015-0375-5. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611761.
- Olejarczyk W, Lacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int J Mol Sci*. 2020 May 31;21(11):3946. doi: 10.3390/ijms21113946. PMID: 32486345; PMID: PMC7313469.
- Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci*. 2015 May 5;16(5):10121-33. doi: 10.3390/ijms160510121. PMID: 25950760; PMID: PMC4463636.
- Spacek M, Zemanek D, Hutyrá M, Sluka M, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018 Mar;162(1):10-7. doi: 10.5507/bp.2018.004. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29467545.
- Talbot D, Delaney JAC, Sandfort V, Herrington DM, McClelland RL. Importance of the lipid-related pathways in the association between statins, mortality, and cardiovascular disease risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2018 Apr;27(4):365-72. doi: 10.1002/pds.4393. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29405501; PMID: PMC5937846.
- Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2009 May;24(3):164-8. doi: 10.1007/s00380-008-1103-4. Epub 2009 May 24. PMID: 19466515.
- Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29310800; PMID: PMC5765875.
- Wells JM, Parker MM, Oster RA, et al. Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPD Gene. *JCI Insight*. 2018 Nov 15;3(22):e123614. doi: 10.1172/jci.insight.123614. PMID: 30429371; PMID: PMC6302944.
- World Health Organization (2020) The top 10 causes of death: World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Google Scholar].
- Yang M, Li Y, Jiang Y, Guo S, He JQ, Sin DD. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2023 Feb 9;61(2):2200302. doi: 10.1183/13993003.00302-2022. PMID: 36137586.

В.Г. Лизогуб¹, В.І. Петренко¹, О.М. Савчук², О.Г. Купчинська^{1,3}, Т.М. Моцак¹, О.В. Долинна¹,
Л.А. Кузьменко¹, В.-С.М. Галіч¹, Д.С. Новік¹

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

² ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ

³ ДУ «Національний науковий центр імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

Вторинна профілактика мультифокального атеросклерозу, поєданого із хронічним обструктивним захворюванням легень

Проблема вторинної профілактики мультифокального атеросклерозу (МАС), поєданого з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), є однією з основних причин смертності в світі. Тому пошук лікарських засобів, здатних впливати на деструктивні механізми, що лежать в основі як МАС, так і ХОЗЛ, є актуальною проблемою.

Мета роботи — знизити ризик дестабілізації атеросклеротичних бляшок за рахунок зменшення рівня матриксних металопротеаз (ММП) 2 і 9 у пацієнтів із МАС у поєднанні з ХОЗЛ.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 62 чоловіків із МАС. Середній вік — (68,1 ± 4,2) року. Усі пацієнти мали клінічні та функціональні ознаки враження коронарного, церебрального та феморального судинних басейнів, 30 із них (група МАС-2) — клінічні та функціональні ознаки ХОЗЛ (GOLD-2), 32 (група МАС-1) — не мали ознак ХОЗЛ. Контрольну групу (КГ) утворили 18 практично здорових чоловіків. Середній вік — (65,4 ± 3,7) року. Обстеження пацієнтів передбачало проведення ехокардіографії, доплерографії судин шиї та артерій нижніх кінцівок, визначення дистанції ходьби та кістково-плечового індексу, холтеровське моніторування електрокардіограми, спірографію та визначення рівня ММП-2 та ММП-9 у плазмі крові. Пацієнтам обох груп на тлі базового лікування призначали цилостазол (50 мг двічі на добу) та препарат γ -аміномасляної кислоти аміналон (250 мг двічі на добу). Курс лікування тривав 16 тиж.

Результати та обговорення. При первинному обстеженні пацієнтів хворі групи МАС-2 мали статистично значущо ($p < 0,001$) нижчі показники об'ємного кровотоку в досліджуваних артеріях і статистично значущо ($p < 0,01$) вищі рівні ММП-2 та ММП-9 порівняно з КГ та хворими групи МАС-1. Після 16-тижневого лікування з додаванням цилостазолу й аміналону вміст у крові ММП статистично значущо ($p < 0,05$) знизився в обох групах, зокрема в групі МАС-2 рівень ММП-2 — на 23,6 % ($p < 0,01$), рівень ММП-9 — на 12,1 % ($p < 0,05$). Показники об'ємного кровотоку статистично значущо ($p < 0,05$) збільшилися в усіх досліджуваних судинних басейнах, що сприяло поліпшенню клінічних виявів захворювання — зменшенню кількості больових та безбольових епізодів ішемії міокарда, збільшенню дистанції ходьби.

Висновки. Застосування комплексної терапії (статинів, цилостазолу та γ -аміномасляної кислоти) у хворих на МАС у поєднанні з ХОЗЛ дає змогу статистично значущо знизити рівень ММП-2 і ММП-9, що забезпечує стабільність атероматозних бляшок та значно поліпшує кровопостачання в судинних басейнах з атеросклеротичним ураженням.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мультифокальний атеросклероз, металопротеази, об'ємний кровотік.

Контактна інформація / Corresponding author

Моцак Тетяна Михайлівна, PhD, доцент кафедри внутрішньої медицини № 4
<https://orcid.org/0000-0002-5545-8583>
E-mail: tetianamihalovna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 15.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 22.03.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Lyzogub VG, Petrenko VI, Savchuk OM, Kupchynska OG, Motsak TM, Dolynna OV, Kuzmenko LA, Halich V-SM, Novyk DS. Secondary Prevention of Multifocal Atherosclerosis Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:14-21. doi: 10.30978/TB2024-2-14.
- Lyzogub VG, Petrenko VI, Savchuk OM, Kupchynska OG, Motsak TM, Dolynna OV, Kuzmenko LA, Halich V-SM, Novyk DS. Secondary Prevention of Multifocal Atherosclerosis Combined with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:14-21. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-14>.



О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька,
К.Ю. Литвин, О.В. Шевельова
Дніпровський державний медичний університет

Вплив антиретровірусної терапії на перебіг ВЕБ-асоційованих лімфом

Мета роботи — визначити вплив антиретровірусної терапії (АРТ) на перебіг лімфом, індукованих вірусом Епштейна—Барр (ВЕБ), в інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено аналіз клініко-епідеміологічних, лабораторних і серологічних показників 57 хворих на ВІЛ із клініко-лабораторним підтвердженням наявності ко-інфікування ВЕБ. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 9 пацієнтів із лімфомами (66,7 % із них отримували АРТ без поєднання із хіміотерапією протипухлинними цитостатичними препаратами, решта АРТ не отримували), контрольну — 48 хворих без новоутворень.

Результати та обговорення. Для оцінки ефективності АРТ у лікуванні лімфом, індукованих ВЕБ, проаналізовано загальноклінічні, імунологічні та вірусологічні показники хворих на початку спостереження та через 6 міс терапії. У хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами, які отримували АРТ, зареєстровано збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів, зменшення вірусного навантаження ВІЛ, підвищення рівня гемоглобіну ($p < 0,05$), а також суттєве зниження вірусного навантаження ВЕБ ($p < 0,01$), у хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами, які не отримували АРТ, — подальше зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів і підвищення вірусного навантаження ВЕБ. Наведено два клінічних випадки, в одному з них пацієнтка отримувала паліативну хіміотерапію за схемою СНОР, але не отримувала АРТ у зв'язку з категоричною відмовою через погану переносність препаратів, в іншому випадку пацієнт отримував АРТ без прийому протипухлинних цитостатичних препаратів через категоричну відмову.

Висновки. За результатами проведених досліджень установлено, що застосування АРТ у хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами сприяло не лише поліпшенню основних показників, характерних для ВІЛ, а й суттєвому зменшенню вірусного навантаження ВЕБ ($p < 0,01$). Динаміка основних імунологічних і вірусологічних показників у хворих з ВЕБ-асоційованими лімфомами, які не отримували АРТ, була негативною, про що свідчило подальше зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів і підвищення вірусного навантаження ВЕБ. Із наведених клінічних випадків можна зробити висновок, що своєчасне призначення АРТ хворим із ВЕБ-асоційованими лімфомами є важливим інструментом терапії, яка не лише сприяє позитивним імунологічним і вірусологічним змінам при ВІЛ-інфекції, а й впливає на якість і тривалість життя хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, Епштейна—Барр вірусна інфекція, ВЕБ-асоційовані лімфоми, антиретровірусна терапія.

Упродовж багатьох років епідемія інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи. За статистичними даними, Україна посідає друге місце в Східній Європі та Центральній Азії за кількістю людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ). Згідно з офіційними даними Центру громадського здоров'я МОЗ України станом на 01.07.2023 р. у закладах охорони

здоров'я під медичним наглядом перебувало 158 308 ЛЖВ, що становить 386,1 на 100 тис. населення [1].

Моделювання тенденцій, яке демонструє подальше збільшення захворюваності на синдром набутого імунодефіциту (СНІД) і смертності в Україні та зокрема в Дніпропетровській області, відображує зростання захворюваності на опортуністичні інфекції та смертності від цих хвороб [11].

Провідну роль серед опортуністичних інфекцій відіграють герпесвірусні інфекції, зокрема вірус Епштейна—Барр (ВЕБ) [12]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, наведеними на офіційному web-сайті, близько 97 % ВІЛ-позитивних осіб мають серологічні маркери інфікування ВЕБ. Ко-інфікування ВЕБ значно підвищує ризик розвитку злоякісних новоутворень у ВІЛ-інфікованих осіб порівняно із загальною популяцією [4, 12]. Установлено, що 20—30 % уражень центральної нервової системи (ЦНС) у пацієнтів зі СНІД за даними морфологічного дослідження припадає на первинну лімфому (ПЛ) ЦНС (приблизно половина з них є множинними ураженнями) [5, 6]. За даними багатьох дослідників, первинна лімфома ЦНС є високоагресивною пухлиною, етіологічно пов'язаною з ВЕБ [2, 7]. ДНК ВЕБ виявляють у 100 % випадків ПЛ ЦНС. Морфологічно більшість ПЛ ЦНС належить до імунобластної форми дифузної В-великоклітинної лімфому із латентним перебігом III типу [13]. Прогноз ВІЛ-асоційованих ПЛ ЦНС є несприятливим, середня виживаність — від 2 до 4 міс, але пацієнти, що отримували хіміотерапію, мали кращі результати (1,5 року) [7, 13].

Лімфома Беркітта була першою злоякісною пухлиною, пов'язаною з вірусною інфекцією (40 % ВІЛ-асоційованих лімфом) [10, 14]. Ідентифікація ВЕБ як причини лімфому Беркітта понад 50 років тому була головним проривом у вірусології та онкології, а вивчення властивостей цього вірусу досі залишається темою досліджень [8].

Одним з основних чинників, що впливають на зниження захворюваності та смертності, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією, ЛЖВ, є антиретровірусна терапія (АРТ) [3]. Ефективність дії протівірусних препаратів на ВЕБ сумнівна. Триває вивчення дії АРТ на перебіг ВІЛ-інфекції з ко-інфекцією ВЕБ.

За даними деяких дослідників [3, 13], призначення АРТ сприяє імунній активації і може призводити до хронічної В-клітинної стимуляції та розмноження ВЕБ-інфікованих клітин. Монотерапія має нижчий контроль над ВІЛ-резервуаром й імунною активацією, ніж комбінована АРТ [3].

У дослідженні А. Montoya-Ferrer та співавт. [8] ВІЛ-інфіковані діти, що отримували АРТ, мали нижчу ймовірність ко-інфікування обома типами ВЕБ, а їхні показники навантаження ВЕБ були значно нижчими, ніж у дітей, які не отримували АРТ. Цікаво, що навантаження ВЕБ зазвичай було обернено пропорційно пов'язане з тривалістю АРТ. Діти, які отримували тривалий курс, мали нижчий рівень ДНК ВЕБ. Ці дані можуть свідчити про те, що АРТ стримує супер-

інфекцію ВЕБ і підтримує низький рівень віремії ВЕБ [3, 9]. Саме тому актуальним є визначення впливу АРТ при лікуванні пацієнтів із ко-інфекцією ВІЛ і ВЕБ.

Мета роботи — визначити вплив антиретровірусної терапії на перебіг лімфом, індукованих вірусом Епштейна—Барр, в інфікованих ВІЛ пацієнтів.

Матеріали та методи

Проведено аналіз клініко-епідеміологічних, лабораторних і серологічних показників 57 хворих на ВІЛ із клініко-лабораторним підтвердженням наявності ко-інфікування ВЕБ. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 9 пацієнтів із лімфомами та контрольну — 48 хворих без новоутворень.

Вияви ПЛ ЦНС зареєстровано в 7 (12,3 %) хворих. В 1 (1,8, %) пацієнта діагностовано В-клітинну великоклітинну лімфому фронтальної пазухи, центробластний варіант, ще в 1 (1,8 %) — лімфому Беркітта з ураженням шийних лімфатичних вузлів. Дані гістохімічного дослідження лімфом наведено в історіях хвороби. У групі хворих із лімфомами 6 (66,7 %) пацієнтів отримували АРТ без поєднання із хіміотерапією протипухлинними цитостатичними препаратами, 3 (33,3 %) пацієнтам АРТ не призначали у зв'язку з категоричною відмовою, з них 1 хворий отримував протипухлинні цитостатичні препарати.

Отримані дані опрацьовано за допомогою статистичних методів. Відмінності двох показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро—Уїлка. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу ознак, в інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна—Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних застосовували χ^2 -тест. Нормально розподілені показники наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне значення, m — похибка середнього арифметичного. Кількісні ознаки, які не мали нормального розподілу, описано медіанами (Me) та квантилями [$Q1$; $Q3$]. Усі розрахунки виконували у програмі SPSS 9.0 for Windows.

Результати та обговорення

Для оцінки ефективності АРТ у лікуванні лімфом, індукованих ВЕБ, проаналізовано загальноклінічні, імунологічні та вірусологічні показники хворих на початку спостереження та

Таблиця. Динаміка показників під впливом антиретровірусної терапії у хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами

Показник	Отримували АРТ (n = 6)		Не отримували АРТ (n = 3)	
	На початку спостереження	Через 6 міс	На початку спостереження	Через 6 міс
Гемоглобін, г/л	112,3 ± 2,3	127,0 ± 9,1*	105,0 ± 1,8	94,0 ± 1,9**
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл/мкл	48,0 [42,0–110,0]	109,0** [109,0–340]	44,0 [44,0–234,0]	6,0* [6,0–46,0]*
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	9,0 [0–30,0]	19,0* [10,0–21,0]	5,0 [5,0–16,0]	1,0* [1,0–5,0]*
Вірусне навантаження ВЕБ, копій/мл	502 [100–793]	210** [50–320]	1295 [820–1295]*	1500* [1240–2070]*
Lg вірусного навантаження ВЕБ, копій/мл	2,90 [2,70–3,0]	2,32** [1,69–2,51]	3,11 [2,91–3,11]	3,18* [3,09–3,32]*

Примітка. * p < 0,05 порівняно з пацієнтами, які отримували АРТ; * p < 0,05; ** p < 0,01 порівняно з вихідним показником.

через 6 міс терапії (таблиця). У пацієнтів із лімфофою до проведення АРТ зареєстровано зниження абсолютних показників лімфоцитів (CD3⁺) – 761 [473–893] кл/мкл проти 1164 [767–1505] кл/мкл у пацієнтів без лімфом (p = 0,034).

У хворих, які отримували АРТ, зареєстрували збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів, зменшення вірусного навантаження (ВН) ВІЛ, підвищення рівня гемоглобіну (p < 0,05), а також суттєве зниження ВН ВЕБ (p < 0,01) (див. таблицю). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень, які свідчать про те, що у більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ВЕБ-асоційованими лімфомами після АРТ рівень CD4⁺ Т-клітин підвищувався. Інші автори також повідомили, що своєчасне призначення АРТ стримує суперінфекцію ВЕБ і підтримує низький рівень веремії ВЕБ [3, 9]. Не призначення АРТ з різних причин у пацієнтів із ВЕБ-асоційованими лімфомами негативно впливає на перебіг і прогноз захворювання.

Для демонстрації ефективності застосування АРТ у хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами наводимо два клінічних випадки.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка В., 20 років, захворіла в кінці серпня 2012 р., коли помітила з правого боку шиї збільшення лімфовузлів, з'явилися слабкість, субфебрилітет. Дільничним лікарем скерована до гематолога. Проведено біопсію. Імуногістохімічно діагностовано лімфому Беркгіта з ураженням шийних лімфовузлів. Незабаром з'явився біль у животі. Обстежена на ВІЛ (первинно): позитивний результат. За результатами томографічного дослідження від 27.09.2012 р. у правій шийно-підщелепній ділянці виявлено конгломерат із численних безструктурних лімфатичних вузлів розміром 52 мм, з ділянками некрозу, нерівними горбистими контурами.

У неодорідній структурі печінки, в сегменті 8 виявлено гіпоінтенсивний вузол розміром 12 см.

Дані імунологічного дослідження 04.10.2012 р.: CD4⁺ – 16 % (234 кл/мкл), 23.10.2012 р.: CD3⁺/CD45⁺ – 74 %, CD3⁺ – 893 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺/CD45⁺ – 7 %, CD3⁺CD4⁺ – 89 кл/мкл, CD45⁺ – 1201 кл/мкл. Через 3 тиж після появи зазначених симптомів (17.10.2012 р.) призначено 8 курсів паліативної хіміотерапії за схемою СНОР – циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрислін + преднізон.

02.11.2012 р. госпіталізована в 21-шу клінічну лікарню м. Дніпра. При дослідженні крові за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції ДНК ВЕБ становить 820 копій/мл. Призначено АРТ за схемою зидовудин/ламівудин (AZT/ЗТС) + лопінавір/ритонавір (LPV/rtv). Через погану переносність хіміотерапії пацієнтка категорично відмовилася від її прийому. Через 3 міс після встановлення діагнозу пацієнтка померла.

Клінічний випадок 2. Пацієнт Ж., 37 років, ЛЖВ, шлях інфікування – парентеральний (споживач рекреаційних наркотичних препаратів ін'єкційним шляхом). Причина звернення по медичну допомогу – поява у вересні 2013 р. скарг на головний біль, запаморочення, слабкість, різке зниження слуху, періодичну інсомнію. При першому обстеженні на ВІЛ отримано позитивний результат. Пацієнта поставлено на облік у Дніпровський міський центр профілактики та боротьби зі СНІД. Зазначені симптоми наростали протягом року, приєдналися нудота, блювання, періодичні напади втрати свідомості, став агресивним. Оглянутий неврологом, рекомендовано проведення магнітно-резонансної томографії. За даними дослідження від 05.05.2014 р., визначаються ознаки об'ємного процесу розміром 50 × 40 × 15 мм у тім'яній та потиличній ділянках праворуч, системна гіпертрофія лімфоїдної тканини голови і шиї. Картина відповідає МАЛТ-лімфомі твердої мозкової оболони тім'яно-потиличної ділянки справа. Консультація лікаря-онколога: лімфома головного мозку,

твердої мозкової оболони правої тім'яної і потиличної частки з цефалгічним синдромом. На момент огляду оперативне лікування не показано. Після проведення протинабрякової терапії виписаний із незначним поліпшенням. Зберігався періодичний головний біль.

Дослідження імунологічного статусу від 21.05.2014 р.: CD3⁺ — 1572 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺/CD45⁺ — 7 %, CD3⁺/CD45⁺ — 90 %, CD45⁺ — 1739 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺ — 125 кл/мкл. 21.05.2014 р. при дослідженні крові якісним методом полімеразної ланцюгової реакції виявлена ДНК ВЕБ. 23.05.2014 р. пацієнтові призначена АРТ за схемою AZT + ЗТС + LPVr. Контроль вірусного навантаження ВІЛ уперше через 5 міс після початку АРТ — 892 РНК-копій/мл.

У липні 2014 р. пацієнт почав скаржитися на порушення сну, внутрішнє занепокоєння, дратівливість. Призначена консультація психіатра, за висновками якої у хворого діагностовано виразний психоорганічний синдром за астеничним варіантом.

Через 2 міс після попередньої магнітно-резонансної томографії виявлено значну позитивну динаміку за рахунок різкого зменшення зони перифокального набряку, відсутності мас-ефекту і зменшення розміру пухлини до 23 × 32 × 12 мм. Пацієнт відзначав поліпшення загального стану. Головний біль непокоїв рідше. Показники імунологічного обстеження 30.07.2014 р.: рівень CD4 — 19,5 % (340 кл/мкл). При подальшому спостереженні відзначено позитивну динаміку показників імунограми. При черговому зверненні в люто-

му 2017 р. показники імунограми були такими: CD3⁺/CD45⁺ — 76 %, CD3⁺ — 1841 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺/CD45⁺ — 27 %, CD45⁺ — 20 426 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺ — 662 кл/мкл, CD45⁺ — 20 426 кл/мкл. Вірусне навантаження ВІЛ РНК < 40 копій/мл. ДНК ВЕБ у крові не визначається. За даними магнітно-резонансної томографії з контрастуванням від 29.03.2017 р., вогнищеві зміни в правій тім'яній ділянці на тлі непрямих ознак енцефалопатії. Пухлина розміром 12 × 8 × 10 мм зі зменшенням у динаміці. При останньому огляді у жовтні 2018 р. (5-й рік після встановлення діагнозу) стан хворого відносно задовільний, ознаки психоорганічного синдрому відсутні, цефалгія виникає рідко. Продовжує приймати АРТ за схемою AZT + ЗТС + лопінавір/ритонавір (LPV/rtv).

Висновки

Застосування АРТ у хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами не лише сприяло поліпшенню основних показників, характерних для ВІЛ, а й суттєвому зменшенню ВН ВЕБ ($p < 0,01$).

Динаміка основних імунологічних і вірусологічних показників у підгрупі хворих із ВЕБ-асоційованими лімфомами, які отримували АРТ, позитивна — кількість CD4⁺-клітин є сталою, без тенденції до зменшення, ВН ВЕБ знижується.

Наведені клінічні випадки демонструють, що своєчасне призначення АРТ не лише сприяє позитивним імунологічним і вірусологічним змінам у разі ВІЛ, а й зменшенню розмірів пухлини та елімінації ВЕБ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: дизайн дослідження — О.А. Кушнерова; концепція дослідження — Л.Р. Шостакович-Корецька; збір та обробка матеріалу — О.А. Кушнерова, К.Ю. Литвин; статистична обробка — О.А. Кушнерова, О.В. Шевельова; аналіз отриманих даних — Л.Р. Шостакович-Корецька, О.А. Кушнерова, К.Ю. Литвин; редагування тексту — К.Ю. Литвин, Л.Р. Шостакович-Корецька.

Список літератури

1. Центр громадського здоров'я МОЗ України. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. 2023. Вип. 54. С. 13, 18, 30.
2. Bakkalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JEA, Taylor Graham S, Stagg HR. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):010405. doi: 10.7189/jogh.10.010405.
3. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med*. 2019 Mar;20 Suppl 1:3-11. doi: 10.1111/hiv.12708.
4. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:177-86. PMID:29743394.
5. Franca Raduan A, Travaglino A, Varricchio S, et al. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020 Nov;216(11):153192. doi: 10.1016/j.prp.2020.153192.
6. Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*. 2020. Jan;52(1):40-52. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.006.
7. Montgomery ND, Randall C, Painschab M, et al. High pre-treatment plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA level is a poor prognostic marker in HIV-associated, EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma in Malawi. *Cancer Med*. 2020. Jan;9(2):552-61. doi: 10.1002/cam4.2710.
8. Montoya-Ferrer A, Sanosyan A, Fayd'herbe De Maudave A, et al. Clinical and biological factors associated with early Epstein-Barr Virus infection in HIV-exposed uninfected infants in Eastern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2021;72(6):1026-32. doi: 10.1093/cid/ciaa161.
9. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, et al. Burkitt lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2003288. doi: 10.1200/JCO.20.03288.
10. Richter J, John K, Staiger AM, et al. Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features. *Br J Haematol*. 2022;196:681-9. doi: 10.1111/bjh.17874.
11. Shostakovych-Koretskaya LR, Lytvyn KY, Gubar IO, Chukhalova IV, Gudova MG, Lopatenko AA. Main characteristics

- and prognosis of development of HIV epidemic in Dnipropetrovsk region. *Medicni perspektivi*. 2020;(1):166-74. doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200417.
12. Smith NA, et al. Differences in the Epstein–Barr virus gp350 IgA antibody response are associated with increased risk for coinfection with a second strain of Epstein–Barr virus. *J Infect Dis*. 2019 Feb 23;219(6):955-963. doi: 10.1093/infdis/jiy601.
 13. Verdu-Bou M, Tapia G, Hernandez-Rodriguez A, Navarro J-T. Clinical and therapeutic implications of Epstein–Barr virus in HIV-related lymphomas. *Cancers*. 2021;13(21):5534. doi: 10.3390/cancers13215534.
 14. Yoshimori M, Imadome KI, Tomii S, et al. [Cerebrospinal fluid findings in chronic active Epstein-Barr virus infection with central nervous system involvement]. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(4):367-72. doi: 10.11406/rinketsu.59.367.

O.A. Kushnierova, L.R. Shostakovych-Koretska, K.Yu. Lytvyn, O.V. Shevelova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Impact of Antiretroviral Therapy on the Progression of EBV-Associated Lymphomas

Objective – to determine the impact of antiretroviral therapy (ART) on the progression of lymphomas induced by Epstein–Barr virus (EBV) in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV).

Materials and methods. We analysed clinical-epidemiological, laboratory and serological indicators of 57 HIV-infected patients with clinically and laboratory-confirmed EBV co-infection. Patients were divided into two groups: the primary group consisted of 9 patients with lymphomas (66.7 % of whom received ART without concurrent chemotherapy with cytostatic antitumor agents, while the rest did not receive ART), and the control group included 48 patients without neoplasms.

Results and discussion. To assess the effectiveness of ART in treating EBV-induced lymphomas, we analysed the general clinical, immunological and virological indicators of patients at the start of observation and after 6 months of therapy. In patients with EBV-associated lymphomas receiving ART, there was an increase in CD4⁺ lymphocytes, a decrease in HIV viral load, an increase in hemoglobin levels ($p < 0.05$), and a significant reduction in EBV viral load ($p < 0.01$). In patients with EBV-associated lymphomas who did not receive ART, there was a further decrease in CD4⁺ lymphocytes and an increase in EBV viral load. Two clinical cases are presented: in one, a patient received palliative chemotherapy according to the CHOP regimen but did not receive ART due to an absolute refusal because of poor drug tolerance; in the other case, the patient received ART without cytostatic antitumor drugs due to an absolute refusal.

Conclusions. The study results established that the use of ART in patients with EBV-associated lymphomas not only improved the primary indicators characteristic of HIV but also significantly reduced the EBV viral load ($p < 0.01$). The dynamics of the main immunological and virological indicators in patients with EBV-associated lymphomas who did not receive ART were negative, as evidenced by the further decrease in CD4⁺ lymphocytes and an increase in EBV viral load. From the clinical cases presented, it can be concluded that the timely administration of ART to patients with EBV-associated lymphomas is a crucial therapeutic tool that not only facilitates positive immunological and virological changes in HIV infection but also affects the quality and duration of life in patients with EBV-associated lymphomas.

Keywords: HIV infection, Epstein–Barr virus infection, EBV-associated lymphomas, antiretroviral therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Кушнієрова Олена Анатоліївна, к. мед. н.
<https://orcid.org/0000-0002-6388-1066>
E-mail: kushnierovaea@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 05.02.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 20.03.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кушнієрова ОА, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Шевельова ОВ. Вплив антиретровірусної терапії на перебіг ВЕБ-асоційованих лімфом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:22-26. doi: 10.30978/TB2024-2-22.
- Kushnierova OA, Shostakovych-Koretskaya LR, Lytvyn KYu, Shevelova OV. Impact of Antiretroviral Therapy on the Progression of EBV-Associated Lymphomas. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:22-26. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-22>. Ukrainian.



I.M. Maietnyi

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

Use of Densitometric Indicators from Free DICOM-Viewer and Digital Data Processing Programs in the Surgical Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis

Objective – to determine the potential of using freely distributed specialised digital data processing programs and free DICOM-viewers for assessing densitometric indicators obtained from computed tomography of the thoracic organs. This aims to facilitate the planning of surgical treatment for patients with pulmonary tuberculosis and to substantiate methods for preventing pulmonary-pleural complications.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on the examination and treatment results of 103 patients with specific tuberculous lesions of the lungs. Histological examination of the resected material determined the degree of the specific inflammatory process in the affected tissue, based on which patients were categorised into groups. Group I included 32 patients with low activity of the specific inflammatory process, Group II comprised 37 patients with moderate activity and Group III included 34 patients with high activity. Using five common digital processing programs, densitometric indicators of the thoracic organs' structures were obtained. The accuracy of density indicators displayed by these programs was analysed in comparison with the results of histological examinations.

Results and discussion. According to our data, the densitometric indicators obtained using free DICOM-viewers and digital data processing programs show a strong correlation with the reference standard and among themselves. The determined density indicators have a strong association with histological findings of emphysema and fibrosis of the lung parenchyma. These indicators are reliably identified both in cases of high activity of specific inflammation in the lung parenchyma and in inactive processes, allowing for patient stratification. It was found that the average density values of the mediastinal lymph nodes in cases of inactive specific inflammatory processes in 80 % of cases were (54.4 ± 17.8) HU. Values of (15.0 ± 2.5) HU characterised high activity of specific inflammatory processes and the progressive phase of the disease. Clinically, 89 (86.4 %) of the patients with significant deviations in the densitometric density indicators of the lung parenchyma from the norm experienced prolonged air leakage in the postoperative period. In 96 (93.2 %) patients with altered density of mediastinal lymph nodes, prolonged postoperative exudation through pleural drains was noted. Patients with altered densitometric indicators had complicated intraoperative and postoperative courses. Changes in the density of the lung parenchyma detected on computed tomography of the thoracic organs were confirmed in 96.1 % of cases by histological examination of the resected material. These changes were reliably detected by all the programs studied.

Conclusions. Densitometric indicators obtained using DICOM-viewers and digital data processing programs enable the planning of surgical treatment for patients with pulmonary tuberculosis and the reasoned application of methods to prevent pulmonary-pleural complications.

Keywords

Tuberculosis, densitometry, digital image processing, surgical treatment.

A disease known for centuries, tuberculosis (TB) remains one of the major infectious diseases worldwide, continuing to exhibit high incidence rates. According to the World Health Organization, the global treatment success rate for patients with drug-resistant TB stands at only 60 %, which is alarmingly low. Tuberculosis continues to pose a serious public health challenge, prompting ongoing research into optimal diagnostic and treatment strategies in medical institutions around the globe [16].

In a significant number of cases, clinical decision-making regarding tuberculosis treatment tactics is based on the results of radiological examinations [7].

A widely accepted standard format that enables doctors to evaluate, store and transmit medical images is DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Specialised software, known as a DICOM-viewer, is used to work with this format.

The study of pulmonary parenchyma and interstitial structures is typically conducted using a grayscale presentation on the monitor screen, which is visually convenient for researchers. To form more qualified conclusions, specialists have increasingly adopted objective CT evaluation methods, such as densitometric indicators, which reduce the subjective interpretation of medical images and aim for precise characterisations of intrathoracic processes.

To enhance the efficiency of specialists' work, computer-aided decision-making (CAD) systems have been developed and implemented. It has been demonstrated that the use of CAD systems is more efficient in terms of both time and research quality [8].

Furthermore, the existence of independent clinical protocols and medical imaging tools underscores the need to study the compatibility and performance of CT-imaging software [3].

The development of software incorporating artificial intelligence (AI) for analysing and evaluating medical reports is significant. Studies show a higher correlation between the conclusions derived by specialists and those by AI systems than between specialists themselves in certain clinical scenarios [10].

The increasing demand for imaging studies, coupled with the heightened workload on doctors—particularly in emergency situations—may lead to a rise in diagnostic errors [2]. However, it has been demonstrated that artificial intelligence can significantly enhance the diagnostic accuracy of radiography in tuberculosis screening [6].

The primary objective of integrating software with artificial intelligence (AI) in medical imaging is not to surpass radiologists in diagnostic efficiency, but to enhance it. AI-based image analysis, particularly through deep learning techniques, has gained popularity in recent years. It is extensively used for classifying and segmenting large volumes of unlabeled data, which are prevalent in medical settings.

This approach aims to reduce the subjectivity and time burden traditionally associated with manual labeling processes [15].

The assessment of the radiological picture is crucial in planning the surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Surgical treatment, recognised as a method that can significantly enhance the effectiveness of tuberculosis treatment, demands careful consideration of the optimal timing and extent of intervention [14].

X-ray diagnostics stands as a primary method that supports a reasoned approach to prescribing surgical treatment. It enables clinicians to thoughtfully formulate a plan for surgical intervention, whether it involves sublobar resection or lobectomy [17].

The introduction of high-tech and minimally invasive surgical techniques requires a thorough preoperative study of the patient's anatomy. Intraoperative 3D navigation, utilised in video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with a 3D viewer, enhances the safety and precision of anatomic resections [13].

Complex modern surgical procedures demand accurate identification of the state of intraparenchymal planes and vascularisation features within the affected segment to mitigate the risk of developing pulmonary and pleural complications. Currently, specialised solutions such as automated diagnostics and virtual reality are being employed in preoperative planning and medical research, incorporating artificial intelligence to improve outcomes. Notably, programs like LungQ (Thirona) and Sense Care-Chest DR Pro (SenseTime) have received certification under the European Union Medical Device Regulation (MDR). These programs are capable of automatically detecting pulmonary nodules, pneumonia-related lesions (including those associated with COVID-19) and fractures, and they provide comprehensive qualitative and quantitative analyses along with structured reports.

There remain challenges concerning the interpretation of data obtained and its practical application in clinical practice, which are crucial for integrating new technologies into everyday medical settings [12].

Objective – to explore the potential of utilising freely available specialised digital data processing programs and free DICOM-viewers for determining densitometric parameters from chest computed tomography. This study aims to facilitate the planning of surgical treatment for patients with pulmonary tuberculosis and to develop strategies for preventing pulmonary and pleural complications.

Materials and methods

This study is based on the examination and treatment of 103 patients with tuberculous lung lesions

Table 1. The densitometric parameters obtained by the studied programs, HU

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-705 ± 392	-701 ± 388	-716 ± 385	-702 ± 287	-708 ± 392	-716 ± 394
Max	-293 ± 35	-290 ± 328	-302 ± 333	-283 ± 346	-297 ± 334	-297 ± 332
Mean	-618 ± 384	-612 ± 375	-626 ± 381	-612 ± 378	-623 ± 91	-624 ± 385

Note. The Kruskal—Wallace criterion exceeds 0.081. Asymptotic significance is greater than 0.05.

who underwent surgery at the Thoracic Surgery Department of the state organisation «National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine». The degree of the specific inflammatory process in the affected tissue was assessed through histological examination of the resected material.

Densitometric parameters of the chest structures were obtained using five commonly used digital processing programs and free DICOM-viewers. The accuracy of the density indices provided by these programs was then analysed by comparing them with the results of the histological examinations.

Densitometric parameters were evaluated across various thoracic structures: the ipsilateral lung parenchyma not involved in the specific process, mediastinal lymph nodes, segmental bronchial walls of the lung segment affected by the specific process and the density of the walls of cavities or foci with specific lesions of the lung parenchyma.

To ascertain the accuracy of these densitometric indices, patients were divided into three groups based on the activity level of the specific inflammatory process as determined by histological evaluation. Group I consisted of 32 patients with low activity, Group II included 37 patients with moderate activity, and Group III comprised 34 patients with high activity of the specific inflammatory process.

We analysed densitometric parameters on the axial sections of chest CT scans, specifically examining the minimum (min), maximum (max) and average (mean) density values in Hounsfield units (HU), which most software programs automatically determine. The average density values for each group were calculated, and these indicators were correlated with the activity levels of the specific inflammatory process to assess the diagnostic value of the derived criteria.

Widely used free DICOM-viewers such as K-Pacs, DICOM-Viewer Philips, 3D Slicer 4.13.0 from the Lung CT Analyser project, Online Free DICOM and Dragonfly software provided for non-commercial scientific research by Object Research Systems (ORS), Montreal, Canada, were employed to determine and compare densitometric parameters.

The reference values were determined using Vitrea 2 software Version 4.1.14.0 of the Aquilion ISX-101A scanner (Toshiba, Japan).

Quantitative indicators were compared using the Kruskal—Wallace test. Generally, the study utilised freely downloadable programs that are accessible to a broad user base and not dependent on specialised equipment. The collection, storage and mathematical processing of the research data were conducted using licensed software products included in the Microsoft Office Professional 2007 package, OPEN No Level license No. 43437596.

Results and discussion

The DICOM-viewer application is generally consistent across most programs, though it exhibits subjective differences in the user interface that can affect perception. The ease of use largely depends on the user's familiarity and the technical specifications of the personal computer.

Indicators of lung parenchyma density in areas free from lesions are accurately determined by all the tools presented. The processes of emphysematosis and fibrosis in the lung parenchyma, against the backdrop of specific therapy, are precisely and informatively assessed by these viewers. The phenomena of emphysematous disease are consistently reported by the viewers with 100 % accuracy. An increase in lung parenchyma density was determined with a minor error margin of (5 ± 2) Hounsfield Units (HU), relative to the standard set by the Vitrea 2 program, provided by the manufacturer of the Aquilion CT scanner. Additionally, during the automated determination of density indicators, a deviation of (7 ± 4) HU was observed.

No statistically significant differences were observed in the densitometric parameters obtained by the programs under study, as detailed in Table 1. It is noteworthy that there was a consistency in determining both the maximum and minimum densities of the lung parenchyma across the studied programs.

However, the analysis of segmental bronchial density demonstrated notable discrepancies in the estimation of indicators. Due to the anatomical complexities of the bronchus, which include mem-



Fig. 1. An example of forming a region of interest, bronchial walls

branous and cartilaginous parts, accurately defining the region of interest (ROI) for the programs proved challenging (see Fig. 1).

The measurement of the bronchial wall thickness and the accuracy in defining the region of interest (ROI) contributed to significant discrepancies in densitometric parameters, detailed in Table 2. When assessing the densitometric parameters of the segmental bronchial wall, substantial deviations in Hounsfield Unit (HU) values were observed. Statistical analysis of the bronchial wall density, using data obtained from the studied programs, showed that the groups differed significantly in terms of maximum, minimum and average density values.

Furthermore, correlation analysis between segmental bronchial density and signs of specific

inflammation did not demonstrate a significant relationship. This lack of significance precluded the inclusion of this indicator as a reliable diagnostic feature.

Distinct patterns emerged in the study of mediastinal lymph nodes. Examination of the densitometric characteristics of regional mediastinal lymph nodes indicated a decrease in their density associated with active specific inflammatory processes in the lung parenchyma. Furthermore, the presence of calcification within the lymph node stroma significantly influenced their densitometric characteristics, as evidenced by an increased variance in HU values within the regions of interest. The average values of mediastinal lymph node density are detailed in Table 3.

Table 2. Densitometric parameters detected in segmental bronchi are presented in average values

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-383 ± 215	-278 ± 10	-160 ± 407	-302 ± 151	-207 ± 214	-357 ± 228
Max	-138 ± 127	-182 ± 12	64 ± 312	106 ± 142	-89 ± 153	-13 ± 127
Mean	-236 ± 168	-230 ± 72	-14 ± 277	45 ± 286	-25 ± 124	-236 ± 168

Note. The Kruskal—Wallace criterion exceeds 0.072. Asymptotic significance is less than 0.032.

Table 3. Densitometric indices of mediastinal lymph nodes (mean values obtained using the studied programs) are presented in average values

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-18 ± 34	-9 ± 42	-11 ± 38	-9 ± 42	-25 ± 12	-18 ± 34
Max	42 ± 17	38 ± 12	34 ± 25	53 ± 17	43 ± 17	50 ± 20
Mean	-25 ± 32	-15 ± 55	-9 ± 37	-7 ± 45	-22 ± 36	-21 ± 22

Note. The Kruskal—Wallace criterion exceeds 0.072. Asymptotic significance is greater than 0.05.

It was observed that the average density of mediastinal lymph nodes during inactive specific inflammatory processes, in 80 % of cases, was recorded at (54.4 ± 17.8) HU. Conversely, indicators of (15.0 ± 2.5) HU were indicative of high activity in the specific inflammatory process and the disease's progression phase. No statistical differences were noted between the density values obtained using the various programs studied.

The maximum, minimum and average density values of the mediastinal lymph nodes calculated by the programs demonstrated an asymptotic significance value greater than 0.05. This suggests that these density measures can be considered significant diagnostic features and may be utilised as criteria in clinical decision-making.

The accuracy of densitometric parameters within specific lesion foci or cavity walls was evaluated across the formed groups. In Group I, no statistically significant differences were observed in the density indices. An illustration showing how different viewers display density indicators at a low level of activity of a specific inflammatory process is provided in Fig. 2.

All the programs analysed determined the maximum and minimum density values consistently, with no significant differences noted in either the average values or the standard deviations. The Kruskal–Wallace test produced values ranging from 0.07 to 0.83, with an asymptotic significance of 0.08. These findings are detailed in Table 4.

In Group II patients, no statistically significant differences were observed in the maximum and average HU values. The Kruskal–Wallace test values ranged from 0.06 to 0.87, with an asymptotic significance of 0.07. These data are detailed in Table 5.

For patients in Group III, the density indices for maximum and average values exhibited a significant correlation with high activity levels of the specific inflammatory process. The Kruskal–Wallace test values varied from 0.08 to 0.92, with an asymptotic significance of 0.08. The minimum density values showed a weak correlation, and there was a standard deviation close to the mean values. Average values of the density indicators are presented in Table 6.

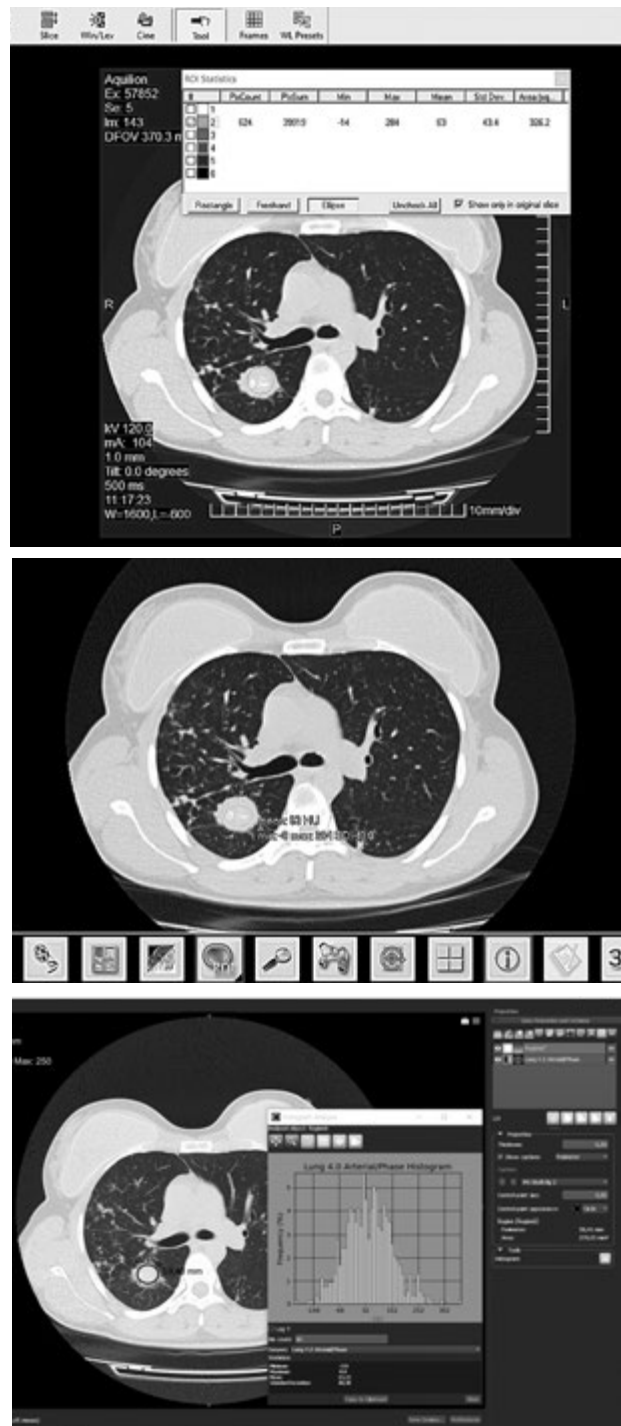


Fig. 2. Display of density indices at a low degree of activity of a specific inflammatory process by different viewers 63 HU

Table 4. Densitometric indices of the affected areas detected at low activity of a specific inflammatory process, presented in average values

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-233 ± 53	-243 ± 84	-243 ± 61	-260 ± 48	-227 ± 17	-225 ± 28
Max	-331 ± 42	-310 ± 58	-418 ± 32	-454 ± 25	-436 ± 35	-432 ± 24
Mean	42 ± 18	41 ± 22	40 ± 24	44 ± 27	38 ± 21	39 ± 14

Note. The Kruskal–Wallace criterion exceeds 0.06. Asymptotic significance is greater than 0.05.

Table 5. Densitometric indices of the affected areas revealed a moderate degree of activity of a specific inflammatory process

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-11 ± 21	3 ± 14	27 ± 24	-28 ± 27	12 ± 22	9 ± 16
Max	123 ± 29	102 ± 17	131 ± 17	111 ± 57	92 ± 23	115 ± 24
Mean	41 ± 14	27.6 ± 8.0	33 ± 21	33 ± 17	29 ± 12	28.2 ± 8.0

Note. The Kruskal—Wallace criterion exceeds 0.06. Asymptotic significance is greater than 0.05.

Table 6. Densitometric indices of the affected areas revealed at a high degree of activity of a specific inflammatory process (mean values)

Parameter	DICOM-Viewers K-Paks	DICOM-Viewers Philips	Free Online DICOM Images Viewer	3D Slicer	Dragonfly	Vitrea 2
Min	-400 ± 98	-260 ± 95	-382 ± 97	-312 ± 64	-457 ± 37	-478 ± 52
Max	80 ± 36	78 ± 24	53 ± 12	69 ± 47	83 ± 28	89 ± 32
Mean	15.0 ± 12.7	-16 ± 14	-9 ± 36	11.0 ± 12.4	8 ± 23	3 ± 22

Note. The Kruskal—Wallace criterion exceeds 0.06. Asymptotic significance is greater than 0.05.

The asymptotic significance values exceeded 0.05, suggesting a consistency in the Hounsfield indices determined by different programs. This confirms the similarity in both the maximum and minimum density indicators of the lung parenchyma as assessed by the evaluated programs.

An illustration depicting the region of interest (ROI) definition in the parenchyma and in areas affected by a specific inflammatory process for a second patient is shown in Fig. 3.

The average density values, measured in Hounsfield units by the various viewers, did not show statistical differences. However, when measuring precision to the «second decimal place» or to the hundredth, an advantage was observed with specialised research programs.

It was determined that automated digital data processing programs accurately depicted changes in the structure of the parenchyma. The identification of emphysematous areas localised in the region of surgical intervention facilitated the planning of reinforced suturing of the parenchyma. This strategic planning enabled timely implementation of methods to prevent increased bleeding at the intervention site.

Specialised programs facilitated the assessment of the spread of emphysematous areas, enabling the precise formulation of a surgical intervention plan. This strategic planning allowed for the reinforcement of lung sutures during surgery, which helped to prevent leakage. An example of the specialised program is illustrated in Fig. 4.

Clinically, 86.4% of the patients (89 out of 103) with significant deviations in the densitometric parameters of lung parenchyma density experienced

prolonged air discharge during the postoperative period. Additionally, prolonged postoperative exudation through pleural drains was observed in 93.2 % of the patients (96 out of 103) who exhibited altered density of the mediastinal lymph nodes.

In 4.85% of cases (5 out of 103), the scope of the surgical intervention was expanded from atypical resection to lobectomy. This adjustment involved the removal of both the parenchyma affected by the specific disease process and areas of emphysematous-altered parenchyma, aiming to prevent potential postoperative complications.

In 11.6 % of the cases, the detected compaction and fibrosis in the surgical area manifested as prolonged air discharge during the postoperative period. This was observed in 23.3 % more cases compared to patients who underwent surgery on parenchyma that was unchanged in density.

Patients exhibiting altered densitometric parameters experienced a complicated intraoperative and postoperative course. Notably, changes in the lung parenchyma's density detected by chest CT were morphologically confirmed through histological examination of the resected material in 96.1 % of cases. These findings were consistently identified by all the programs studied. Therefore, the detection of density changes in chest structures during surgical planning enabled the implementation of preventive measures, reducing the risk of pulmonary and pleural complications postoperatively.

It has been established that free DICOM-viewers and digital data processing programs, accessible to a wide range of users, can effectively be used to determine the heterogeneity of tissues and structures within the chest. These tools help identify

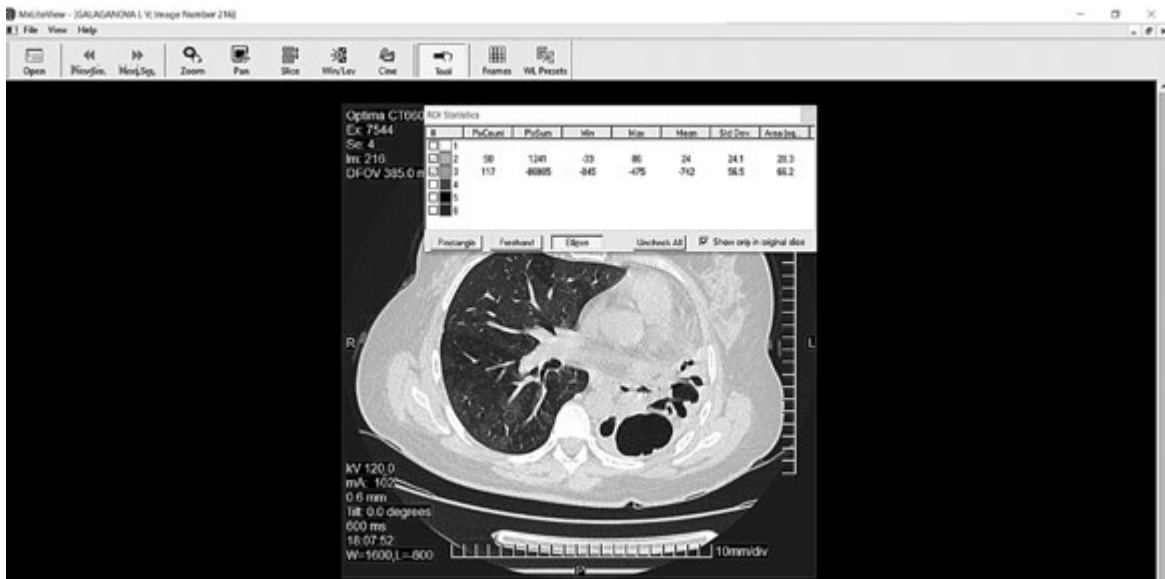


Fig. 3. Display of the region of interest in the parenchyma and in the area affected by a specific inflammatory process



changes associated with disease progression or treatment responses. Additionally, they play a crucial role in stratifying patients, both during initial diagnostic evaluations and subsequent treatment adjustments and personalisation.

The use of non-invasively obtained, objective data enables the identification of patterns across different stages of treatment, allowing for timely adjustments in patient management. Furthermore, the application of radiomics in detecting characteristics and mutations in lung tumors underscores the potential of specialised software systems to address complex diagnostic challenges [4, 5].

Researchers highlight that despite TB remaining a global health threat in the 21st century, its diagnosis and treatment still largely rely on a few diagnostic and research tools developed over a century ago. In contrast, molecular imaging techniques represent a significant advancement, focusing on visualising molecules of interest within living subjects, rather than relying on preserved tissue samples [1, 9].

In deep learning, datasets are essential for training models effectively. These models typically require extensive data to function optimally, as larger datasets generally lead to better generalisation. However, in the field of medical visualisation, the creation of these datasets poses significant challenges due to various complexities and ethical considerations [11].

The availability of free and widely distributed software enables the medical community to engage more effectively in solving diagnostic challenges and optimising treatment strategies in the surgical management of patients with pul-

Fig. 4. An example of 3D-Slicer operation with AI installed, the ability to select the required density range in HU units, and automatic generation of parenchyma density reports

monary tuberculosis, by providing universally accessible assessment tools.

Undoubtedly, while artificial intelligence (AI) has rapidly integrated into our daily lives, it does not equate machines with humans but rather serves as a powerful instrument in the hands of skilled professionals. Experts emphasise the importance of adapting to the new reality where artificial intelligence and human expertise coexist [1].

Conclusions

1. Specialised digital data processing programs and free DICOM-viewers can effectively and accurately assess specific lesions of the lung parenchyma and intrathoracic structures.
2. Densitometric parameters of intrathoracic structures obtained using free DICOM-viewers and digital data processing programs show no statis-

tically significant differences based on the method of data acquisition, supporting their use in the surgical planning for patients with pulmonary tuberculosis.

3. It is advisable to assess the state of the tracheo-bronchial tree using bronchoscopy results. The individual selection of the region of interest (ROI) for the bronchial wall did not yield statistically significant characteristic indicators.
4. Densitometric parameters obtained from chest CT scans of patients with pulmonary tuberculosis can guide the selection and application of preventive measures for pulmonary and pleural complications.
5. Indicators derived from CT scans of patients can facilitate machine learning applications and patient stratification, enhancing personalised treatment approaches.

The work was performed at the expense of the state budget, is a part of the research work «To develop an algorithm for the use of valve bronchoblocking in the treatment of patients with tuberculosis and nonspecific lung diseases with concomitant pathology» and «To develop an algorithm for the use of surgical treatment in patients with pulmonary tuberculosis using computerized densitometry» No. state registration 01180007366.

The author declares that he has **no conflict of interest**.

References

1. Bertoncini AL, Serafim MC. Ethical content in artificial intelligence systems: a demand explained in three critical points. *Front Psychol.* 2023 March 30 [cited 2024 Feb 02];14. doi: 0.3389/fpsyg.2023.1074787.
2. Bruls RJ, Kwee RM. Workload for radiologists during on-call hours: dramatic increase in the past 15 years. *Insights Imaging.* 2020 Nov 23 [cited 2024 Jan 28];11(1). doi: 10.1186/s13244-020-00925-z.
3. Chao HS, Tsai CY, Chou CW, et al. Artificial intelligence assisted computational tomographic detection of lung nodules for prognostic cancer examination: a large-scale clinical trial. *Biomedicines.* 2023 Jan 6 [cited 2024 Jan 28];11(1):147. doi: 10.3390/biomedicines11010147.
4. Cousin F, Louis T, Dheur S, et al. Radiomics and delta-radiomics signatures to predict response and survival in patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers.* 2023 March 25 [cited 2024 Feb 02];15(7):1968. doi: 10.3390/cancers15071968.
5. Cui S, Ming S, Lin Y, et al. Development and clinical application of deep learning model for lung nodules screening on CT images. *Sci Rep.* 2020 August 12 [cited 2024 Jan 28];10(1). doi: 10.1038/s41598-020-70629-3.
6. Fanni SC, Marcucci A, Volpi F, Valentino S, Neri E, Romei C. Artificial intelligence-based software with CE mark for chest x-ray interpretation: opportunities and challenges. *Diagnostics.* 2023 July 10 [cited 2024 Jan 24];13(12):2020. doi: 10.3390/diagnostics13122020.
7. Feyisa DW, Ayano YM, Debelee TG, Schwenker F. Weak localization of radiographic manifestations in pulmonary tuberculosis from chest x-ray: a systematic review. *Sensors.* 2023 July 29 [cited 2024 Jan 29];23(15):6781. doi: 10.3390/s23156781.
8. Matsumoto S, Ohno Y, Aoki T, et al. Computer-aided detection of lung nodules on multidetector CT in concurrent-reader and second-reader modes: a comparative study. *Eur J Radiol.* 2013 August [cited 2024 Jan 28];82(8):1332-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.02.005.
9. Ordóñez AA, Tucker EW, Anderson CJ, et al. Visualizing the dynamics of tuberculosis pathology using molecular imaging. *J Clin Investig.* 2021 March 1 [cited 2024 Feb 02];131(5). doi: 10.1172/jci145107.
10. Peloschek P, Sailer J, Weber M, Herold CJ, Prokop M, Schaefer-Prokop C. Pulmonary nodules: sensitivity of maximum intensity projection versus that of volume rendering of 3D multidetector CT data. *Radiology.* 2007 May [cited 2024 Jan 28];243(2):561-9. doi: 10.1148/radiol.2432052052.
11. Rehman A, Khan A, Fatima G, Naz S, Razzak I. Review on chest pathologies detection systems using deep learning techniques. *Artif Intell Rev.* 2023 March 20 [cited 2024 Feb 02]. doi: 10.1007/s10462-023-10457-9.
12. Sadeghi AH, Maat AP, Taverne YJ, et al. Virtual reality and artificial intelligence for 3-dimensional planning of lung segmentectomies. *JTCVS Tech.* 2021 June [cited 2024 Jan 28];7:309-21. doi: 10.1016/j.jtc.2021.03.016.
13. Sardari Nia P, Olsthoorn JR, Heuts S, Maessen JG. Interactive 3D reconstruction of pulmonary anatomy for preoperative planning, virtual simulation, and intraoperative guiding in video-assisted thoracoscopic lung surgery. *Innovations.* 2019 Feb [cited 2024 Jan 28];14(1):17-26. doi: 10.1177/1556984519826321.
14. Vashakidze SA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KG, et al. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2021 July 23 [cited 2024 Jan 28]. doi: 10.1093/ejcts/ezab337.
15. Xiong Z, Stiles MK, Yao Y, et al. Automatic 3D surface reconstruction of the left atrium from clinically mapped point clouds using convolutional neural networks. *Front Physiol.* 2022 April 27 [cited 2024 Feb 02];13. doi: 10.3389/fphys.2022.880260.
16. Xu CJ, Lu PX, Li CH, He YL, Fang WJ, Xie RM, et al. Chinese expert consensus on imaging diagnosis of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2024 Jan [cited 2024 Jan 28];14(1):1039-60. doi: 10.21037/qims-23-1223.
17. Yang Y, Zhang S, Dong Z, et al. Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis. *J Cardiothorac Surg.* 2021 March 17 [cited 2024 Jan 28];16(1). doi: 10.1186/s13019-021-01401-5.

Є.М. Маєтний

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

Використання денситометричних показників free DICOM-viewer і програм цифрової обробки даних при хірургічному лікуванні пацієнтів із туберкульозом легень

Мета роботи — визначити можливості застосування безкоштовно поширюваних спеціалізованих програм цифрової обробки даних та free DICOM-viewer's для визначення денситометричних показників, отриманих при комп'ютерній томографії органів грудної клітки, для планування хірургічного лікування пацієнтів із туберкульозом легень і обґрунтування способів профілактики легенево-плевральних ускладнень.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження та лікування 103 пацієнтів зі специфічним туберкульозним ураженням легень. При гістологічному дослідженні резекційного матеріалу визначено ступінь специфічного запального процесу в ураженій тканині, згідно з яким пацієнтів розподілили на групи. До групи I залучено 32 пацієнти з низькою активністю специфічного запального процесу, до групи II — 37 пацієнтів із помірною активністю, до групи III — 34 пацієнти з високою активністю. За допомогою п'яти поширених програм цифрової обробки отримано денситометричні показники структур органів грудної клітки пацієнтів. Проаналізовано точність відображення показників щільності досліджуваними програмами при зіставленні з результатами гістологічного дослідження.

Результати та обговорення. За нашими даними, денситометричні показники, отримані за допомогою free DICOM-viewer's і програм цифрової обробки даних, мають сильну кореляцію з еталонним показником та між собою. Визначені показники щільності мають сильний зв'язок із гістологічними виявами емфіземи та фіброзуванням легеневої паренхіми. Достовірно визначаються як при високій активності специфічного запалення в паренхімі легені, так і при неактивних процесах, що дає змогу провести стратифікацію пацієнтів. Установлено, що середні показники щільності медіастинальних лімфатичних вузлів при неактивному специфічному запальному процесі в 80 % випадків мали значення ($54,4 \pm 17,8$) HU. Показники ($15,0 \pm 2,5$) HU характеризували високу активність специфічного запального процесу і фазу прогресування захворювання. Клінічно 89 (86,4 %) пацієнтів зі значним відхиленням денситометричних показників щільності паренхіми легені від норми мали тривалий скид повітря в післяопераційний період. У 96 (93,2 %) пацієнтів зі зміненою щільністю лімфатичних медіастинальних вузлів відзначено тривалу післяопераційну ексудацію по плевральних дренажах. Пацієнти зі зміненими денситометричними показниками мали ускладнений інтраопераційний та післяопераційний перебіг. Виявлені при комп'ютерній томографії органів грудної клітки зміни щільності легеневої паренхіми в 96,1 % випадків підтверджено результатами гістологічного дослідження резектованого матеріалу. Ці зміни були достовірно виявлені всіма досліджуваними програмами.

Висновки. Денситометричні показники, отримані за допомогою DICOM-viewer's та програм цифрової обробки даних, дають змогу провести планування хірургічного лікування пацієнтів із туберкульозом легень і обґрунтовано застосовувати способи профілактики легенево-плевральних ускладнень.

Ключові слова: туберкульоз, денситометрія, цифрова програмна обробка зображень, хірургічне лікування.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 20.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.03.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Maletnyi I.M. Use of Densitometric Indicators from Free DICOM-Viewer and Digital Data Processing Programs in the Surgical Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:27-36. doi: 10.30978/TB2024-2-27.
- Maletnyi I.M. Use of Densitometric Indicators from free DICOM-viewer and Digital Data Processing Programs in the Surgical Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:27-36. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-27>.



E. Lesnic¹, L.D. Todoriko², I.V. Yeremenchuk²,
O.S. Shevchenko³, V.I. Slyvka²

¹ State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemițanu»,
Chisinau, Republic of Moldova

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The Role of Microbiological and Radiological Tests in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Conditions of the Pandemic COVID-19

The impact of the methods for diagnosis of pulmonary tuberculosis is perceived in the fastness in setting up the actions aiming to isolate the source infection and to treat it in due time.

Objective – to establish the role of microbiological and radiological tests in diagnosis of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological context of tuberculosis associated to the COVID-19 pandemics (2020–2022).

Materials and methods. It was conducted a case-control study which included 172 patients diagnosed with pulmonary tuberculosis, as new case, distributed in two groups, the 1st group – 116 patients diagnosed through the radiological methods and the 2nd group – 56 patients, diagnosed through microbiological methods.

Results and discussion. The main peculiarities of patients diagnosed with tuberculosis regardless of methods of investigation were male gender, low social and economic state and high prevalence of the harmful habits with impact on the health state. Patients diagnosed through the microbiological methods were residing more frequently in rural areas, with low accessibility to healthcare services, identified through a long-evolving symptomatology, late detection, expressiveness of the clinical symptomatology and a high rate of poor treatment outcome. Recommendations were established that systematic screening for tuberculosis should be performed in all social-vulnerable groups, fortified by the individualised therapeutic approach.

Conclusions. The case-control study identified that the main peculiarities of patients diagnosed with tuberculosis regardless of methods of investigation were male gender, low social and economic state and high prevalence of harmful habits such as smoking and alcohol consumption. Patients diagnosed through the microbiological methods were residing more frequently in rural areas, with low accessibility to healthcare services, concluded through a long-lasting symptomatology, late detected forms of tuberculosis, high expressiveness of the clinical symptomatology and severe evolution, followed by a high rate of poor treatment outcomes, including death. Patients diagnosed through the radiological methods were more frequently from urban sectors, from tuberculosis clusters, with comorbidities with high risk for tuberculosis sickness, such as HIV infection, diabetes and mental disorders which constituted included in active screening programs. The lack of positive microbiological assay results was the consequence of the unilateral and limited forms of pulmonary and determined a higher rate of treatment success rate.

Keywords

Tuberculosis, risk factors, X-ray examination, microbiological examination, result of treatment.

Tuberculosis (TB) is a social-determinate disease with a high prevalence in the Eastern European Region (EER), including in the Republic of Moldova (RM) [2–5]. The main barriers to achieving TB control in EER are social, economic, educa-

tional and psychological issues [3, 6]. According to World Health Organization (WHO), EER is a high-risk zone for communicable diseases, with an inadequate concern regarding social determinants of health [1, 5, 6, 14, 16]. Almost all countries listed

in the WHO list with the highest burden of multi-drug resistant TB (MDR-TB) are located in the EER [1, 4, 13, 15]. The countries with the highest rates of TB are the poorest and have many unequal social inequalities including very limited access to healthcare [1, 3, 16]. The studies showed that affected by TB people usually live in absolute poverty, which provides the ideal condition for the spreading of *Mycobacterium tuberculosis* [3, 5, 6, 9, 10]. Often in those households, poverty is associated with malnutrition and HIV infection, which both conditions diminish the immune resistance of the organism making them vulnerable to TB [6, 10, 11].

In the RM TB is one of the priority public health problems, and its prevention and control are strategic objectives of the Strategy «European Moldova» which integrates the principles of the National Public Health Programme [12]. Statistical data from recent years demonstrated an improvement in the epidemiological indicators, as a result of the provision of patient-centred TB healthcare services, based on prevention, detection and treatment [2, 7, 8]. The constantly positive trend from the pre-pandemic period (until 2019) experienced an alarming decline in the context of the COVID-19 pandemic [7–9, 12, 13, 15]. The monitoring indicators assessing the response to TB, which included data from 2019, known as the pre-pandemic year established a 38.7 % reduction in the number of new, relapse cases detected in 2020 compared to 2019 and a slight increase of 2.7 % in 2022 compared with 2021. Starting with 2020, followed by 2021 and 2022 the TB epidemiological indicators were reported to the Moldovan population of 3,079,908 people (including right bank – 2,053,238, left bank – 378,329) and children – 648,341 (right bank – 561,961, left bank – 86,380). The incidence of new cases and relapses in 2022 was 68.8/100,000 population (2,121 cases) and in 2021 – 67.1/100,000 population (2,068 cases) with the rate of TB-HIV co-infection of 13 %. In 2022, 1,666 new cases of TB were register compared with 1,614 new cases in 2021 the incidence was calculated to 54.1/100,000 population and was compared to 52.4/100,000 population in 2021. The incidence of TB relapses in 2022 was 14.8/100,000 population (457 cases), compared to 2021 – 14.7/100,000 population (454 cases), constituting 22 % of the global incidence. The rate of pulmonary forms with lung destruction in new pulmonary TB cases in 2022 was 37 % (559 cases) and in 2021 – 41 % (591 cases), which is double compared with pre-pandemic period [7, 8]. The mortality was 5.7/100,000 population and death registered until one year after detection constituted 43 % [7, 8]. Exposed data demonstrated delayed diagnosis of late detected forms of pulmonary TB,

but no clinical and radiological aspects were assess in correlation with the methods of diagnosis – microbiological and radiological.

Objective – to establish the role of microbiological and radiological tests in diagnosis of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological context of tuberculosis associated to the COVID-19 pandemics.

Materials and methods

The research was conduct as retrospective, selective, and descriptive and included a cohort of 172 patients diagnosed with pulmonary TB during the period 1.1.2020–31.12.2022 in Chisinau, RM. The inclusion criteria were: age older than 18 years, TB diagnosed by the pulmonologist, detected as the new case and signed informed consent.

The patients were distributed in two groups, 1st group included 116 patients diagnosed with pulmonary TB through radiological investigations, without microbiological positive tests and were compared with the 2nd group of 56 patients with positive for TB assays (Ziehl-Neelson staining, PCR assay Gene Xpert MTB/Rif). The diagnosis of pulmonary TB was established according to the criteria provided by the national policy Nr. 123. Every patient was investigated through the sputum examination at Ziehl-Neelson staining, PCR assay Gene Xpert MTB/Rif and culture on the Lowenstein–Jensen and liquid BACTEC media. In the 1st group, the radiological methods were applied – chest X-ray examination in 2 incidences – 116 (100 %), tomosynthesis – 23 (20 %) and high-resolution computed tomography – 14 (12 %). In 35 (30 %) cases, 3D bronchial fibroscopy with the aspiration of tracheo-alveolar liquid was performed.

The study's schedule included data about:

- biological and social peculiarities, demographic characteristics (living in urban/rural areas);
- economic peculiarities: economic state (employed, unemployed, retired, disabled,) and health-insurance coverage (presence/lack of health insurance);
- characteristics with high risk: homelessness, migration, history of detention, infectious contact;
- case-management: health care seeking behaviour and addressability to healthcare settings, methods used for TB detection, the medical staff involved in the detection, comorbidities, complications and HIV status;
- TB-related characteristics: localization (pulmonary/secondary extrapulmonary), results of microbiological assays, anti-tuberculosis treatment and the outcome.

Other investigations performed were: hemoleuogramme, urine analysis, serum biochemical tests (transaminases, urea, creatinine, lactate dehydrogenase), and tests for HIV markers.

Table 1. Distribution according to the biological peculiarities and demographics (%)

Indicators	1 st group (n = 116)	2 nd group (n = 56)	p
Men	72 (62 %)	44 (78 %)	< 0.05
Women	44 (38 %)	12 (22 %)	< 0.05
<i>Age, y.o.</i>			
18–24	16 (14 %)	6 (11 %)	> 0.05
25–34	20 (17 %)	12 (22 %)	> 0.05
35–44	32 (27 %)	16 (28 %)	> 0.05
45–54	28 (24 %)	14 (25 %)	> 0.05
> 55	20 (17 %)	8 (14 %)	> 0.05
Urban	88 (75 %)	38 (65 %)	> 0.05
Rural	20 (17 %)	20 (36 %)	> 0.05
Homeless	4 (3 %)	5 (9 %)	< 0.01

Note. p — significance at ANOVA test.

The statistical assays have been used for the analysis of variation (ANOVA test) and Student's t-test. Statistical significance was determined by the value of $p < 0.05$. Multiple linear regression (RML) was performed to calculate the odds ratio (OR) for the evaluation of the risks.

Results and discussion

Distributing patients by sex, was determined that in the 1st group 62 % were men and 38 % women, the male/female ratio — 1.6/1.0, while in the 2nd group 78 % were men and 22 % women, the male/female ratio — 3.7/1.0. The comparative analysis showed that men were more often diagnosed through microbiological methods, which is associated with high contagiousness, with an OR = 3.1 (95 % CI: 1.25–4.19), $\chi^2 = 0.03$. By distributing the patients into age groups according to the WHO classification was established in the 1st the highest rate were integrated in the group 35–44 years old (y.o.) — 27 %, 45–54 y.o. — 24 %, 25–34 y.o. and > 55 y.o. — with a similar rate 17 %, 18–24 y.o. — 14 % of patients. In the 2nd group predominated patients between 35–44 y.o. — 28 %, 45–54 y.o. — 25 %, 25–34 y.o. — 22 %, > 55 y.o. — 14 %, 18–24 y.o. — 11 %. Distributing patients in two age groups, younger 35 and older 35, there were no statistical differences between them. The biological peculiarities of the patients confirmed that both young age people and older have a similar chance of developing TB and are to be detected through microbiological or radiological assays. So, for patients of any age we will apply the prevention measures to reduce the risk of developing TB and in cases with clinical suspicion to be investigated according to the national policy, performing microbiological and radiological tests.

Evaluating the place of residence of patients when TB was diagnosed, the urban location was establi-

shed in majority of patients of all groups — 76 % in the 1st group and 65 % in the 2nd group. Patients from the 2nd group were living more frequently in rural localities 36 % vs. 24 % cases in the 1st group. So, radiological methods for diagnosis were more accessible to patients living in urban sectors compared with rural areas, without statistic evidence. The homeless were identified in a small proportion in both groups: 3 % vs. 9 %. The data are displayed in Table 1.

The patients were evaluate according to the last level of academic education and divided into several groups: primary, incomplete secondary, completed secondary (general school, specialised secondary) and superior studies. In the 1st group predominated the patients with secondary level 48 %, followed by incomplete secondary 27 %, then specialised level 14 % followed in a minor proportion primary 7 % and superior studies — 2 %. In the 2nd group every second had secondary graduated education 50 %, followed by incomplete secondary studies 25 %, then primary education 14 % and specialised degree in 11 % cases. Low level of academic education slightly predominated in the 2nd group — 50 (89 %) vs. 98 (84 %) cases in the 1st group. This finding demonstrated that the low level of academic education predisposes the development of TB, but has no impact on access to certain detection methods.

Tuberculosis affects socially vulnerable groups and while evaluating the economic status was found that in the 1st group predominated employed individuals 42 %, then unemployed 34 % and in a lower proportion students 10 % and retired 7 %. In the 2nd group the patients with a stable economic state as being employed were only 25 % and the majority were socio-economical vulnerable — 42 %, retired 14 %, disabled 11 % and students 7 %. So, this finding demonstrated the fact that the low socio-economical level predisposed to detection by microbiological methods as being symptomatic, because they have a limited access to radiological methods, with an OR = 2.9 (95 % CI: 1.19–3.96), $\chi^2 = 0.02$. The obtained data confirmed that socio-economical support and awareness should be provide to all socially vulnerable groups, giving them accessibility to radiological investigations.

The distribution of patients according to marital status classified them in groups: married, single, divorced, widowed. In the 1st group predominated married individuals — 60 %, followed by single state — 24 % and in a similar proportion divorced/widowed 16 % of cases. In the 2nd group predominated married 57 %, followed by singles 33 % and divorced/widowed 10 %. Single either married state was established in a similar proportion in

patients from both groups. Exposed data are reflected in the Table 2.

Considering the totality of the particularities with an impact on the case-detection was established that men and patients residing in rural localities, with the socially vulnerable state were more predisposed to the detection through the microbiological methods, which involves an important epidemiological risk and women. Patients residing in urban localities and economically stable were more detected through the radiological investigations without a positive microbiological state.

Analyzing the scientific review, which demonstrated that the harmful habits with high risk for TB are: smoking, alcohol consumption and the illicit drug use was identified that in the 1st group active smoking was identified in 62 %, chronic or abusive alcohol consumption in 2 % and no drug use. While in the 2nd group smoking was established in 77 %, alcohol consumption 16 % and 4 % of patients were drug users. Epidemiological contact was established at 21 % of the 1st group which involved the systematic screening and in 11 % of the 2nd group and represented a contributing and facilitating factor for radiological investigation in scope of diagnosis OR = 4.1 (95 % CI: 2.1–5.8), $\chi^2 = 0.01$. Returned from abroad during the last 12 months 7 % in the and 4 former detainees (3 %). All these characteristics related to the socio-economic peculiarities exposed an important impact on the diagnosing methods of TB in the epidemiological conditions of COVID-19 epidemics.

National policy recommends the detection of the new cases of the pulmonary TB through the microbiological examination of the symptomatic cases. Studying the case-detection characteristics of the patients, it was found that in the 1st group 27 % of the cases were people from high-risk groups and were detected through the systematic screening compared with 15 % from the 2nd group, represents an indicator of accessibility to the preventive healthcare services. By the other side an increased use of the systematic screening in the 1st group was conditioned by a higher rate of patients with high risks: HIV-infection 10 % vs. 4 %, comorbidities such as diabetes mellitus 4 % vs. 1 %, mental disorders in 6 % vs. 1 % in the 1st group vs. 2nd group, respectively, immunosuppressive conditions and chronic immunosuppressive treatment for autoimmune pathologies in 2 % in the 1st group. Passive detection of symptomatic cases predominated in the 2nd group 73 % vs. 48 % and constitute an indicator of the late detection of contagious forms. The direct addressing to the specialised services in physiology was used in a slightly higher proportion by the patients of the 2nd group 32 % vs. 25 % in the 1st group which is an

Table 2. Distribution according to the social peculiarities (%)

Indicators	1 st group (n = 116)	2 nd group (n = 56)	p
<i>Education</i>			
Primary	8 (7 %)	8 (14 %)	> 0.05
Incompleted secondary	32 (27 %)	14 (25 %)	> 0.05
Secondary general	56 (48 %)	28 (50 %)	> 0.05
Specialised training	16 (14 %)	6 (11 %)	> 0.05
Superior studies	2 (2 %)	0	> 0.05
Employed	48 (42 %)	14 (25 %)	< 0.05
Unemployed	40 (34 %)	24 (42 %)	> 0.05
People with disabilities	8 (7 %)	6 (11 %)	> 0.05
Student	12 (10 %)	4 (7 %)	> 0.05
Retired	8 (7 %)	8 (14 %)	> 0.05
Married	70 (60 %)	32 (57 %)	> 0.05
Single	28 (24 %)	18 (33 %)	> 0.05
Divorced/widowed	16 (16 %)	6 (10 %)	> 0.05

Note. p — significance at ANOVA test.

indicator of reduced accessibilities either of lack of confidence in the primary healthcare services.

Clinical aspects when diagnosis of TB was established were characterized by subacute onset (7–30 days) in 67 % patients from the 1st group vs. 9 % in the 2nd group and a lost lasting evolution (> 90 days) in the 2nd group 60 % vs. 7 % in the 1st group. A similar proportion of the patients in both groups complained of TB with suspicious symptomatology between 30 and 90 days till diagnosis 25 % vs. 31 %, respectively. Obtained data demonstrated the presence of a significant number of patients detected in more than 1 month after the onset of the symptoms in the 2nd group as being characteristic for accessing the microbiological methods of investigations. Clinical signs of the intoxication syndrome — asthenia, lost of weight, night sweats, fever/feverish and the bronchopulmonary syndrome — cough, mucopurulent expectorations were identified in all patients of the 2nd group and only in 76 % of the 1st group. Data demonstrated an important number of symptomatic individuals in the group detected by microbiological assays as being characteristic for passive detection. Distributing patients into the groups according to the clinical diagnosis was established infiltrative form in all patients from the 1st group vs. 86 % in the 2nd group. While disseminated form and cavernous were diagnosed only in the 2nd group, with 7 % for each form. Both lungs were involved in the infectious process in every second patient from 2nd group and in every fourth in the 1st group and extensive forms to more than 3 lung segments were detected in all patients from the 2nd group vs one fourth in the 1st group (Table 3).

Table 3. Distribution according to the radiological peculiarities (%)

Indicator	1 st group (n = 116)	2 nd group (n = 56)	p
Infiltrative	116 (100 %)	48 (86 %)	> 0.05
Disseminated	0	4 (7 %)	> 0.05
Fibro-cavernous	0	4 (7 %)	> 0.05
Both lungs affected	30 (26 %)	32 (57 %)	< 0.001
One lung affected	86 (74 %)	24 (43 %)	< 0.001
Extensive TB on 3 + lung segments	31 (27 %)	56 (100 %)	< 0.001
Limited TB	85 (73 %)	0	< 0.001

Note. p — significance at ANOVA test.

So, infiltrative form of pulmonary TB were diagnosed in the majority of patients in all investigated groups, in similar rates reported by the epidemiological indicators for the RM. While extensive forms on more than three segments was confirmed in the majority of patients from the 2nd group as being straightly and positively correlated with the presence of the bronchopulmonary symptomatology ($r = 0.89$) and low correlated with the general intoxication syndrome ($r = 0.21$). In the mean, the bilateral location of the infectious process was tightly positively correlated with the bronchopulmonary symptomatology ($r = 0.82$) and tightly positively correlated with the general intoxication syndrome ($r = 0.11$).

The most important indicators of the interruption of the infection transmission and epidemiological danger are those representing the treatment effectiveness (Table 4). So, in the 1st group the therapeutic success was registered at 82 % *vs.* 62 % in the 2nd group, which included all patients who completed the treatment. In the 2nd group the therapeutic success was established at 62 % of which all the cases were cured. Therapeutic failure was identified in a similar low proportion of cases — 2 % *vs.* 4 %, respectively, and the patients lost to follow-up were as well a few 6 % in both groups. Deaths were established only in a few cases of the 2nd group 4 (8 %). Therapeutically interruptions and incompliance were more often detected in the 1st group 23 % *vs.* 7 %, argued by a higher rate of comorbid patients which interrupted due to clinical intolerance, but a few cases interrupted as the clinical state improved and they left the country. Adverse drug reactions were registered in every seventh patient in both groups.

The research evaluated the clinical-radiological peculiarities of the patients diagnosed with pulmonary TB through the radiological and microbiological methods in the actual epidemiological con-

Table 4. The indicators of the treatment's effectiveness in the groups of patients (%)

Indicator	1 st group (n = 116)	2 nd group (n = 56)	p
Treatment success	95 (82 %)	36 (62 %)	< 0.05
Therapeutical failure	4 (2 %)	2 (4 %)	> 0.05
Interrupted/lost to follow-up	3 (6 %)	3 (6 %)	> 0.05
Died	0	4 (8 %)	< 0.05
Fully compliant	89 (77 %)	52 (93 %)	> 0.05
Adverse drug reactions	16 (14 %)	9 (16 %)	< 0.05
Limited TB	95 (82 %)	36 (62 %)	< 0.05

Note. p — significance at ANOVA test.

text associated with COVID-19 pandemics. The results of the study demonstrated that the biological peculiarities of the patients was male gender, with no differences while distributing them in age groups and the predomination of cases residing in urban sectors having detected TB through the radiological methods and in rural areas having diagnosed TB through the microbiological assays. Similar results are often reported in local and international studies [3–5, 7–11]. Social peculiarities of the patients regardless the methods of diagnosis were economical vulnerable state, primary and secondary incomplete academic level and harmful habits, such as tobacco smoking and alcohol abuse. The epidemiological risk factor which was more involved in the development of TB among patients detected through the radiological investigations was TB contact, similar to other research [8–10]. The medical factors, such as comorbidities with high risk for TB (HIV infection, diabetes mellitus, mental disorders and immune suppressive treatment/conditions) were more involved in the same group [9–11]. Both TB contact and associated diseases are eligibility criteria for active screening for TB, which are fully recognised by local studies [9–11]. Synthetically analyzing the groups, was concluded that patients diagnosed by microbiological methods showed severe, late detected and long lasting evolution compared with those diagnosed through the radiological methods [12]. The correlation was very tight between the radiological extensiveness and clinical expressiveness of the bronchopulmonary and general intoxication syndromes in patients diagnosed by microbiological methods. The indicators of the treatment effectiveness was highly superior in the groups diagnosed through the radiological methods, in which were not detected died patients. Therapeutic failure was identified in a similar proportion of cases, and the loss to follow-up were found in a limited number of cases in both groups.

Conclusions

The case-control study identified that the main peculiarities of patients diagnosed with TB regardless of methods of investigation were: male gender, low social and economic state and high prevalence of harmful habits such as smoking and alcohol consumption.

Patients diagnosed through the microbiological methods were residing more frequently in rural areas, with low accessibility to healthcare services, concluded through a long-lasting symptomatology, late detected forms of TB, high expressiveness of the clinical symptomatology and severe evolution, followed by a high rate of poor treatment outcomes, including death.

Patients diagnosed through the radiological methods were more frequently from urban sectors, from TB clusters, with comorbidities with high risk

for TB sickness, such as HIV infection, diabetes and mental disorders which constituted included in active screening programs. The lack of positive microbiological assay results was the consequence of the unilateral and limited forms of pulmonary and determined a higher rate of treatment success rate.

As practical recommendations with applicative value were established:

Screening of the subpopulations with high risk should be supported through various ways including clinical, radiological and microbiological investigations for TB.

The standardized clinical-case management of TB patients should be oriented to actions aiming to address the main challenges for early detection and improve the treatment effectiveness, such as: social economical vulnerability, harmful habits and associated diseases.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: collection and processing of material — E. Lesnic, L.D. Todoriko; research concept and design — L.D. Todoriko, E. Lesnic, O.S. Shevchenko, I.V. Yeremenchuk; writing text — L.D. Todoriko, E. Lesnic, O.S. Shevchenko, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka; statistical data processing — L.D. Todoriko, E. Lesnic, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka; text editing — L.D. Todoriko, I.V. Yeremenchuk.

References

1. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;(4):52-63. doi: 10.30978/TB2020-4-52.
2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Banca de date statistice. <http://statbank.statistica.md>.
3. Bivol S. Barriers and facilitating factors in access to health services in the Republic of Moldova. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/a-future-for-children/barriers-and-facilitating-factors-in-access-to-the-health-services-in-the-republic-of-moldova.pdf?sfvrsn=71873898_3&download=true.
4. Cates L, Crudu V, Codreanu A, et al. Laboratory costs of diagnosing TB in a high multidrug-resistant TB setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Mar 1;25(3):228-30. doi: 10.5588/ijtld.20.0586. PMID: 33688812; PMCID: PMC7948759.
5. Dara M, Ehsani S, Mozalevskis A, Vovc E, Simões D, Avellon Calvo A, et al. Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in Eastern Europe and Central Asia: high time for integrated and people-centred services. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb;20(2): e47-e53. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30524-9. PMID: 31740252.
6. European Center for Disease Control. Tuberculosis. Annual Epidemiological Report for 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-annual-epidemiological-report-2021.pdf>.
7. Institutul de Ftiziopneumologie. Raport privind realizarea Programului Național de Răspuns la Tuberculoză pentru 2021-2025. https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2021.pdf.
8. Institutul de Ftiziopneumologie. Raport privind realizarea Programului Național de Răspuns la Tuberculoză pentru 2022-2025. https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2022.pdf.
9. Khalife S, Jenkins HE, Dolynska M, Terleieva I, Varchenko I, Liu T, et al. Incidence and Mortality of Extrapulmonary Tuberculosis in Ukraine: Analysis of National Surveillance Data. *Clin Infect Dis.* 2022 Sep 10;75(4):604-12. doi: 10.1093/cid/ciab1018. PMID: 34929028; PMCID: PMC9464074.
10. Lesnic E, Malic A, Osipov T. Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău. *Arta Medica.* Chisinau. 2021;4(81):11-7. doi: 10.5281/zenodo.5856850.
11. Lesnic E, Ustian A, Niguleanu A, et. al. Social features of patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection.* 2016;2(25):36-40.
12. Ministerul Sănătății. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf.
13. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. *Infusion & Chemotherapy.* 2020;(3):27-34. doi: 10.32902/2663-0338-2020-3-27-34.
14. WHO. Equity, social determinants and public health programmes, Geneva; 2010. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563970>.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
16. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2022. Valabil pe <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

Е. Леснік¹, Л.Д. Тодоріко², І.В. Єременчук², О.С. Шевченко³, В.І. Сливка²

¹ Державний університет медицини та фармації імені Миколи Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Харківський національний медичний університет

Клініко-рентгенологічні особливості перебігу легеневого туберкульозу в умовах пандемії COVID-19

Методи діагностики туберкульозу легень мають виразний вплив на швидкість проведення заходів, спрямованих на виявлення вогнища інфекції та своєчасне лікування.

Мета роботи — установити роль мікробіологічних і рентгенологічних досліджень у ранній діагностиці туберкульозу легень в умовах пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19).

Матеріали та методи. Проведено дослідження типу випадок—контроль, в яке було залучено 172 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, що були розподілені на дві групи: 1-ша група — 116 пацієнтів, діагностованих рентгенологічними методами, 2-га група — 56 пацієнтів, діагностованих мікробіологічними методами.

Результати та обговорення. Основними особливостями хворих на туберкульоз, в яких діагноз верифіковано за допомогою рентгенологічних та мікробіологічних методів обстеження, в умовах пандемії COVID-19 (2020—2022) були: чоловіча стать, низький соціально-економічний стан та висока поширеність шкідливих звичок, що впливають на стан здоров'я. Пацієнти, в яких туберкульоз діагностовано за допомогою мікробіологічних методів, частіше проживали в сільській місцевості з низькою доступністю медичних послуг, неідентифіковані своєчасно через тривалу еволюцію симптоматики, пізні виявлення, виразність клінічної симптоматики та велику частоту поганого результату лікування. Рекомендовано проводити систематичний скринінг на туберкульоз у всіх соціально-вразливих групах населення та застосовувати індивідуальний терапевтичний підхід. Пацієнти, в яких діагноз верифіковано за допомогою радіологічних методів, частіше мешкали в місті, мали супутні захворювання з високим ризиком захворювання на туберкульоз (вірус імунодефіциту людини, цукровий діабет), психічні розлади, були залучені в активну скринінгову програму. Негативний результат мікробіологічних досліджень був наслідком односторонніх та обмежених форм легеневої хвороби, що зумовлювало більшу частку пацієнтів з успішним лікуванням.

Висновки. У дослідженні типу випадок—контроль установлено, що основними особливостями хворих на туберкульоз незалежно від методів обстеження є чоловіча стать, низький соціально-економічний стан і висока поширеність шкідливих звичок (куріння та вживання алкоголю). Пацієнти, в яких туберкульоз діагностовано за допомогою мікробіологічних методів, частіше проживали в сільській місцевості, мали низьку доступність до медичних послуг, що спричиняло тривалу симптоматику, пізні виявлення форм туберкульозу, високу виразність клінічної симптоматики, тяжкий перебіг, велику частоту негативних результатів лікування, зокрема смерті. Пацієнти, в яких діагноз верифіковано за допомогою радіологічних методів, частіше проживали в місті, мали супутні захворювання та високий ризик захворювання на туберкульоз. Негативний результат мікробіологічних досліджень був наслідком односторонніх та обмежених форм легеневого туберкульозу, що сприяло збільшенню частоти успішного лікування.

Ключові слова: туберкульоз, чинники ризику, рентгенологічне дослідження, мікробіологічне дослідження, результат лікування.

Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., професор

<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>

58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2

E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 11.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 02.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Lesnic E, Todoriko LD, Yeremenchuk IV, Shevchenko OS, Slyvka VI. The Role of Microbiological and Radiological Tests in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Conditions of the Pandemic COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:37-43. doi: 10.30978/TB2024-2-37.
- Lesnic E, Todoriko LD, Yeremenchuk IV, Shevchenko OS, Slyvka VI. The Role of Microbiological and Radiological Tests in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Conditions of the Pandemic COVID-19. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:37-43. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-37>.



К.А. Манвелова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Коморбідний стан, зумовлений ліхеноїдним туберкульозом шкіри та червоним плескатим лишаям. Значення мультидисциплінарного підходу до своєчасної діагностики і лікування

В Україні в статистичних звітах усі випадки туберкульозу (ТБ) шкіри відносять до «позалегенового ТБ». Це не дає змоги встановити фактичну захворюваність. Клінічні випадки ТБ шкіри потребують мультидисциплінарного підходу до діагностики, зокрема для диференційної діагностики з формами деяких хронічних дерматозів із подібними морфологічними елементами шкірної висипки, та лікування.

Мета роботи — провести диференційну діагностику та визначити наявність коморбідної патології у хворого з клінічними виявами притаманними як ліхеноїдному туберкульозу шкіри, так і червоному плескатому лишаям із залученням комплексу сучасних діагностичних досліджень, зокрема патогістологічних, а також лазерної доплерівської флоуметрії.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебував *хворий Б.*, 2005 р. н., в якого було виявлено шкірні ураження, притаманні як ліхеноїдному ТБ шкіри, так і червоному плескатому лишаям. Згідно з даними анамнезу тривалість захворювання становила 4 роки. Методом лазерної доплерівської флоуметрії за допомогою флоуметра Vingmed SD-100 («Medata», Швеція) визначали показник мікроциркуляції та його середньоквадратичне відхилення, коефіцієнт варіації, максимальну амплітуду повільних, швидких та пульсових коливань у ділянках ураження й візуально незміненої шкіри (на відстані 3–4 см від елементів висипки). Також проводили патогістологічне дослідження в ділянках ефлоресценцій.

Результати та обговорення. З урахуванням даних клінічного обстеження хворого, результатів комплексного лабораторного й патогістологічного досліджень і показників лазерної доплерівської флоуметрії в ділянках шкірного ураження діагностовано наявність коморбідного стану, зумовленого ліхеноїдним ТБ шкіри та червоним плескатим лишаям. Пацієнта направлено до фтизіатра за місцем проживання для проведення комплексного специфічного лікування туберкулозостатичними препаратами. Хворому також було рекомендовано спостереження в дерматолога щодо ефективності призначеної нами патогенетичної терапії червоного плескатого лишаям.

Висновки. Різноманіття клінічних форм ТБ шкіри та низки хронічних дерматозів, зокрема червоного плескатого лишаям, а також подібність клінічної картини морфологічних елементів шкірної висипки при цих захворюваннях потребує мультидисциплінарного підходу та проведення комплексу клінічних, спеціальних лабораторних, патогістологічних і новітніх діагностичних інструментальних досліджень, які дають змогу провести своєчасну диференційну діагностику уражень шкіри, зокрема коморбідних станів, а також призначити раціональну комплексну терапію. Застосування лазерної доплерівської флоуметрії для визначення стану дермального кровообігу в ділянках ураження шкіри є важливим додатковим діагностичним тестом при проведенні диференційної діагностики деяких хронічних дерматозів або визначенні коморбідного стану.

Ключові слова

Ліхеноїдний туберкульоз шкіри, червоний плесканий лишай, діагностична лазерна доплерівська флоуметрія.

Нині туберкульоз (ТБ) визнано медико-соціальною проблемою. Це зумовлено його значним поширенням, збільшенням кількості випадків серед осіб активного працездатного віку, хронічно-рецидивним перебігом, частою резистентністю до традиційних засобів терапії. Усе це негативно впливає на психоемоційний стан хворих, створює умови для їхньої соціальної лабільності. Згідно з даними статистики, щороку у світі від ТБ помирають понад 2 млн осіб. В Україні ситуація щодо поширення ТБ є епідемічно-напруженою [1, 3].

Туберкульоз є інфекційним захворюванням, яке спричиняють мікобактерії туберкульозу (МБТ). Характеризується специфічним туберкульозним запаленням — утворенням гранулом у різних органах і тканинах у поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною. Патологічний процес може вражати всі органи та системи макроорганізму, тому хворий на ТБ може бути пацієнтом лікарів різних спеціальностей [5].

Патогенез ТБ шкіри складний і багато в чому нез'ясований. У його розвитку важливу роль відіграють два чинники — імунітет і зміна реактивності організму та шкіри, зокрема МБТ із місця їхньої локалізації в органах і системах проникають у шкіру частіше лімфогематогенним шляхом, рідше — унаслідок екзогенного зараження. Відносна рідкісність ураження шкіри може пояснюватися несприятливими умовами для росту та розвитку МБТ. Тому вважають, що екзогенне зараження можливе лише в разі масового інфікування крізь пошкодження шкіри [7].

У структурі захворюваності на ТБ 95 % випадків припадає на специфічне ураження легень і лише 5 % — на позалегенову локалізацію патологічного процесу. В Україні в статистичних звітах усі випадки ТБ шкіри відносять до «позалегенового ТБ». Це не дає змоги оцінити фактичний рівень захворюваності. Крім того, помітно змінилася структура клінічних виявів, зокрема частіше трапляються дисеміновані поєднані форми з відносно доброякісним перебігом і нетиповими клінічними виявами. Патоморфоз ТБ шкіри негативно вплинув на його діагностику. Так, його часто діагностують під маскою різних хронічних дерматозів [2, 6, 9, 10].

В Україні, як і в усьому світі, використовують три основних методи діагностики ТБ, що доповнюють один одного: мікробіологічний, рентгенологічний і патогістологічний. Нині в клінічну практику впроваджують діаскінтест, чутливість і специфічність якого становлять 97—100 %, і метод генотипування, що ґрунтується на відкритті повторюваних поліморфних ділянок у ланцюжку нуклеотидів ДНК МБТ [5, 8].

Привертає увагу поєднання ліхеноїдного ТБ шкіри, що належить до дисемінованих форм, і червоного плескатого лишая в одного хворого.

Ліхеноїдний ТБ шкіри (*lichen scrophulosorum*) зазвичай трапляється в дітей і підлітків, хоча не є рідкісними випадки захворювання осіб віком понад 20 років. Він переважно локалізується на тулубі, особливо на бічних поверхнях, животі, спині, рідше — на обличчі, кінцівках, сідницях. Суб'єктивні відчуття відсутні або має місце незначний свербіж.

Первинним елементом висипки є маленька (до 1—2 мм) м'якої консистенції округла або овальна, міліарна або лентикулярна полігональна папула блідо-жовто-коричнюватого кольору. Нерідко забарвлення ефлоресценцій не відрізняється від навколишньої шкіри, іноді — червоного кольору із синюшним відтінком. На поверхні елементів висипки наявна тонка лусочка. Характерним є групування висипки. Інші елементи розташовуються так щільно, що здаються злитими, утворюючи блідо-коричнюваті вогнища, вкриті значною кількістю тонких білих або сіруватих лусочок. При зворотному розвитку залишається вторинна коричнева пігментація. Зазвичай атрофія не розвивається. У поверхневих шарах дерми утворюється гранулематозний інфільтрат, що складається з епітеліоїдних, лімфоїдних і гігантських клітин Лангханса. Характерною особливістю ліхеноїдного ТБ вважають зв'язок запального інфільтрату з волосяними фолікулами. На ранній стадії розвитку інфільтрат має невиразний характер і складається з лімфоїдних елементів, що оточують судини. У подальшому він набуває типового для ТБ складу. Його центр складають епітеліоїдні клітини, по периферії розташовані лімфоїдні елементи та гігантські клітини типу Лангханса. Казеозного розпаду зазвичай не буває. У тканинах МБТ виявляють дуже рідко.

Диференційну діагностику ліхеноїдного ТБ шкіри проводять насамперед із червоним плескатим лишаєм.

Червоний плескатиий лишай не можна вважати рідкісним захворюванням. Його частка в структурі дерматозів становить 1—2 %. Частіше хворіють особи віком від 30 до 60 років. Однак нерідко захворювання трапляється і в молодшому віці. Типова локалізація висипки — згинальна поверхня передпліч, особливо в ділянках променево-зап'ясткового суглоба, гомілка, попереку, статеві органи, долоні, підошви, бічні поверхні тулуба. Рідше вражаються обличчя та волосиста частина голови. Клінічна картина характеризується появою дрібних плоских блискучих, особливо при бічному освітленні, полігональних папул, які характеризуються помірним периферичним

ростом та супроводжуються свербіжем. У центральній частині елементів висипки утворюється пупкоподібне вдавлення. Висипки мають тенденцію до злиття із сусідніми, утворюючи вкриті лусочками бляшки темно-червоного та фіолетового (лівідного) кольору. Поверхня таких вогнищ має шорсткий характер. На розвинених вузликах можна бачити так звану сітку Вікхема, візуалізація якої збільшується при змочуванні папули водою або вазеліновою олією, що робить роговий шар епідермісу проникливішим. Розвинуті висипання покриті однією або двома тонкими білуватими лусочками. Характерною є згрупованість елементів висипки. Патогістологічно червоний плескатий лишай характеризується нерівномірним потовщенням мальпігієвого шару, витягнутістю та загостреністю епідермальних відростків. Зернистий шар значно гіпертрофований незалежно від ступеня гіперкератозу (вогнищевий гранульоз). Межа між епідермісом і дермою нерізно виражена за рахунок близького розташування інфільтрату з домішкою гістіоцитів. Характерною особливістю є чітка рівна нижня межа запального інфільтрату [4, 11].

Диференційної діагностики з ліхеноїдним ТБ шкіри потребує один із клінічних різновидів червоного плескатої лишая — фолікулярна форма, за якої спостерігають появу фолікулярних гострокінцевих папул без видимих запальних явищ та інтенсивного свербіжу. У більшості таких хворих одночасно спостерігають типові морфологічні елементи шкірної висипки, притаманні червоному плескатої лишая, а також гострокінцеві вузлики.

З огляду на наведене є необхідність у визначенні, чи є відповідна клінічна картина виявом лише ліхеноїдного ТБ шкіри або фолікулярної форми червоного плескатої лишая, або коморбідної патології. Додатковим методом для диференціації може бути лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ). Цей метод дослідження дермального кровообігу є найінформативнішим. Він має високу роздільну здатність, доступний, неінвазивний, не спричиняє побічних виявів. Його широко застосовують у кардіології, ревматології, фтизіатрії, дерматології, судинній терапії як для діагностики, так і для контролю терапії [12]. В основі методу лежить реєстрація амплітудного параметра лазерного променя, віддзеркаленого від гемоеlementів, переважно еритроцитів, які рухаються в його напрямку. За рахунок проникнення в шкіру на глибину 1,5 мм отримують інформацію про кровообіг у поверхневих мікросудинах. Зміна амплітуди відображення лазерного опромінення корелює зі швидкістю руху клітин крові у вимірюваному об'ємі (до 1,5 мм³). Проте через суттєву часову лабільність мікроциркуляції та пов'язану з

нею варіабельність кровообігу, що об'єктивно характеризують рівень життєдіяльності тканин, складно систематизувати отримані результати, оскільки генез коливальних процесів у системі мікроциркуляції є досить різноманітним. Однак можна з упевненістю стверджувати, що спонтанні коливання в тканинах переважно спричинені вазомоціями. Цей термін уведений у практику для позначення ритмічних змін діаметра прекапілярних судин [13]. Установлено, що цей процес насамперед пов'язаний із лабільністю вазотонусу та спричиняє ритмічні коливання швидкості руху еритроцитів. Для опису коливань потоку гемоеlementів, які ідентифікуються за допомогою ЛДФ, запропоновані терміни «flow motion» і «flex motion», визнаючи, що, окрім вазомоцій, які формують активний механізм модуляції тканинного кровообігу в системі мікроциркуляції, є вазомоції, спричинені перепадами артеріального та венозного тиску і вазоконстрикторним впливом симпатичного відділу вегетативної нервової системи [13].

Оскільки кровообіг у мікроциркуляторному руслі шкіри не є статичним, а підлягає часовим коливанням, його зміни, з одного боку, відображують періодичні процеси, що відбуваються в основних системах макроорганізму (серцево-судинні, дихальні тощо), а з другого — характеризують стан адаптивних реакцій мікроциркуляції, що виникають відповідно до мінливих умов гемодинаміки та потреби тканин у перфузії їх кров'ю [14].

Найінформативнішими з коливань, які реєструють за допомогою ЛДФ, вважають: LF (повільні коливання, пов'язані з роботою вазомоторів), асоційовані з ритмічною активністю ендотелію капілярів і функціонуванням юстакапілярного «шунтувального» кровообігу, HF (швидкі коливання, пов'язані з актом дихання), асоційовані з передаточною пульсацією венозного кровообігу залежно від його змін. Одним із параметрів ЛДФ-сигналу, що інтегрально характеризують рух еритроцитів у досліджуваному об'ємі тканини, є показник мікроциркуляції (ПМ), який дає змогу оцінити потік гемоеlementів за одиницю часу крізь одиницю об'єму тканини. Іншими показниками є середньоквадратичне відхилення МП(δ), що відображує тимчасову мінливість мікроциркуляції, або лабільність потоку гемоеlementів. Співвідношення між перфузією тканини та величиною її мінливості називають коефіцієнтом варіації (CV).

Цілеспрямованих досліджень стану дермальної васкуляризації у хворих як на ліхеноїдний ТБ шкіри, так і на червоний плескатий лишай не проводили.

Доведено, що патогенетичні механізми розвитку як ліхеноїдного ТБ шкіри, так і червоного

плескатою лишаю є різноманітними, але відповідні механізми не з'ясовано, зокрема гемодинамічний тип, притаманний як ліхеноїдному ТБ шкіри, так і червоному плескату лишаю. Це ускладнює як діагностику, так і вибір терапії.

Мета роботи — провести диференційну діагностику та визначити наявність коморбідності патології у хворого з клінічними проявами притаманними як ліхеноїдному туберкульозу шкіри так і червоному плескату лишаю з залученням комплексу сучасних діагностичних досліджень, в тому числі патогістологічних, а також лазерної доплерівської флоуметрії.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебував *хворий Б.*, 2005 р. н., мешканець м. Києва, який звернувся зі скаргами на висипку на шкірі тулуба, що, за даними анамнезу, виникла 4 роки тому. Періодично звертався до лікарів-дерматологів за місцем проживання. Пацієнту встановлювали різні діагнози, зокрема рожевий лишай Жиберера, псоріаз, токсикодермія. Неодноразово призначали лікування антигістамінними препаратами, кортикостероїдними мазями та кремами, але терапія була неефективною, патологічний процес на уражених ділянках шкіри не регресував.

Результати та обговорення

Під час огляду пацієнта на шкірі бічних поверхонь тулуба та грудей ідентифікували міліарні папули (вузлики) до 2 мм у діаметрі жовто-червоного кольору м'якої консистенції з чіткими межами. На поверхні вузликів спостерігалось незначне лущення у вигляді поодиноких білуватих лусочок. Морфологічні елементи шкірної висипки розташовувалися групами. Крім того, у ділянці живота спостерігали лентикулярні полігональні папули діаметром до 8 мм, розташовані фокусно, які також мали чіткі межі, лівідний колір, були блискучими при бічному освітленні та мали шорстку поверхню із незначним лущенням. Лентикулярні папули супроводжувались незначним свербезом. Видимі слизові оболонки не були уражені.

Діагностичний алгоритм передбачав збір даних анамнезу, аналіз ефективності проведеної терапії та результатів клініко-лабораторного обстеження хворого. Рентгенологічно в легенях, кістках верхніх і нижніх кінцівок, прикореневих лімфатичних вузлах зміни в межах норми. Серологічні реакції на наявність сифілітичної інфекції негативні. Реакція Манту виразно позитивна.

У біоптаті міліарних папул та сосочковому шарі дерми ідентифіковано гранулематозний інфільтрат, що складався з епітеліоїдних, лімфоїдних і гігантських клітин. Відзначено тенденцію

до розташування гранульом у зоні волосяних фолікулів. Казеозний некроз не спостерігався. Мікобактерії туберкульозу не виявлені.

У біоптаті лентикулярних папул в епідермісі виявлено гіперкератоз, нерівномірне потовщення зернистого шару, тобто гранульоз, акантоз, вакуольну дистрофію базального шару, у верхньому відділі дерми — полосоподібний інфільтрат, який щільно прилягав до епідермісу, його нижня частина була представлена нейтрофілами, гістіоцитами та фібробластами.

За результатами комплексного діагностичного дослідження хворому встановлено діагноз: ліхеноїдний туберкульоз шкіри. Однак необхідно було трактувати наявність у пацієнта лентикулярних папул, що мали нетипові клінічні вияви, а також результати їхнього патогістологічного дослідження. Попередньо отримані дані розглядали як наслідок неспецифічної реакції МБТ або як коморбідність ліхеноїдного ТБ шкіри та червоного плескато лишаю. Для вирішення цього питання пацієнту була проведена ЛДФ у ділянках шкірної висипки, а також у ділянках візуально незміненої шкіри (контроль).

За допомогою флоуметра Vingmed SD-100 (Medata, Швеція) визначали ПМ, δ , CV, максимальну амплітуду повільних коливань (ALF), максимальну амплітуду швидких коливань (AHF) і максимальну амплітуду пульсових коливань (ACF) у ділянках ураження та візуально незміненої шкіри (на відстані 3—4 см від елементів висипки).

У ділянці шкіри з наявністю міліарних папул ПМ становив 4,42 перфузійних одиниці (перф. од.) δ — 0,60 перф. од., CV — 15,15 %, у візуально незміненої шкірі ПМ — 4,94 перф. од., δ — 0,76 перф. од., CV — 16,38 %. Показники ALF, AHF і ACF були підвищеними порівняно з контролем: ALF — відповідно 1,52 та 1,24 перф. од., AHF — 0,65 і 0,46 перф. од., ACF — 0,26 та 0,16 перф. од. Отримані результати відповідають спастичному типу гемодинаміки.

Інша картина спостерігалась при ЛДФ лентикулярних папул. Так, ПМ становив 4,55 перф. од., δ — 0,62 перф. од., CV — 15,72 %, ALF — 1,05 перф. од., AHF — 0,33 перф. од., ACF — 0,11 перф. од. Отримані дані відповідають застійно-стазичному типу гемодинаміки.

Таким чином, виявлені у хворого різні за розміром види папульозної висипки на шкірі, зокрема міліарні та лентикулярні полігональні папули, що відрізнялися за характером розміщення, кольором і консистенцією, а також результати патогістологічних досліджень і ЛДФ дали підставу для встановлення основного діагнозу — ліхеноїдний ТБ шкіри та супутнього діагнозу — червоний плескати лишай. Варта уваги відсут-

ність у пацієнта туберкульозного ураження внутрішніх органів.

З огляду на основний діагноз хворого направлено до фтизіатра і дерматолога за місцем проживання для проведення комплексного специфічного лікування, зокрема антимікобактеріальними препаратами, та патогенетичного лікування супутнього червоного плескатоного лишая.

Висновки

Розмаїття клінічних форм ТБ шкіри та низки хронічних дерматозів, зокрема червоного плескатоного лишая, а також подібність клінічної картини морфологічних елементів шкірної висипки

при цих захворюваннях потребує мультидисциплінарного підходу та проведення комплексу клінічних, спеціальних лабораторних, патогістологічних і новітніх діагностичних інструментальних досліджень, які дають змогу провести своєчасну диференційну діагностику уражень шкіри, зокрема коморбідних станів, а також призначити раціональну комплексну терапію.

Застосування лазерної доплерівської флоуметрії для визначення стану дермального кровообігу в ділянках ураження шкіри є важливим додатковим тестом при проведенні диференційної діагностики деяких хронічних дерматозів або визначенні коморбідного стану.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Айязтулов ВФ. Стандарти діагностики та лікування в дерматовенерології. Донецьк: Каштан; 2010. 559 с.
2. Александріна ТА. Особливості епідемії туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012;(2):7-13. http://tubvil.vitapol.com.ua/en/svzhij_nomer.php?nid=9.
3. Бойчук ТМ, Тодоріко ЛД, Бойко АВ та ін. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі. Укр терапевтичн журн. 2013;(2):109-15.
4. Дерматологія. Венерологія. За ред. ВІ Степаненка. К.: КІМ; 2012. 904 с.
5. Поліщук ДС, Поліщук СЙ, Комарніцька ВС. Клінічні випадки локалізованих форм туберкульозу шкіри. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2014;(1):83-7. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2014_1_14.
6. Разнатовская ЕН, Бобровнича-Двизова ЮМ, Двизов ОВ, Федченко ТС. Туберкулез кожи: клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012;(1):99-105.
7. Ткач ВС, Мотуляк АП, Генік АІ та ін. Забута хвороба шкіри (про два випадки туберкульозу шкіри). Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2011;(4):77-80. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/uzdvk/12PagesfromDermai4i2011-12.pdf.
8. Тодоріко ЛД. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентних мікобактерій туберкульозу. Клін імунол, алергол, інфектол. 2013;(4):7-11. <http://dspace.bsmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/20103?show=full>.
9. Федотов ВП, Макаруч АІ, Болотна ЛА. Клінічні лекції по дерматовенерології. За ред. ВП Федотова, АІ Макаруча. Запоріжжя, Дніпропетровськ: Просвіта; 2014. Т. 3. 474 с.
10. Федотов ВП. Туберкульоз шкіри. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2008;3-4:181-200.
11. Цераїдіс ГС, Федотов ВП, Дюдюн АД, Туманський ВА. Гістопатологія та клінічна характеристика дерматозів. Дніпропетровськ: Свідлер; 2004. 536 с.
12. Чавченко КБ. Конструювання лазерного доплерівського витратоміру з еліпсоїдальним рефлектором. Матеріали VI Міжнародн. наук.-техн. конф. молодих вчених і студентів «Актуальні задачі сучасних технологій». Тернопіль (16-17 листопада 2017 р.). Тернопіль; 2017. С. 176-7. https://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/lib/22780/2/CAZST_2017v1_Chavchenko_K_B-Design_of_laser_doppler_176-177.pdf.
13. Dynnyk ОВ, Marunchyn NA, Mostovyi SYe. Endothelial dysfunction and methods of its treatment in clinical practice: the role of laser Doppler flowmetry (literature review). Inter J Endocrinol. 2018;14(8):783-9. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154860.
14. Shaienko Z. Laser Doppler flowmetry as the advanced non-invasive method of evaluation of microcirculation status in patients with diabetes mellitus. Clin. Endocrinology and Endocrine Surgery. 2021;(4):44-50. doi: 10.30978/CEES-2021-4-44. http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/19283/1/Laser_doppler_flowmetry.pdf.

K.A. Manvelova

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Comorbid Condition Induced by Lichenoid Tuberculosis of the Skin and Lichen Planus. Significance of a Multidisciplinary Approach to Timely Diagnosis and Treatment

In Ukraine, all cases tuberculosis (TB) of the skin are classified as «extrapulmonary TB», which complicates the accurate determination of disease prevalence. Clinical cases of skin TB require a multidisciplinary approach for diagnosis, particularly for differential diagnosis from chronic dermatoses with similar morphological skin lesions and for treatment.

Objective – to conduct a differential diagnosis and determine the presence of comorbid pathology in a patient exhibiting clinical manifestations typical of both lichenoid tuberculosis of the skin and lichen

planus. This involves utilising a suite of modern diagnostic procedures, including pathohistological analysis and Doppler laser flowmetry.

Materials and methods. We observed a *patient, B.*, born in 2005, who presented with skin lesions characteristic of both lichenoid TB of the skin and lichen planus. According to the patient's history, the duration of the disease was 4 years. Using laser Doppler flowmetry with a *Vingmed SD-100* flowmeter (*Medata*, Sweden), we measured microcirculation and its standard deviation, coefficient of variation and maximum amplitude of slow, fast and pulse oscillations in the affected areas and visually unchanged skin (3–4 cm from the rash elements). Pathohistological examinations were also conducted in the areas of efflorescence.

Results and discussion. Considering the clinical examination data, results of comprehensive laboratory and pathohistological research, and indicators of laser Doppler flowmetry in the areas of skin lesions, a comorbid condition caused by lichenoid TB of the skin and lichen planus was diagnosed. The patient was referred to a phthisiologist at his place of residence for comprehensive specific treatment with antitubercular drugs. The patient was also recommended to undergo dermatological monitoring to assess the effectiveness of the pathogenetic therapy prescribed for lichen planus.

Conclusions. The variety of clinical forms of skin TB and a number of chronic dermatoses, particularly lichen planus, as well as the similarity in the clinical picture of morphological elements of the skin rash in these diseases, necessitate a multidisciplinary approach and the execution of a complex of clinical, specialised laboratory, pathohistological and modern diagnostic instrumental studies. These enable timely differential diagnosis of skin lesions, including comorbid conditions, and the prescription of rational comprehensive therapy. The use of laser Doppler flowmetry to determine the state of dermal blood circulation in the affected skin areas is an important additional diagnostic test in the differential diagnosis of some chronic dermatoses or in determining a comorbid state.

Keywords: lichenoid tuberculosis of the skin, lichen planus, diagnostic laser Doppler flowmetry.

Контактна інформація / Corresponding author

Манвелова Каріне Артурівна, аспірантка кафедри дерматології та венерології з курсом косметології
<https://orcid.org/0009-0004-1819-6328>
E-mail: pinkarine94@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 28.02.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Манвелова КА. Коморбідний стан, зумовлений ліхеноїдним туберкульозом шкіри та червоним плескатим лишаям. Значення мультидисциплінарного підходу до своєчасної діагностики і лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:44-49. doi: 10.30978/TB2024-2-44.
- Manvelova KA. [Comorbid Condition Induced by Lichenoid Tuberculosis of the Skin and Lichen Planus. Significance of a Multidisciplinary Approach to Timely Diagnosis and Treatment]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:44-49. <https://doi.org/10.30978/TB2024-2-44>. Ukrainian.



O.M. Raznatovska¹, V.I. Petrenko², O.S. Shalmin¹,
R.M. Yasinskyi¹, A.V. Fedorec¹, A.O. Svitlitsky¹,
O.A. Svitlytska¹, S.B. Noreiko²

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Predictors of Fatal Outcome in Newly Diagnosed Tuberculosis/HIV Co-Infection with Chronic Alcoholism (Clinical Case)

Our own case of tuberculosis/HIV co-infection's diagnosis in chronic alcoholism and analysis of the fatal outcome predictors are presented. The patient abused alcohol for a long time in the presented case, he was hospitalised with acute psychosis in a psychoneurological dispensary, where pulmonary tuberculosis and HIV infection were diagnosed for the first time during additional examination. The patient was admitted to the department in serious condition after prolonged alcohol intoxication. The patient's condition stabilized after detoxification therapy. Antimycobacterial therapy according to the scheme of an individual treatment regimen, antiretroviral therapy, treatment of hepatitis B and C, detoxification therapy, prophylaxis with Biseptol and Fluconazole and symptomatic therapy were prescribed. After 20 days immune reconstitution inflammatory syndrome developed. It was manifested with meningitis and cryptococci were detected in the cerebrospinal fluid 17 days later. Prescribed treatment of cryptococcal meningoencephalitis with fluconazole in high doses intravenously had a significant positive effect, which made it possible to reduce the dose of the drug to the maintenance level. The treatment was not stopped, but sterility of the liquor was not achieved. After 98 days the patient entered a coma and after 113 days he died from the progression of multiple organ failure and cryptococcal meningitis. It should be noted that the patient was diagnosed with tuberculosis with multiple drug resistance for the first time, the treatment of which had positive dynamics, despite the progression of multiple organ failure and the presence of cryptococcal meningoencephalitis. Therefore, although tuberculosis was not the direct cause of the patient's death, the disease itself deepened the severity of the general condition. Considering the presented clinical case, it was established that predictors of the fatal outcome of newly diagnosed tuberculosis/HIV co-infection in chronic alcoholism are: antisocial lifestyle; concomitant diseases (tuberculosis, chronic viral hepatitis B and C); cryptococcal meningoencephalitis; fever; altered mental status, cryptococci in the cerebrospinal fluid; the number of CD4⁺ lymphocytes is less than 200/ μ L; lack of early screening for CrAg; early initiation of antiretroviral therapy before the diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis, which provokes immune reconstitution inflammatory syndrome, against the background of which cryptococcal infection progresses; monotherapy of cryptococcal meningoencephalitis with Fluconazole. Knowledge and practice gaps among medical practitioners contribute to the high fatality rate of cryptococcal meningoencephalitis in tuberculosis/HIV co-infection in chronic alcoholism.

Keywords

Mortality, tuberculosis, HIV, chronic alcoholism.

The widespread issue of chronic alcoholism is well-known globally. It often results in patients neglecting their health, lacking adherence to treatment regimens and experiencing the progression of diseases to advanced stages, ultimately leading to

fatal outcomes. Studies have extensively demonstrated alcohol's systemic impact on various organs, particularly the liver [13, 17, 33, 35].

Today all over the world both HIV infection and tuberculosis (especially chemoresistant) are the

main causes of morbidity and mortality [1]. At the same time, the incidence of tuberculosis among HIV-positive persons is higher than in the general population.

HIV infection and alcohol independently affect the human immune system and in combination, their influence increases [7]. Chronic alcoholism leads to an increase in the level of the virus in the blood plasma and changes in the population of immune cells that increase HIV replication, which contributes to the rapid progression of the disease to the terminal stage [6, 10, 21, 23, 30]. Alcoholism in HIV-infected persons is the main risk factor for the development of neuropathology and its functional consequences [22, 29]. In addition, alcohol affects the transmission, progression and prevention of HIV/AIDS, adherence and results of antiretroviral therapy (ART), etc. [22].

Alcohol abuse is associated with an increased risk of liver fibrosis in HIV-infected patients. A high prevalence of combined infection with viral hepatitis (VH)-B and VH-C among HIV-positive persons is determined, which is a serious public health problem worldwide and increases the mortality rate [1, 15]. Co-infection HIV/VH-C and alcohol abuse has a higher risk of developing liver fibrosis than in patients with only HIV infection [13, 17]. Such a combined course has a significantly higher mortality rate compared to patients who do not drink alcohol [36].

A.N. Tekelehaimanot et al. [34] found that predictors of death among people living with HIV are: poor nutritional status, late stage of HIV infection, unsuccessful treatment, female gender, substance abuse, lack of social support, immunological deficiency, young age, low level of education and poor access to health care.

HIV increases susceptibility to primary infection or relapse of tuberculosis (TB) [18], while timely use of antimycobacterial therapy (AMBT) and adherence to ART reduce the risk of active TB infection.

Ahmed A. et al. [3] found that important factors of tuberculosis incidence among patients with HIV/AIDS are: tuberculosis in anamnesis, absence of AMBT, low body mass index and hemoglobin level, late clinical stage of HIV infection and lying down.

Alcohol consumption is also associated with an increased risk of developing tuberculosis. Alcohol abuse significantly increases the risk of ineffective and interrupted treatment both in patients with drug-susceptible tuberculosis and with tuberculosis with multiple drug resistance (MDR-TB) [25, 26].

Z. Dawit et al. [11] highlighted the following significant predictors of mortality among patients with TB/HIV co-infection: extrapulmonary tuberculosis, anemia, non-compliance with the treatment regimen and the use of prophylactic isoniazid

therapy. Therefore, it is very important to carefully monitor extrapulmonary tuberculosis and anemia to increase adherence to treatment and to conduct timely prophylactic isoniazid therapy in this contingent. To reduce the risk of tuberculosis among HIV-positive people, A. Alemu et al. [4, 5] also recommend considering the possibility of early HIV diagnosis, initiation of ART and prophylactic treatment with isoniazid.

Thus, HIV infection and tuberculosis separately are serious diseases and have a high risk of mortality and their combined course against the background of alcohol abuse significantly increases the mortality rate. At the same time, alcohol abuse leads to a decrease in the effectiveness of the treatment of both diseases. The literature describes various variants of mortality predictors of both HIV infection and tuberculosis separately, as well as tuberculosis/HIV co-infection. But we did not find data about predictors of mortality in TB/HIV co-infection with chronic alcoholism, which would allow to develop preventive measures to reduce this rate.

Therefore, objective of the work was to find fatal outcome predictors of the newly diagnosed tuberculosis/HIV co-infection in chronic alcoholism in a patient who was being treated at the Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center based on the example of our own case.

Clinical case

Patient E, 40 years old, had no previous history of tuberculosis. The patient had a long-standing history of alcohol abuse. He was admitted to a psychoneurological dispensary with acute psychosis, where further examination revealed the diagnosis of pulmonary tuberculosis and HIV infection for the first time.

On May 5, 2023, a rapid HIV test yielded positive results, while a blood test for CD4⁺ lymphocytes showed a count of 182/μL (9.8 %) and a viral load of 3,140,000 RNA copies/mL. Urine analysis using LF-LAM (immunochromatographic lipoarabinoxymannan test) returned a positive result. *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) was detected in the sputum through molecular genetic testing (MG), indicating MBT+, MG+ status, with resistance to rifampicin (Rif)+, with negative results observed on sputum microscopy (M).

Afterwards, on May 9, 2023, the patient was admitted to the Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center with a diagnosis of pulmonary tuberculosis and HIV infection. The patient arrived at the department in a serious condition following prolonged alcohol intoxication. Upon admission, the

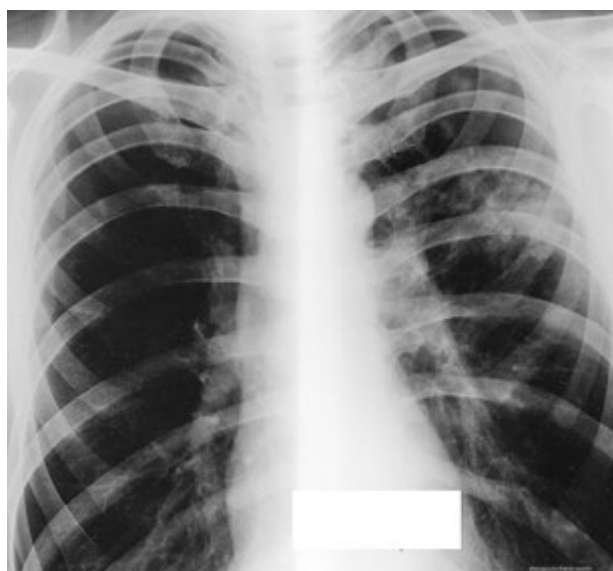


Fig. 1. Chest X-ray at the time of patient hospitalisation

There are focal infiltration with decay up to 1.5 cm in diameter with a path to the root in the upper lobe of the left lung. Few foci of contamination in the upper part of the right lung are determined. The roots are structural. Domes of the diaphragm are even, clear. The sinuses are free. A heart without features.

patient underwent a chest X-ray, which revealed notable changes (Fig. 1).

An infectious disease specialist's conclusion: HIV infection, IV clinical stage.

The diagnosis was established: Rifampicin-resistant tuberculosis (RifTB) (09.05.2023) infiltrative of the upper lobe of the left lung with contamination, destruction+, MBT+, MG+, Rif+, M-, LF-LAM(+). Histology 0 (new case of tuberculosis – NTB). HIV infection, IV clinical stage.

The next day, MBT detected microscopically in the sputum (M), the genotypic drug sensitivity test (gDST) revealed resistance to isoniazid (H), and when the sputum was ready, the result was – «germination» of culture. Positive blood test results for HCV and B were obtained: rapid test for HCV, HBsAg. An infectious disease specialist conclusion: chronic VH-B+C.

Based on the updated information, the patient's diagnosis was revised: HIV infection, IV clinical stage. MDR-TB (10.05.2023) infiltrative of the upper lobe of the left lung with contamination, destruction+, MBT+, MG+, Rif+, gDST(H), M+, K-, LF-LAM(+). Histology 0 (NTB). Chronic VH-B+C. Toxic alcoholic encephalopathy, polyneuropathy.

Complex treatment was prescribed: AMBT according to the scheme of an individual treatment regimen (LfxBdqLzdCfzCs), ART (TDF/3TC/DTG), treatment of hepatitis B and C (SOF/VEL), detoxification therapy, prophylaxis with Biseptol and Fluconazole, symptomatic therapy.

Spirography: Ventilation failure of the 1st degree.

An ultrasound examination of the abdominal organs revealed signs of hepatomegaly, diffuse changes in the liver and pancreas, diffuse changes in the parenchyma of the kidneys (nephropathy), grade I caliectasis of both kidneys.

No pneumocysts were detected in sputum analyses during the entire hospital period. Also, MBT was not detected both microscopically and culturally.

After 20 days (30.05.2023) immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) developed. It was manifested with meningitis (increase in body temperature to 39 °C, headaches, loss of consciousness).

On June 7, 2023, a lumbar puncture was performed with a cerebrospinal fluid examination: MBT- (MG-, M-), protein – 0.99 g/L, Nonne-Appelt reaction (3+), Pandy's reaction (4+), cytosis – 17 cells/ μ L, glucose – 1.5 mmol/L, chlorides – 83.4 mmol/L, cryptococci – detected.

According to the results of the cerebrospinal fluid, the infectious disease specialist made the diagnosis: cryptococcal meningoencephalitis. Fluconazole treatment intravenously 1200 – 800 – 400 mg/day, hormones, diuretics, L-lysine aescinat, cerebroprotectors were added to treatment.

Considering the seriousness of the patient's condition, it was only on 21.06.2023 possible to do a magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with intravenous contrast enhancement (Fig. 2), which finally confirmed the presence of meningoencephalitis in the patient.

The next day another lumbar puncture was performed with an examination of the cerebrospinal fluid: protein – 0.99 g/L, Nonne-Appelt reaction (3+), Pandy's reaction (2+), cytosis – 9 cells/ μ L, glucose – 1.46 mmol/L, chlorides – 96.8 mmol/L, MBT-, cryptococci – detected.

After 2 months of tuberculosis treatment, positive changes were observed in the patient's lungs on X-ray examination (Fig. 3).

A month after the diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis the following changes were determined in the cerebrospinal fluid: protein – 1.65 g/L, Nonne-Appelt reaction (2+), Pandy's reaction (4+), cytosis – 50 cells/ μ L, glucose – 0.7 mmol/L, chlorides – 96.8 mmol/L, MBT-, cryptococci – detected.

On August 1, 2023 (after 54 days), the indicators of the cerebrospinal fluid remained unchanged (sterility of the liquor was not achieved despite massive fluconazole therapy in high doses): protein – 1.65 g/L, Nonne-Appelt reaction (3+), Pandy's reaction (4+), cytosis – 54 cells/ μ L, glucose – 0.72 mmol/L, chlorides – 96.8 mmol/L, MBT-, cryptococci – detected.

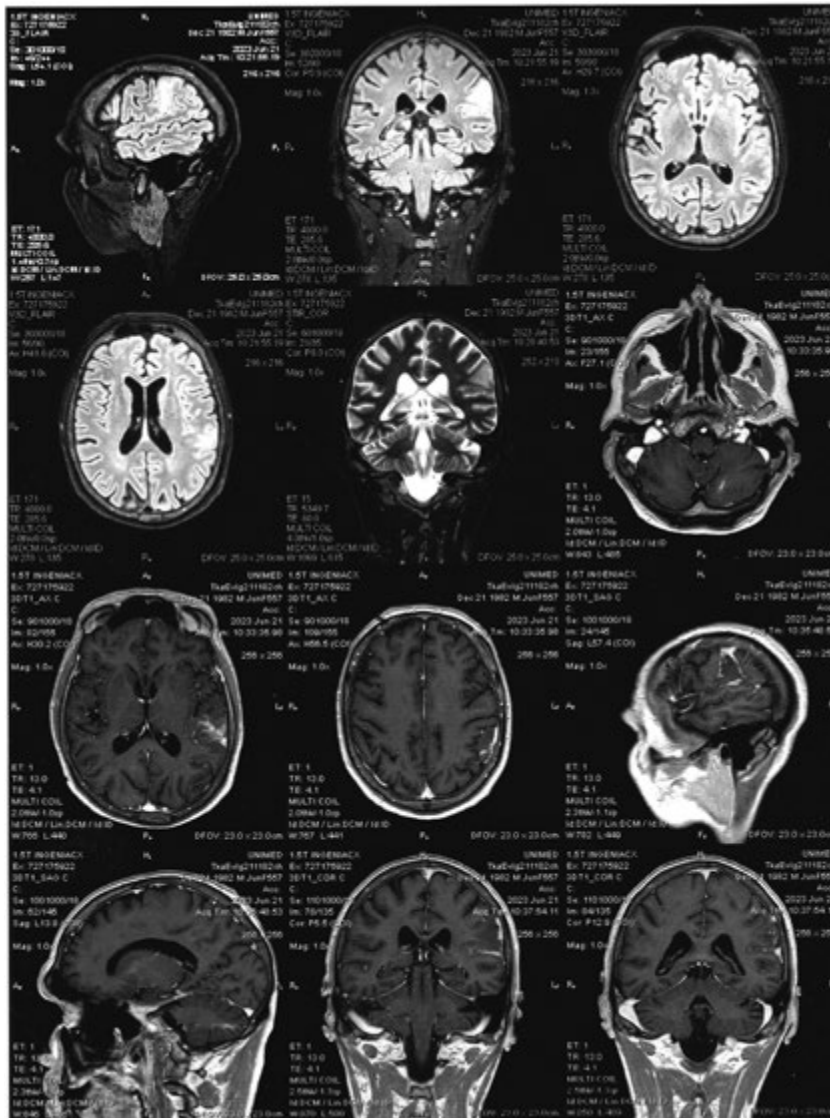


Fig. 2. MRI of the brain from 21.06.2023

Images of brain structures were obtained in T1, T2, FLAIR, STIR and DWI modes. An area of the pathological signal in the critical-subcortical lateral parts of the parietal lobe on the left side of size $28 \times 31 \times 24$ mm is determined. Multiple small round and ovoid foci of the pathological signal are determined in the cortical and subcortical parts of the cerebral hemispheres on both sides up to 3–5 mm in diameter without peri-focal edema, the adjacent soft membrane with a minimal pathological signal. There are periventricular zones with a pathological signal. On post-contrast images the accumulation of contrast material is determined in the cortical sections of the pathological area of the left parietal lobe and adjacent membranes, there is also an area of accumulation of contrast by membranes in the anterior temporal regions, in the area of the left hemisphere of the cerebellum. Some foci — without accumulation of contrast.

Conclusion: The changes may be signs of meningoencephalitis with lesion of the cortico-subcortical parts of the left parietal lobe, with multiple inactive cortical and subcortical foci.



Fig. 3. Chest X-ray from 07.07.2023 (after 2 months)

Partial resorption of infiltration, compaction of foci are determined in the upper lobe of the left lung, destruction reduced to 0.5 cm in diameter. Few compacted foci in the upper part of the right lung are identified. The roots are structural. A heart without features.

Such indicators of biochemical blood analysis as liver tests, glucose, potassium, sodium, chlorine during the patient's stay in the hospital were within normal limits. During inpatient treatment, the creatinine level was elevated all the time (within the normal range only on 12.07.2023), the urea level was within the normal range, and the level of residual urea nitrogen was reduced (Fig. 4). The level of creatinine increased in 5.6 times (to 652 mmol/L), and urea increased in 2 times (to 18.2 mmol/L) on the day before death (August 30, 2023).

Regarding indicators of a general blood test during the patient's stay in the hospital a normal erythrocyte sedimentation rate, an increase in anemia and leukocytosis with a band neutrophils shift to the left were determined.

But in the general analysis of urine there were increasing changes that indicated kidneys lesion:

- Before starting the treatment the urine parameters were as follows: specific gravity — 1017, pH — alkaline, protein — 0.033g/L, erythrocytes — 4–6

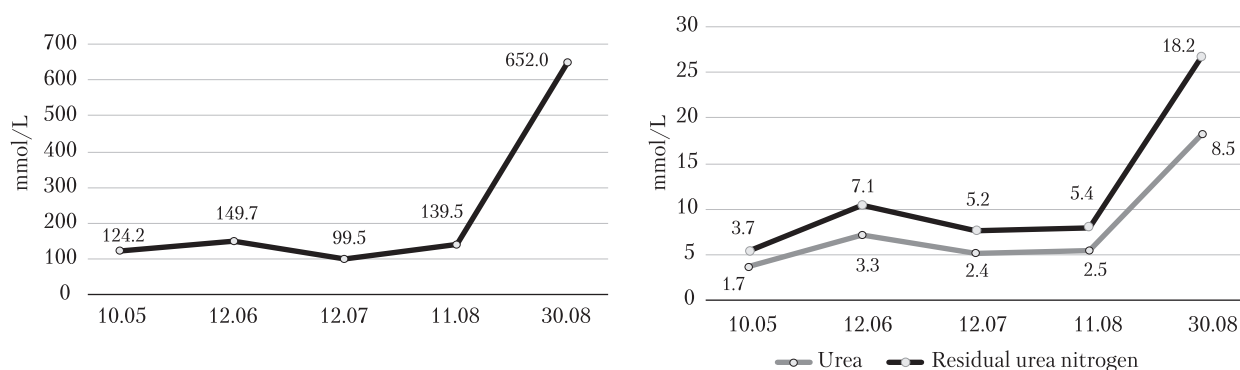


Fig. 4. Dynamics of biochemical blood analysis indicators: creatinine, urea and residual urea nitrogen

in the vision field (v/f), leukocytes – 4–6 in the v/f, squamous epithelium – a lot in the v/f, renal epithelium – 2–4 in the v/f, hyaline cylinders – 0–1 in the v/f, granular cylinders – 0–1 in the v/f. – 3 days before death: specific gravity – 1010, pH – acidic, protein – 0.33g/L, erythrocytes – 4–5 in the v/f, leukocytes – 10–12 in the v/f, squamous epithelium – a lot in the v/f, renal epithelium – 3–4 in the v/f, hyaline cylinders – 2–3 in the v/f, granular cylinders – 2–3 in the v/f, uric acid crystals – a lot in the v/f. The therapist’s conclusion: HIV-associated nephropathy.

The patient’s electrocardiographic parameters remained stable during his hospitalisation: sufficient voltage, sinus rhythm, heart rate ranging from 73 to 83 beats per minute and no deviation in the heart electrical axis. Diffuse dystrophic changes of the myocardium were noted.

Treatment with high-dose intravenous Fluconazole had a significant positive effect, allowing for a reduction in the drug dosage to maintenance levels. Despite ongoing treatment, cerebrospinal fluid sterility was not achieved, and the patient’s overall condition deteriorated. From August 15, 2023, the patient entered a state of sopor, progressing to coma. Biological death was confirmed on August 31, 2023.

The postmortem diagnosis: HIV infection, IV clinical stage. HIV-associated multiple organ failure. Cryptococcal meningoencephalitis. Edema of the brain. HIV-associated nephropathy. MDR-TB (10.05.2023) infiltrative of the upper lobe of the left lung with contamination, destruction+, MBT+, MG+, Rif+, gDST(H), M+, K–, LF-LAM(+). Histology 0 (NTB). Chronic VH-B+C. Anemia of a chronic patient. Toxic alcoholic encephalopathy, polyneuropathy.

Morphological diagnosis: The disease caused by HIV, complicated by acute secondary cryptococcal meningoencephalitis. Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the left lung. Chronic hepatitis C. Chronic hepatitis B. Generalized edema-swelling of

the brain substance with dislocation and wedging of the brain stem and cerebellar tonsils in the occipital-dural fossa. Secondary stem syndrome (complete and incomplete neuronal necrosis and diapedesis hemorrhages in the brain stem). Anemia. Kidney failure. Parenchymatous dystrophy of internal organs. Alveolar edema of the lungs. Multiple organ failure.

The cause of death was the progression of multiple organ failure and cryptococcal meningitis.

Discussion

The patient abused alcohol for a long time in the presented case, he was hospitalized with acute psychosis in a psychoneurological dispensary, where pulmonary tuberculosis and HIV infection were diagnosed for the first time during additional examination. The patient was admitted to the department in serious condition after prolonged alcohol intoxication. The patient’s condition stabilised after detoxification therapy. Antimycobacterial therapy according to the scheme of an individual treatment regimen, ART, treatment of hepatitis B and C, detoxification therapy, prophylaxis with Bisepitol and Fluconazole and symptomatic therapy were prescribed. After 20 days IRIS developed. It was manifested with meningitis and cryptococci were detected in the cerebrospinal fluid 17 days later. Prescribed treatment of cryptococcal meningoencephalitis with Fluconazole in high doses intravenously had a significant positive effect, which made it possible to reduce the dose of the drug to the maintenance level. The treatment was not stopped, but sterility of the liquor was not achieved. After 98 days the patient entered a coma and after 113 days he died from the progression of multiple organ failure and cryptococcal meningitis.

It should be noted that the patient was diagnosed with MDR-TB for the first time, the treatment of which had positive dynamics, despite the progression of multiple organ failure and the presence of

cryptococcal meningoencephalitis. Therefore, although tuberculosis was not the direct cause of the patient's death, the disease itself deepened the severity of the general condition.

The most frequent causative agents of cryptococcosis are *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, and this disease is mainly associated with HIV immunosuppression and is characterized by the appearance of meningoencephalitis [8, 19, 20, 38, 42]. Therefore, the greatest burden of this pathology falls on HIV-infected persons (the mortality rate when using the best antifungal therapy was 24 % in this group) [32]. *Cryptococcal meningoencephalitis* is associated with high morbidity and mortality among people living with HIV, particularly in late-stage of HIV (AIDS) [9, 16, 27, 28, 32, 37, 39, 42]. According to B.J. Park et al. [24] cryptococcal meningoencephalitis among HIV/AIDS patients is fatal in 65 % of cases after of cryptococcal infection beginning. In the presented case, cryptococcal meningoencephalitis also resulted in death in an HIV-infected patient almost after 3 months of cryptococcal infection beginning.

R. Kajeekul et al. [14] in a retrospective cohort study found the clinical features of cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive individuals compared to HIV-negative individuals and established significant differences between these patients. Thus, patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis were younger (average age was 37 years vs. 54 years, respectively) and had certain changes in the cerebrospinal fluid: a low number of leukocytes (4 vs. 94 cells/mm³), a lower protein level (69 vs. 157 mg/mL), higher glucose level (38.8 vs. 21.0 mg/ml) and more frequent cryptococemia (44.1 vs. 20.5 %). At the same time, the mortality rate in both groups was high, but did not differ significantly. The researchers identified the following unfavorable prognostic factors in patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis: concomitant diseases, fever, altered mental status, low number of leukocytes and cryptococci in the cerebrospinal fluid. In the case presented by us, the patient has almost the same unfavorable prognostic factors.

R. Rajasingham et al. in their study [27] estimated the average global prevalence of cryptococcal antigenemia to be 4.4 % among HIV-positive individuals with CD4⁺ lymphocyte count less than 200/μL. Cryptococcal meningitis has been found to be an indicator of HIV treatment program failure and therefore timely HIV testing and prompt medical care remain an urgent priority [27]. To end cryptococcal meningitis mortality among HIV-infected individuals, cryptococcal diagnosis, treatment of meningitis, and preventive screening are urgently needed [16, 27, 38].

Given the high mortality rate of cryptococcal infection among people living with HIV, the World Health Organization recommends cryptococcal antigen (CrAg) screening in all HIV patients with a CD4⁺ lymphocyte count < 100/μL [16]. J. Wykowski et al. [41] found that a positive CrAg test was a predictor of increased risk of cryptococcal meningitis or death among HIV-infected individuals, and systematic CrAg screening can reduce morbidity and mortality not only in patients with CD4⁺ lymphocyte counts < 100/μL, but also with the number of CD4⁺ lymphocytes was 100–200/μL. T.B. Tufa et al. [37] indicate that screening in HIV-infected patients in the emergency department for CrAg can minimize the number of missed cases of cryptococcosis regardless of CD4⁺ lymphocyte count and viral load.

In the patient from the case presented by us, the number of CD4⁺ lymphocytes was less than 200/μL (182/μL), and HIV infection was detected for the first time and screening for CrAg was not performed, which is an unfavorable prognostic factor.

I. Eshun-Wilson et al. [12] in their study compared the results of early initiation of ART (less than 4 weeks after initiation of antifungal treatment) and delayed initiation of ART (4 weeks or more after initiation of antifungal treatment) in HIV-positive individuals with concomitant cryptococcal meningitis. The researchers concluded that there was a higher risk of mortality among these individuals with early initiation of ART after a diagnosis of cryptococcal meningitis. Perhaps in the case presented by us, the early start of ART before the diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis, which provoked IRIS, against which the progression of cryptococcal infection occurred, was also an unfavorable prognostic factor for the patient's death.

According to S.G.Y. Muzazu et al. [20] predictors of mortality after 2 and 10 weeks among patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis were monotherapy with Fluconazole, focal neurological symptoms, diastolic blood pressure < 60 mm Hg, concomitant tuberculosis infection and late diagnosis of cryptococcal meningitis. T.B. Tufa та ін. [37] also found that high-dose Fluconazole monotherapy in HIV-infected patients with positive CrAg tests had a high mortality rate (64 %). Given the ineffectiveness of monotherapy with Fluconazole (even in high doses) of HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis, clinical trials are currently underway with the use of combined induction of antifungal therapy (Amphotericin in combination with Flucytosine) [31, 38]. In the case presented by us, the patient received monotherapy with high doses of Fluconazole, which may have been insufficient and also became an unfavorable prognostic factor for death.

Conclusions

Predictors of the fatal outcome of newly diagnosed tuberculosis/HIV co-infection in chronic alcoholism are:

1. Antisocial lifestyle.
2. Concomitant diseases (tuberculosis, chronic VH B and C).
3. Cryptococcal meningoencephalitis.
4. Fever, altered mental status, cryptococci in the cerebrospinal fluid.
5. CD4⁺ lymphocytes count is less than 200/ μ L.

6. Lack of early screening for CrAg.
7. Early initiation of ART before the diagnosis of cryptococcal meningoencephalitis, which provokes IRIS, against the background of which cryptococcal infection progresses.
8. Monotherapy of cryptococcal meningoencephalitis with Fluconazole.

Knowledge and practice gaps among medical practitioners contribute to the high fatality rate of cryptococcal meningoencephalitis in tuberculosis/HIV co-infection in chronic alcoholism.

No conflict of interests.

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

References

1. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1(32):90-100.
2. Ahmadi Gharaei H, Fararouei M, Mirzazadeh A, et al. The global and regional prevalence of hepatitis C and B co-infections among prisoners living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021 Jul 1;10(1):93. doi: 10.1186/s40249-021-00876-7.
3. Ahmed A, Mekonnen D, Shiferaw AM, Belayneh F, Yenit MK. Incidence and determinants of tuberculosis infection among adult patients with HIV attending HIV care in north-east Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018 Feb 6; 8(2):e016961. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016961.
4. Alemu A, Yesuf A, Gebrehanna E, et al. Incidence and predictors of extrapulmonary tuberculosis among people living with Human Immunodeficiency Virus in Addis Ababa, Ethiopia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5): e0232426. doi: 10.1371/journal.pone.0232426.
5. Alemu A, Yesuf A, Zerihun B, Getu M, Worku T, Bitew ZW. Incidence and determinants of tuberculosis among HIV-positive individuals in Addis Ababa, Ethiopia: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:59-66. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.053.
6. Amedee AM, Nichols WA, Robichaux S, Bagby GJ, Nelson S. Chronic alcohol abuse and HIV disease progression: studies with the non-human primate model. *Curr HIV Res*. 2014; 12(4):243-53. PMID: 25053367. PMCID: PMC4351722.
7. Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey RS. Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37(2):287-97.
8. Bashardoust B, Alavi Darazam I, Daie Ghazvini R, et al. Clinical and mycological implications of cryptococcal meningitis in Iran. *Heliyon*. 2023 Oct 21;9(11):e21395. doi: 10.1016/j.heliyon.2023. e21395.
9. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013; 8(3):e60431. doi: 10.1371/journal.pone.0060431.
10. Cachay ER, Moges TS, Qin H, Bamford L, Grelotti DJ, Mathews WC. Effects of drug and hazardous alcohol use on having a detectable HIV viral load: An adherence mediation analysis. *Addict Behav Rep*. 2023 Mar 11;17:100486. doi: 10.1016/j.abrep.2023.100486.
11. Dawit Z, Abebe S, Dessu S, Mesele M, Sahile S, Ajema D. Incidence and predictors of mortality among children co-infected with tuberculosis and human immunodeficiency virus at public hospitals in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2021 Jun 30;16(6):e0253449. doi: 10.1371/journal.pone.0253449.
12. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 24;7(7):CD009012. doi: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
13. Ferguson TF, Rosen E, Carr R, et al. Associations of liver disease with alcohol use among people living with HIV and the role of hepatitis C: The New Orleans Alcohol Use in HIV Study. *Alcohol Alcohol*. 2020 Feb 7;55(1):28-36. doi: 10.1093/alcalc/agz089.
14. Kajeekul R, Mekawichai P, Chayakulkeeree M. Clinical features of cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive and -negative patients in a resource-limited setting. *J Fungi (Basel)*. 2023 Aug 23;9(9):869. doi: 10.3390/jof9090869.
15. Kenfack-Momo R, Kenmoe S, Takuissu GR, et al. Epidemiology of hepatitis B virus and/or hepatitis C virus infections among people living with human immunodeficiency virus in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 May 31; 17(5):e0269250. doi: 10.1371/journal.pone.0269250.
16. Lakoh S, Rickman H, Sesay M, et al. Prevalence and mortality of cryptococcal disease in adults with advanced HIV in an urban tertiary hospital in Sierra Leone: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 14;20(1):141. doi: 10.1186/s12879-020-4862-x.
17. Lyu H, Tang H, Liang Y, et al. Alcohol consumption and risk of liver fibrosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022 Mar 18;13:841314. doi: 10.3389/fimmu.2022.841314.
18. Mulugeta T, Takale A, Umeta B, Terefe B. Active TB infection and its associated factors among HIV-1 infected patients at Jimma medical center, Southwest Ethiopia. *J Pharm Health Care Sci*. 2021 Dec 6;7(1):44. doi: 10.1186/s40780-021-00228-5.
19. Murphy LS, Lacy AJ, Smith AT, Shah KS. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient. *Am J Emerg Med*. 2020 Nov;38(11):2492.e1-2492.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.115.
20. Muzazu SGY, Assefa DG, Phiri C, et al. Prevalence of cryptococcal meningitis among people living with human immunodeficiency virus and predictors of mortality in adults on induction therapy in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 8;9:989265. doi: 10.3389/fmed.2022.989265.
21. Nelson S, Bagby GJ. Alcohol and HIV Infection. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122:244-53.
22. Nguyen CT, Nguyen HT, Vu TMT, et al. Mapping studies of alcohol use among people living with HIV/AIDS During 1990-2019 (GAPRESEARCH). *AIDS Behav*. 2023 Dec;27(12):3981-91. doi: 10.1007/s10461-023-04112-1.
23. Pandrea I, Happel KI, Amedee AM, Bagby GJ, Nelson S. Alcohol's role in HIV transmission and disease progression. *Alcohol Res Health*. 2010;33(3):203-18.

24. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009 Feb 20;23(4):525-30. doi: 10.1097/QAD.0b013e328322ffac.
25. Przybylski G, Dąbrowska A, Trzcińska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment – data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland. *Med Sci Monit*. 2014 Mar 19;20:444-53. doi: 10.12659/MSM.890012.
26. Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Jan 1; 24(1):73-82. doi: 10.5588/ijtld.19.0080.
27. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12):1748-55. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.
28. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-81. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
29. Rosenbloom MJ, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Focus on the brain: HIV infection and alcoholism: comorbidity effects on brain structure and function. *Alcohol Res Health*. 2010;33(3):247-57.
30. Simon L, Siggins R, Winsauer P, et al. Simian immunodeficiency virus infection increases blood ethanol concentration duration after both acute and chronic administration. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018 Feb;34(2):178-84. doi: 10.1089/AID.2017.0195.
31. Stack M, Hiles J, Valinetz E, Gupta SK, Butt S, Schneider JG. Cryptococcal meningitis in young, immunocompetent patients: a single-center retrospective case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Aug 11;10(8):ofad420. doi: 10.1093/ofid/ofad420.
32. Stott KE, Loyse A, Jarvis JN, et al. Cryptococcal meningoencephalitis: time for action. *Lancet Infect Dis*. 2021 Sep;21(9):e259-e271. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30771-4.
33. Surial B, Bertholet N, Daepfen JB, et al. The Impact of Binge Drinking on Mortality and Liver Disease in the Swiss HIV Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Jan 14;10(2):295. doi: 10.3390/jcm10020295.
34. Tekelehaimanot AN, Belachew T, Gudina EK, Getnet M, Amdisa D, Dadi LS. Predictors of mortality among adult people living with HIV and its implications for appointment spacing model approach care. *Ethiop J Health Sci*. 2021 Sep;31(5): 925-36. doi: 10.21203/rs.3.rs-35093/v1.
35. Trevejo-Nunez G, Kolls JK, de Wit M. Alcohol use as a risk factor in infections and healing: a clinician's perspective. *Alcohol Res*. 2015;37(2):177-84.
36. Trickey A, Ingle SM, Boyd A, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Contribution of alcohol use in HIV/hepatitis C virus co-infection to all-cause and cause-specific mortality: A collaboration of cohort studies. *J Viral Hepat*. 2023 Sep;30(9):775-86. doi: 10.1111/jvh.13863.
37. Tufa TB, Orth HM, Wienemann T, et al. Disseminated cryptococcosis is a common finding among human immunodeficiency virus-infected patients with suspected sepsis and is associated with higher mortality rates. *J Fungi (Basel)*. 2023 Aug 9; 9(8):836. doi: 10.3390/jof9080836.
38. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, et al. Cryptococcal meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Nov 9;9(1):62. doi: 10.1038/s41572-023-00472-z.
39. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):13-24. doi: 10.1038/nrneuro.2016.167.
40. Wondmeh TG, Mekonnen AT. The incidence rate of tuberculosis and its associated factors among HIV-positive persons in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Sep 18;23(1):613. doi: 10.1186/s12879-023-08533-0.
41. Wykowski J, Galagan SR, Govere S, et al. Cryptococcal antigenemia is associated with meningitis or death in HIV-infected adults with CD4 100-200 cells/mm³. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 20;20(1):61. doi: 10.1186/s12879-020-4798-1.
42. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence*. 2019 Dec;10(1):490-501. doi: 10.1080/21505594.2019.1614383.

О.М. Разнатовська¹, В.І. Петренко², О.С. Шальмін¹, Р.М. Ясінський¹, А.В. Федорець¹,
А.О. Світлицький¹, О.А. Світлицька¹, С.Б. Норецько²

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

Предиктори летального наслідку вперше діагностованої ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при хронічному алкоголізмі (клінічний випадок)

Представлено власне спостереження діагностики ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ-інфекція при хронічному алкоголізмі й аналіз предикторів летального наслідку. Пацієнт тривалий час зловживав алкоголем. Потрапив із гострим психозом у психоневрологічний диспансер, де при дообстеженні вперше діагностовано туберкульоз легень і ВІЛ-інфекцію. Пацієнта госпіталізовано у відділення в тяжкому стані після тривалої алкогольної інтоксикації. Після проведення дезінтоксикаційної терапії стан стабілізувався. Призначено антимікобактеріальну терапію за схемою індивідуального режиму лікування, антиретровірусну терапію, лікування гепатитів В і С, дезінтоксикаційну терапію, профілактику бісептолом і флуконазолом, симптоматичну терапію. Через 20 днів розвинувся синдром відновлення імунної системи із виявами менінгіту. Через 17 днів після цього в лікворі виявлено криптококи. Лікування криптококового менінгоенцефаліту флуконазолом у високих дозах внутрішньовенно було ефективним, що дало змогу зменшити дози препарату до підтримувальної. Лікування не припиняли, але санації ліквору не зафіксовано. Через 98 днів пацієнт увійшов у кому, а через 113 днів помер від прогресування поліорганної недостатності та криптококового менінгіту. У пацієнта був вперше виявлений туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, лікування якого мало позитивну динаміку, незважаючи на прогресування поліорганної недостатності та наявність

криптококового менінгоенцефаліту. Тому туберкульоз хоча і не був безпосередньою причиною смерті пацієнта, але підсилював тяжкість загального стану.

З огляду на наведений клінічний випадок встановлено, що предикторами летального наслідку вперше діагностованої ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при хронічному алкоголізмі є: асоціальний спосіб життя, супутні захворювання (туберкульоз, хронічний вірусний гепатит В і С), криптококовий менінгоенцефаліт, лихоманка, змінений психічний стан, наявність криптококів у лікворі, кількість CD4-лімфоцитів < 200/мкл, відсутність раннього скринінгу на СгAg, ранній початок антиретровірусної терапії до встановлення діагнозу криптококового менінгоенцефаліту, що провокує появу синдрому відновлення імунної системи, на тлі якого відбувається прогресування криптококової інфекції, монотерапія криптококового менінгоенцефаліту флуконазолом. Висока частота летальних наслідків від криптококового менінгоенцефаліту при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ-інфекція на тлі хронічного алкоголізму зумовлена недостатньою обізнаністю практикуючих лікарів.

Ключові слова: летальність, туберкульоз, ВІЛ, хронічний алкоголізм.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 19.01.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 04.03.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasynskiy RM, Fedorec AV, SvitlitskyAO, Svitlytska OA, Noreiko SB. Predictors of Fatal Outcome in Newly Diagnosed Tuberculosis/HIV Co-Infection with Chronic Alcoholism (Clinical Case). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:50-58. doi: 10.30978/TB2024-2-50.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasynskiy RM, Fedorec AV, SvitlitskyAO, Svitlytska OA, Noreiko SB. Predictors of Fatal Outcome in Newly Diagnosed Tuberculosis/HIV Co-Infection with Chronic Alcoholism (Clinical Case). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:50-58. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-50>.



О.Д. Ніколаєва¹, І.В. Ліскіна², Л.М. Загаба²

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

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

Дисеміноване гранулематозне ураження легень у пацієнтів із внутрішньовенним уведенням наркотиків: клініко-морфологічні особливості

Синдром легеневої дисемінації — це рентгенологічний синдром, який характеризується розвитком множинних вогнищевих затемнень та/або посиленням і сітчастою деформацією легеневого малюнка, частіше двобічної локалізації. Він може виникати при розвитку різних патологічних процесів, відомо понад 200 різних захворювань легень, що супроводжуються його розвитком.

Основними складовими диференційної діагностики є ретельне вивчення анамнезу, оцінка клінічної симптоматики, рентгенологічної картини та динаміки процесу при спостереженні, лабораторні показники, дані спірограми. При неможливості встановлення діагнозу доцільно проводити трансбронхіальну біопсію легень або відеоторакоскопію із біопсією найбільш уражених ділянок легень.

Представлено сучасні дані щодо розвитку рідкісного варіанта гранулематозного дисемінованого процесу в легенях, який може виникати у наркозалежних осіб, які внутрішньовенно вводять розчини-суспензії препаратів, первинно виготовлених у таблетках та призначених для орального застосування. Наведено літературні дані та власні спостереження з практики. Зазвичай такі пацієнти не мають специфічних скарг та клінічної картини, їхні лабораторні показники також неспецифічні. Рентгенологічно діагностують дисемінований процес легень. Головним діагностичним заходом у таких випадках є хірургічна біопсія легень з подальшим морфологічним дослідженням. Представлено гістологічний опис своєрідних змін легеневої тканини та корисні додаткові дослідження з метою диференційної діагностики. Детально описано два випадки, причому в одному із них мало місце поєднання морфологічних ознак перенесеного в минулому туберкульозного процесу з виявами іншого гігантоклітинного гранулематозного процесу.

Принципово важливим у діагностиці цієї легеневої патології є встановлення та з'ясування анамнезу — неодноразового внутрішньовенного введення препаратів для орального застосування, оскільки більшість пацієнтів схильні приховувати ці відомості.

Ключові слова

Легеневий гранулематоз, наркоманія, клініка і діагностика.

Синдром легеневої дисемінації — це рентгенологічний синдром, який характеризується розвитком множинних вогнищевих затемнень та/або посиленням і сітчастою деформацією легеневого малюнка, часто двобічної локалізації. Залежно від переважання вогнищевих або інтерстиціальних змін на рентгенограмі легень розрізняють такі варіанти дисемінації:

1. Вогнищевий (вузликотий, нодулярний) — з переважанням множинних вогнищ в обох легневих полях.
2. Сітчастий (ретиккулярний) — представлений сітчастим (ніздрюватим) легневим малюнком.
3. Змішаний (сітчасто-вогнищевий, або ретикulo-нодулярний) — характеризується поєднанням сітчастої перебудови інтерстицію легеневої тканини та вогнищевих змін.

вої тканини та множинних вогнищевих тіней у легенях.

4. «Стільникова легеня» («end-stage lung») – повна дезорганізація легеневої структури, коли тканина легені пронизана грубими фіброзними тяжами, є ділянки ущільнення, плевральні нашарування, спайки, множинні часточкові здуття та дрібні порожнини.

Синдром легеневої дисемінації спостерігається при розвитку понад 200 захворювань легень (захворювання інфекційної природи (пневмонія, туберкульоз, грибові та паразитарні інфекції), ураження при захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія), медикаментозно зумовлені ураження тканини легені (антиаритмічні, антибактеріальні, наркотичні, анагетичні препарати), онкологічні, інтерстиціальні захворювання легень, гранулематозні захворювання (саркоїдоз, хвороба Вегенера, системний некротизувальний мікрovasкуліт), ідіопатичні захворювання (альвеолярний протеїноз, гемосидероз, амілоїдоз) тощо [3, 4]).

При проведенні диференційної діагностики насамперед заперечують захворювання, пов'язані з неспецифічним запаленням, які на тлі лікування антибіотиками поступово зникають. Туберкульоз легень здебільшого має характернішу (своєрідну) рентгенологічну картину. Такий діагноз зазвичай підтверджують результатами сучасних бактеріологічних та молекулярно-генетичних досліджень, іноді необхідно проведення морфологічної діагностики. Діагностувати інтерстиціальні процеси в легенях дає змогу комп'ютерна томографія (КТ) легень. Однак у багатьох випадках лікарі-клініцисти стикаються із ситуацією, коли хворі не мають характерної клінічної картини і рентгенологічних виявів певного захворювання. Тому основним методом діагностики залишається біопсія легень із встановленням патоморфологічного діагнозу.

Основними складовими диференційної діагностики є ретельне вивчення анамнезу, оцінка клінічної симптоматики, рентгенологічної картини, динаміки процесу при спостереженні, лабораторних показників, даних спірограми. За неможливості встановлення діагнозу виконують трансbronхіальну біопсію легень або відеоторакоскопію із біопсією найураженіших ділянок легень.

При зборі анамнезу у хворих із легеневою дисемінацією незрозумілого генезу слід звернути увагу на початок розвитку захворювання, наявність шкідливих чинників, за можливості проаналізувати архівні рентгенограми, урахувати наявність супутніх захворювань, прийом певних лікарських препаратів, відповідь на початкову терапію [3, 4].

Деякі фізикальні дані, які можуть бути в пацієнта, дають змогу звузати діагностичний пошук можливих захворювань: дифузний ціаноз, зміни нігтьових фаланг, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, притуплення перкуторного звуку над ураженими ділянками легеневого поля, симетрично ослаблене везикулярне дихання, скорочення фази вдиху і видиху, ніжна крепітація на висоті глибокого вдиху. Рентгенографія органів грудної порожнини в кількох проєкціях та особливо КТ дають змогу встановити наявність дисемінованого процесу в легенях, оцінити активність процесу, визначити переважну локалізацію вогнищ, особливості дисемінації та наявність лімфаденопатії середостіння. Спірографія при більшості дисемінованих процесів легень різного генезу виявляє рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання. Для деяких захворювань характерне поєднання рестрикції з обструкцією.

Однією із рідкісних причин розвитку легеневої дисемінації є неодноразове потрапляння в легеневий кровообіг таких чужорідних речовин, як тальк, мікрокристалічна целюлоза, картопляний або кукурудзяний крохмаль. Це можна спостерігати в наркозалежних осіб, які застосовують внутрішньовенні ін'єкції суспензій препаратів, призначених для перорального застосування (метадон, бупренорфін, амфетамін, барбітурати, антигістамінні препарати). Зазначені препарати як наповнювач містять низку погано розчинних у воді кристалічних і волокнистих інгредієнтів, згадані вище. Є лише поодинокі, переважно зарубіжні публікації, присвячені цій проблемі [9]. Вітчизняні публікації ґрунтуються на автопсійних дослідженнях [1, 2]. Вважають, що основну патогенетичну роль у формуванні гранульом у легенях відіграє тальк.

Таблетки та капсули, призначені для орального прийому, зазвичай містять нерозчинні наповнювачі, такі як тальк, мікрокристалічна целюлоза та кукурудзяний крохмаль. У деяких пігулках на частку тальку припадає до 75 % від їхньої маси. Наркозалежні особи подрібнюють такі таблетки в ложці або кришкою від пляшки, додають воду та нагрівають суміш. Крізь бавовняний фільтр суміш набирають у шприц і вводять внутрішньовенно. Часточки, наявні в суспензії, спричиняють різноманітні реакції тканини легені [6]. Морфологічні зміни в легенях у таких випадках представлені гранулематозним процесом, переважно ангіоцентричного типу, з формуванням численних чітко окреслених гранульом зазвичай з великою кількістю гігантських багатоядерних макрофагів типу «чужорідного тіла». Чужорідні часточки нерідко виявляють саме в гігантських

макрофагах, хоча вони можуть розташовуватися й поза гранульом. У морфологічній диференційній діагностиці таких випадків важливо пам'ятати, що всі основні речовини-наповнювачі (тальк, мікрокристалічна целюлоза та кукурудзяний крохмаль) мають властивість подвійного променезаломлення, тобто якщо вивчати зразки ураженої тканини в поляризованому світлі, то чужорідні часточки демонструють яскраве світіння на тлі темної паренхіми легень. Речовини бувають різної форми — округлі, у формі Мальтійського хреста, пластин різної довжини. Інколи часточки тальку можна виявити за блідо-жовтим забарвленням у тканині при традиційному фарбуванні гематоксиліном і еозином. Мікрокристалічна целюлоза формує довгі кристали (10—250 нм), які забарвлюються за ШИК-реакцією, за Гоморі або конго червоним.

Ураження легеневої артеріальної судини, яке асоціюється з наявністю в судинах часточок тальку та мікрокристалічної целюлози, позначають терміном «ангіотромбоз». У судинах чужорідні часточки змішані з елементами тромбів на різних стадіях їхньої організації. Сітчастий виразний ексцентричний фіброз інтими стінок судин є виявом пізньої або завершальної стадії організації таких тромбів. У випадках значної кількості чужорідного матеріалу спостерігаються кластери численних розширених судин, оточених фіброзною тканиною та гранульомами «чужорідного тіла» [6].

Запропоновано кілька назв такої патології: самоіндукований легеневий гранулематоз, легеневий ангіотромботичний гранулематоз, ангіоцентричний легеневий гранулематоз, гігантоклітинний тальк-індукований легеневий гранулематоз. Сецифіка зазначеного ураження легень зумовила появу назви «пневмопатія наркоманів» [5]. Виявлення при морфологічному дослідженні тальк-індукованих гранульом у легенях можна вважати об'єктивним доказом внутрішньовенного застосування суспензії препаратів, призначених для перорального застосування [7, 8].

Наводимо з нашої практики випадки дисемінованого ураження легень, в яких клініко-рентгенологічні дослідження не дали змоги встановити правильного діагнозу. Під час первинного обстеження у хворих діагностували міліарний туберкульоз, саркоїдоз легень, пневмонії. Лише комплексне обстеження з проведенням біопсії легень дало змогу встановити причину розвитку дисемінованого процесу.

Ми спостерігали п'ятьох хворих віком від 35 до 45 років. При вивченні анамнезу встановлено, що всі пацієнти протягом кількох місяців мали скарги на слабкість, субфебрильну температуру

тіла, схуднення, задишку при фізичному навантаженні. Також з анамнезу було відомо, що троє із них мали хронічний гепатит С, двоє — ВІЛ-інфекцію, ще двоє перебували на замісній терапії бупренорфіном.

У минулому один хворий лікувався від пневмонії без ефекту, інший пацієнт спостерігався з приводу тромбоемболії легеневої артерії, двоє отримували лікування з приводу дисемінованого туберкульозу без ефекту, один — лікування з приводу саркоїдозу легень із негативною динамікою на серії рентгенограм. У зв'язку з відсутністю ефекту від отриманого лікування всі хворі були направлені в Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України для уточнення діагнозу та призначення відповідного лікування.

Під час первинного огляду при аускультативних змін над легенями не виявлено, показники гемограми і біохімічного аналізу крові — в межах норми. При проведенні бронхоскопії виявлено незначні зміни у вигляді запалення 1-го ступеня. На комп'ютерних томограмах легень у всіх випадках визначалися численні дрібні вогнища на тлі посиленого деформованого малюнка. Органи середостіння без особливостей. Порівняно з попереднім КТ-обстеженням — без суттєвої динаміки.

Бактеріологічні та молекулярно-генетичні дослідження на туберкульоз (мазок мокротиння, посів на рідке та щільне середовище, GeneXpert MTB Ultra) продемонстрували негативні результати. Показники спірограми — у межах норми. Для уточнення діагнозу хворим запропоновано проведення хірургічної біопсії легень. Діагностичне хірургічне втручання, а саме відеоторакоскопію з біопсією легень, виконували в хірургічному відділенні Інституту. Отримано матеріал для проведення морфологічного та бактеріологічного дослідження.

У біопсійному матеріалі виявлено ознаки гранулематозного запального процесу, подібні до аспіраційної пневмонії тривалого перебігу (на вдихання мікроскопічних неорганічних часточок у значній кількості).

При ретельному опитуванні хворих встановлено, що до виникнення легеневої зміни один із них тривало приймав амфетамін, інші вводили внутрішньовенно суспензії подрібнених таблеток бупренорфіну та метадону, причому прийом наркотичних речовин тривав навіть на момент звернення до лікарів. Отже, усі пацієнти були наркотично залежними впродовж тривалого терміну, але свою прихильність приховували від лікарів. При проведенні КТ органів грудної порожнини на томограмах зміни легень виглядали як дисемінований процес.

Наводимо опис двох клінічних випадків.

Клінічний випадок № 1

Хворий Б., 1979 року народження. Перебував на лікуванні в хірургічному відділенні з 20.11.2018 до 21.12.2018 р. На момент госпіталізації скажився на епізоди кровохаркання, субфебрильну температуру, кашель, задишку.

Зі слів хворого, його стан погіршився за останніх 4 міс, коли вперше відзначив схуднення, пізніше приєдналися задишка та субфебрильна температура. Лікувався вдома самостійно. Консультований фтизіатром та інфекціоністом. Виникла підозра на пневмонію, з приводу чого отримував антибактеріальну терапію без ефекту. Для уточнення/з'ясування етіології процесу та визначення подальшої тактики лікування пацієнт госпіталізований у клініку Інституту.

Анамнез життя: з 2001 р. ВІЛ-інфікований, спостерігається в СНІД-центрі, отримує антиретровірусну терапію. За даними інфекційної служби, вірусне навантаження (ВН) < 40 копій/мкл крові, CD4 — 520 клітин/мкл крові. Стабільний перебіг захворювання. Постійно отримує препарати, прихильний до лікування. У 2011 р. перехворів на туберкульоз правої легені, вилікуваний. У 2015 р. рецидив туберкульозу, емпієма плеври. У 2016 р. діагностували флегмону лівої нижньої кінцівки, абсцес правого плеча. Упродовж 20 років вживав ін'єкційні наркотики. Перебуває на замісній терапії, приймає таблетований бупренорфін.

Дані об'єктивного обстеження: Будова тіла астенична. Свідомість ясна. Шкіра тілесного кольору, слизові рожеві. У ділянці підшкірних судин великого калібру сліди-рубці численних ін'єкцій. Вологість шкіри достатня, еластичність збережена. Підшкірна жирова клітковина розвинена в межах норми. Периферичні набряки відсутні. Кісткова система та суглоби без деформацій, неболючі. М'язова система розвинена задовільно. Шия звичайної форми, щитоподібна залоза не збільшена. Лімфатичний апарат: периферичні лімфовузли не збільшені, рухливі, м'яко-еластичні, безболісні. Зів, глоткове кільце — без особливостей (в нормі). Огляд та пальпація присерцевої ділянки — верхівковий поштовх у 5-му міжребер'ї. Аускультация серця — тони серця звучні, ритмічні. Форма грудної клітки симетрична. Тип дихання черевний, число дихальних рухів 19 на хвилину. Перкусія легень праворуч та ліворуч: легеневий тон. Аускультация легень — дихання везикулярне з обох боків. Порожнина рота, язик чисті. Форма живота, його обвід звичайні. Черевний прес м'який. Пальпація органів черевної порожнини — не болючі, живіт м'який.

Сечостатева система: синдром Пастернацького негативний. Реакція зіниць жвава, симетрична. Чутливість не порушена, симетрична. Дермографізм червоний. Фізіологічні рефлексії не змінені, патологічні не виявлені.

Клінічний діагноз при госпіталізації: ВІЛ-інфекція, 4-та клінічна стадія. Двобічна дисемінація легень. Хронічний гепатит С.

Результати обстеження. *Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (21.11.2018):* лейкоцити — $5 \cdot 10^9$ (норма — 4,0–9,0), еритроцити — $3,96 \cdot 10^{12}$ (норма — 3,5–5,0), гемоглобін — 114 (норма — 110–160) г/л, тромбоцити — $131 \cdot 10^9$ (норма — 140–350), гранулоцити — 48,4 (норма — 47–72) %, лімфоцити — 45,8 (норма — 19–37) %, моноцити — 5,8 (норма — 3–11) %, ШОЕ — 15 (норма для чоловіків < 10) мм/год.

Загальний аналіз сечі (21.11.2018): глюкоза — відсутня (відсутня); білірубін — відсутній (відсутній), кетони — відсутні (відсутні), питома вага — 1,025 (норма — 1,015–1,025), кров — відсутня (еритроцити відсутні або поодинокі в препараті), кислотність — 7,0 (норма — 4,8–7,4), білок — відсутній (відсутній), нітрити — відсутні (відсутні), лейкоцити — відсутні (відсутні або поодинокі в полі зору).

Біохімічне дослідження (21.11.2018): загальний білок — 88,6 (норма — 65–85) г/л, загальний білірубін — 9,3 (норма — 3,4–20,5) мкмоль/л, білірубін прямий — 3,2 (норма — 0–5,12) мкмоль/л, білірубін непрямої — 6,1 (норма — 3,4–15,4) мкмоль/л, креатинін — 89,3 (норма — 62–115) мкмоль/л, глюкоза — 4,5 (норма — 3,6–6,2) мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 36,6 (норма — 0–40) Од/л, аспаратамінотрансфераза — 56,9 (норма — 0–40) Од/л.

Коагулограма (21.11.2018): протромбіновий індекс — 85 (норма — 80–110) %, фібриноген — 242 (норма — 200–400) мг/дл, етаноловий тест — негативний (негативний), фібрин — 11 (норма — 10–20) г/л, фібриноген В — «+» (норма — негативний), час рекальцифікації плазми — 98 (норма — 60–120) с.

Мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) (22.11.2018): слина — КСБ не виявлені в 300 полях зору (відсутні); (23.11.2018): — КСБ не виявлені у 300 полях зору (відсутні).

Культуральне дослідження мікобактерій туберкульозу (МБТ) на щільному середовищі:

- мокротиння: 22.11.2018 — негативний результат, 23.11.2018 — негативний результат;
- промивні води бронхів: 21.11.2018 — негативний результат.

GeneXpert MTB/RIF:

- мокротиння: 21.11.2018 — МТБ не виявлено, 22.11.2018 — МТБ не виявлено;

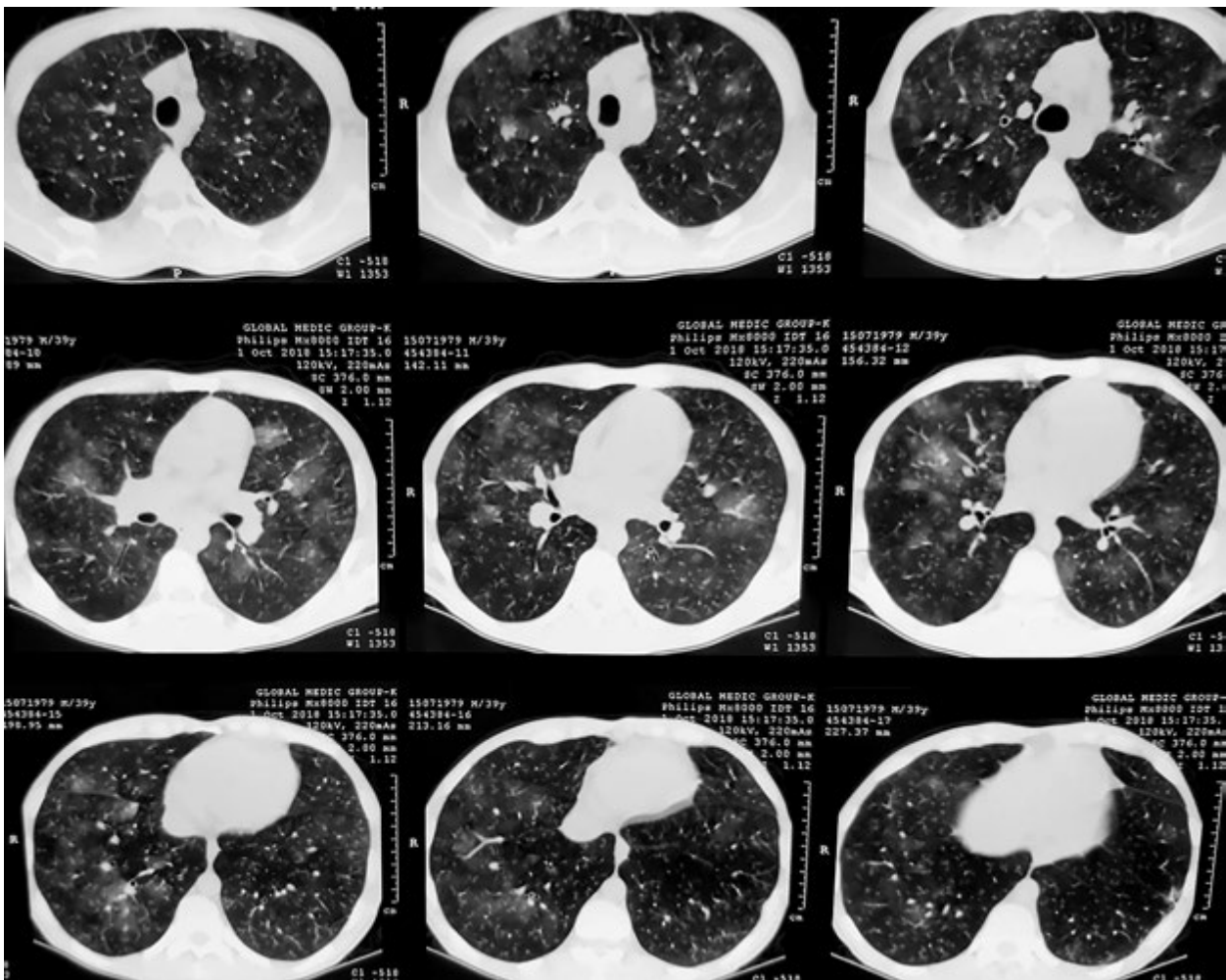


Рис. 1. Клінічний випадок. Дисемінація легень незрозумілого генезу

- операційний матеріал (23.11.2018): — МБТ не виявлено.

ЕКГ (21.11.2018): вольтаж QRS — нормальний, ЕВС — не відхилена, ритм — синусовий, частота серцевих скорочень на хвилину — 57, АВ провідність (PQ) — 0, зміни в міокарді — метаболічні.

Імунологічні дослідження (21.11.2018): НВs-антиген — негативний, anti-HCV — позитивний, RW — негативний.

Фібробронхоскопія (21.11.2018): трахея та доступні огляду бронхи обох легень прохідні, слизова без змін. Взято змив із бронхів. Висновок: Ендоскопічної патології не виявлено.

КТ органів грудної порожнини (22.11.2018): білатерально в легенях зверху до низу ділянки зниження пневматизації за типом «матового скла» чергуються з незміненою тканиною легень, вогнища кальцифікації. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не змінені. Рідина в плевральних порожнинах не визначається. Серце, судини без особливостей. Висновок: Дисемінація в легенях неясного генезу (пневмоцистна пневмонія?) (рис. 1).

Операція (23.11.2018): відеоторакоскопічна крайова резекція S2 праворуч.

Протокол операції: торакопорт установлено в праву плевральну порожнину в 6-му міжребер'ї по *l. axill. med.* Візуально плевральна порожнина вільна. Другий торакопорт установлено в 4-му міжребер'ї по *l. axill. post.* При огляді чітких уражень легені не виявлено, тому легеню піддано пальпації. Виявлено наявність численних вогнищ у всіх відділах. Найінформативніші зміни зафіксовано в сегменті S2. Парієтальна та вісцеральна плевра на всьому протязі без патологічних змін. За допомогою зшивального апарата Endo GIA двома касетами 45 прошито та відсічено ділянку ураженої легені. Контроль аеростазу та гемостазу. Установлено два дренажі в плевральну порожнину. Асептична пов'язка. Дренаж за Бюлау. Зразки тканини легені відправлені в патоморфологічну та мікробіологічну лабораторії.

Патологістологічне дослідження: у тканині легені визначається своєрідний гранулематозний запальний процес. Переважають гігантоклітинні гранульоми з наявністю в багатоядерних кліти-

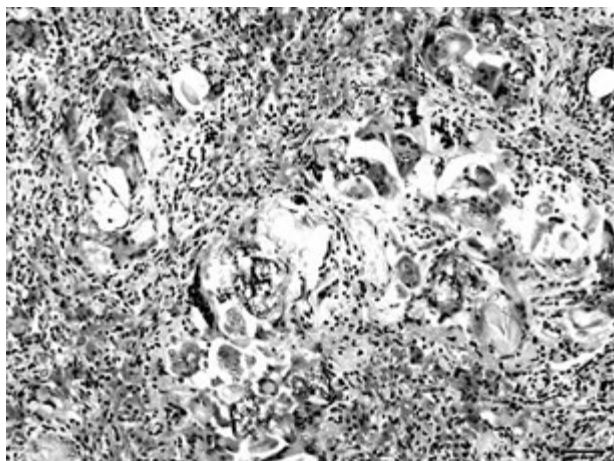


Рис. 2. Мікрофотографія гігантоклітинних гранульом

Видно кілька гігантоклітинних гранульом, які містять значну кількість чужорідних часточок різної форми, переважно з базофільним забарвленням різної інтенсивності. Між гранульомами — запально-клітинна інфільтрація з мікрокрововиливами. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. $\times 100$.

нах та позаклітинно кристалів та неправильної форми речовини, найімовірніше, неорганічної природи (рис. 2). Гранульоми нечітко контуровані, частково оточені грануляційною тканиною, з мінімальним розвитком сполучної тканини навколо них. Спостерігається периваскулярний характер їхньої локалізації. Виявлено поодинокі «старі» (туберкульозні?) вогнища та вогнища некротизованої тканини без їхнього обмеження казеозного характеру.

При дослідженні в поляризованому світлі чужорідні часточки мають яскраве світіння (рис. 3).

Забарвлення за Цілем—Нільсеном: у некротизованій тканині виявлені численні типові паличкоподібні КСБ з ознаками медикаментозного патоморфозу.

Висновок: Гігантоклітинна гранулематозна пневмонія на екзогенну речовину (пневмонія чужорідних тіл). Високий ризик реактивації специфічного туберкульозного запального процесу.

У післяопераційний період хворий отримав таке медикаментозне лікування: дицинон, розчин для ін'єкції 250 мг ампула 2 мл, № 50 внутрішньом'язово впродовж 8 днів, кетанов, розчин для ін'єкції 30 мг/мл ампула 1 мл, № 10 внутрішньом'язово впродовж 8 днів, левофлоксацин, розчин для ін'єкції 0,5 % пляшка 100 мл, № 1 внутрішньовенно впродовж 9 днів, цефтріаксон, порошок для розчину для ін'єкції 1 г флакон, № 10 внутрішньовенно впродовж 8 днів.

Призначено курс профілактики рецидиву туберкульозу: ізоніазид, таблетки 300 мг протягом 6 міс.

Остаточний клінічний діагноз при виписці:

Легенева емболія чужорідною речовиною. Залишкові зміни післявилікування туберкульозу

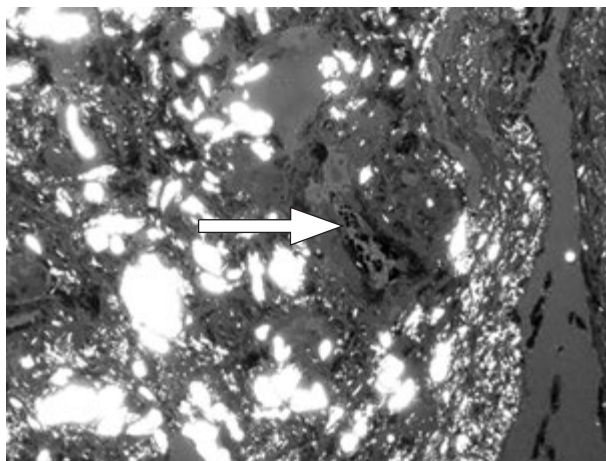


Рис. 3. Дослідження чужорідних часточок у поляризованому світлі

Фрагмент легеневої тканини з гранульомою та судиною на її периферії (стрілка). Часточки чужорідної речовини демонструють яскраве світіння (білого кольору). $\times 100$.

зу легень у вигляді щільних вогнищ і плевральних нашарувань.

Клінічний випадок № 2

Хворий Н., 1979 року народження. Перебував на лікуванні в хірургічному відділенні з 08.04.2021 до 28.05.2021 р. На момент госпіталізації скаржився на втомлюваність, біль у грудній клітці, сухий кашель, задишку при фізичному навантаженні, нічну пітливість.

Зі слів хворого, в грудні 2020 р. був направлений на консультацію в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України з приводу дисемінованого процесу легень невизначеної етіології. Попередній діагноз — саркоїдоз легень. Отримував терапію медролом протягом 2 міс. На тлі лікування спостерігалася негативна динаміка.

Анамнез життя: ВІЛ-інфекція встановлена при госпіталізації в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України. Інфекційний гепатит С з 2016 р. Куриє 20 пачка-років. Алкоголем не зловживав. Наркотики не пробував (зі слів пацієнта). Професійних шкідливостей не мав. У місцях позбавлення волі не був.

Дані об'єктивного обстеження: Будова тіла нормостенічна. Свідомість ясна. Шкіра тілесного кольору, слизові рожеві. Патологічні зміни шкіри та слизових відсутні. Вологість достатня, еластичність збережена. Підшкірна жирова клітковина розвинена достатньо. Периферичні набряки відсутні. Кісткова система та суглоби без деформацій, неболючі. М'язова система розвинена достатньо. Шия звичайної форми, щитоподібна залоза не збільшена. Лімфатичний апарат:

периферичні лімфовузли не збільшені, рухливі, м'яко-еластичні, безболісні. Зів, глоткове кільце — без особливостей (в нормі). Огляд та пальпація присерцевої ділянки — верхівковий поштовх у 5-му міжребер'ї. Аускультация серця — тони серця звучні, ритмічні. Форма грудної клітки — симетрична. Тип дихання — черевний, число дихальних рухів 22 на хвилину. Перкусія легень праворуч та ліворуч: легеневиий тон. Аускультация легень — дихання з обох боків жорстке. Порожнина рота, язик чистий. Форма живота, його обвід звичайні. Черевний прес м'який. Пальпація органів черевної порожнини — неболюча, живіт м'який. Сечостатева система — синдром Пастернацького негативний. Реакція зіниць жвава, симетрична. Чутливість не порушена, симетрична. Дермографізм червоний. Фізіологічні рефлексії не змінені, патологічні не виявлені.

Клінічний діагноз при госпіталізації: Двобічна дисемінація легень. ВІЛ-інфекція.

Результати обстеження. *Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (09.04.2021):* лейкоцити — $6,4 \cdot 10^9$ (норма — 4,0–9,0), еритроцити — $4,04 \cdot 10^{12}$ (норма — 3,5–5,0), гемоглобін — 130 (норма — 110–160) г/л, гранулоцити — 61,5 (норма — 47–72) %, лімфоцити — 33,2 (норма — 19–37) %, моноцити — 5,3 (норма — 3–11) %, ШОЕ — 11 (норма для чоловіків < 10) мм/год.

Загальний аналіз сечі (09.04.2021): глюкоза — відсутня (відсутня), білірубін — негативний (відсутній), кетони — відсутні (відсутні), питома вага — 1,015 (норма — 1,015–1,025), кров — еритроцити відсутні або поодинокі у препараті (відсутня), білок — відсутній (відсутній), нітрити — відсутні (відсутні), лейкоцити — відсутні або поодинокі в полі зору (відсутні).

ЕКГ (10.04.2021): вольтаж QRS — знижений, ЕВС — не відхилена, ритм — синусовий, частота серцевих скорочень на хвилину — 109, АВ провідність (PQ) — 0, ознаки перевантаження правого передсердя, зміни в міокарді — дистрофічні.

Фібробронхоскопія (12.04.2021): трахея та доступні огляду бронхи обох легень прохідні, дифузна гіперемія слизової бронхів. Взято змив з бронхів. Висновок: Двобічний бронхіт II ступеня запалення.

КТ органів грудної порожнини (12.04.2021): на серії КТ-зрізів білатерально в легенях субтотально візуалізуються численні дрібні вогнища, розміром від 1 до 3 мм, локалізовані на тлі підсиленого деформованого легеневого малюнка, з наявністю обмежених ділянок бульозного здуття. Порожнини деструкції не визначаються. Трахея та великі бронхи прохідні. У середостинні збільшені лімфатичні вузли паратрахеальної групи справа до 11 мм, біфуркаційної групи — до 14 мм.

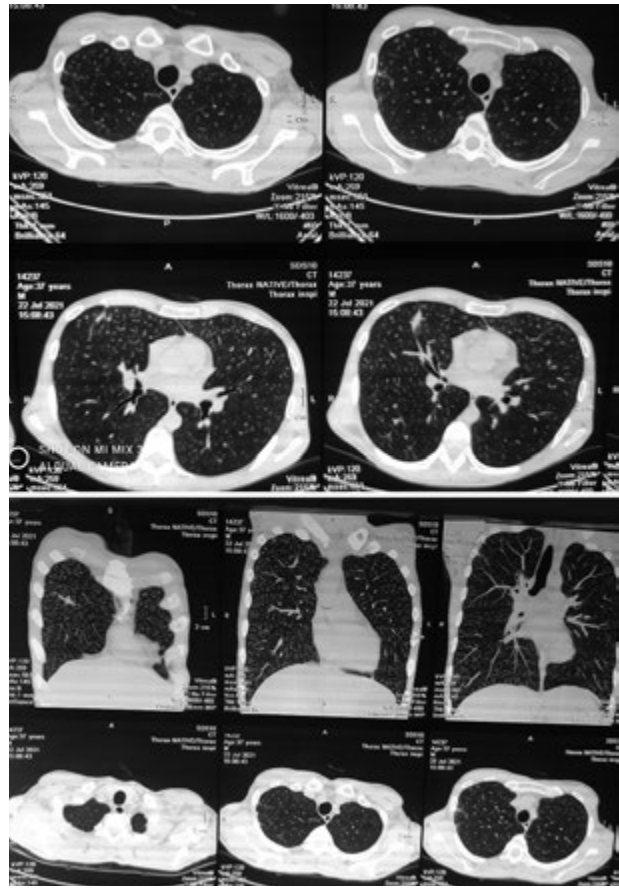


Рис. 4. КТ. Множинні дрібновогнищеві тіні

Серце звичайного положення, розмірів і конфігурації. Магістральні судини без дефектів наповнення. Вільна рідина в плевральній порожнині не визначається. М'які тканини грудної клітки без особливостей. Кісткових і деструктивних змін на рівні візуалізації не виявлено. Органи середостіння без особливостей. В аксиллярних ділянках збільшені лімфатичні вузли не визначаються.

Висновок: КТ-ознаки дисемінованого туберкульозу легень (міліарна форма). Внутрішньогрудна лімфаденопатія. Даних щодо тромбоемболії легеневої артерії немає (рис. 4).

Імунохроматографічне дослідження швидким тестом (профітест) (09.04.2021): антитіла до HCV — позитивний, антитіла до ВІЛ — направити на дообстеження.

Імунологічні дослідження (10.04.2021): HbS-антиген — негативний, anti-HCV — позитивний, RW — негативний, HIV 1/2 — направити на дообстеження.

Група крові за системою АВ0 — В(III), резус-фактор — негативний.

Мокротиння на КСБ (09.04.2021): GenXpert MTB/Rif Ultra — негативний, мокротиння на КСБ — КСБ не виявлені в 300 полях зору (відсутні).

Культуральне дослідження МБТ на щільному середовищі:

- операційний матеріал (14.04.2021): результат негативний.

Дослідження на туберкульоз на рідкому середовищі (ВАСТЕС 960) операційний матеріал (14.04.2021): МБТ не виявлені.

Бактеріологічне дослідження на вторинну флору (операційний матеріал) 14.04.2021: росту мікрофлори не виявлено.

Наявні показання для проведення біопсії легень для верифікації діагнозу.

Операція (14.04.2021). Відеоторакоскопічна крайова резекція S4, S9 праворуч.

Патологістологічне дослідження: у легеневій паренхімі визначається хронічний продуктивний гранулематозний запальний процес. Наявні численні, переважно середніх розмірів, макрофагальні гранульоми. У них переважають багатоядерні клітини «чужорідного тіла», у вмісті багатьох таких клітин визначаються чужорідні часточки нерозчинної речовини, можливо, навіть двох різних речовин через їхнє забарвлення. Дрібні крововиливи, скупчення сидерофагів у просвітах альвеол. Поодинокі гранульоми оточені слабкими розростаннями пухкої сполучної тканини.

Морфологічних ознак саркоїдозу й туберкульозу немає.

Висновок: Хронічна аспіраційна пневмонія (наркомана?).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.Д. Ніколаєва, І.В. Ліскіна; збір матеріалу — О.Д. Ніколаєва, І.В. Ліскіна, Л.М. Загаба; написання та редагування тексту — О.Д. Ніколаєва, І.В. Ліскіна.

Етичні аспекти. Всі процедури, які виконувались в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Дослідження пройшло розгляд та схвалено Комітетом з етики. Пацієнти, які брали участь у дослідженнях, були проінформовані та підписали відповідну форму Інформаційної згоди пацієнта.

Хворому призначено профілактику туберкульозу — ізонідид 0,3 г 1 раз на добу протягом 6 міс, профілактику опортуністичних інфекцій — ко-трімаксозол 480 мг дві таблетки на добу. Лікування ВІЛ-інфекції за схемою: TDF + ЗТС + DTG.

Рекомендації: рекомендовано спостереження інфекціоніста за місцем проживання.

Остаточний клінічний діагноз при виписці: В20. Легенева емболія чужорідною речовиною.

Висновки

При обстеженні хворих із дисемінованими процесами в легенях із груп ризику (ВІЛ-інфіковані, споживачі ін'єкційних наркотиків, хворі, які перебувають на замісній терапії) необхідно врахувати можливість розвитку легеневої зміни у результаті внутрішньовенного введення таблетованих форм наркотичних речовин. Особливу увагу на етапі диференційної діагностики слід приділити відсутності динаміки клініко-рентгенологічної картини на тлі попереднього лікування. Принципово важливим у діагностиці цієї легеневої патології є також встановлення та з'ясування анамнезу — неодноразового внутрішньовенного введення препаратів для орального застосування, оскільки більшість пацієнтів схильні приховувати ці відомості. Своєчасне отримання біопсійного матеріалу легень для морфологічного дослідження дає змогу встановити правильний діагноз.

Список літератури

1. Баран СЗ, Дядик ОО, Заріцька ВІ. Порівняльна характеристика гранулематозних уражень легень при туберкульозі, талкозі та криптококозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4(55):31-8. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-31.
2. Латарцева ЛН. Морфофункциональные изменения в органах при опиийной наркомании и медикаментозной седативной токсикомании: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. К.; 1996. 24 с.
3. Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Гришук ЛА, Шевченко ОС. Фтизіатрія: нац. підруч. К.: Медицина; 2015. 472 с.
4. Путов НВ. Диссеминированные процессы в легких. М.: Медицина; 1984. 204 с.
5. Dettmeyer RV. Histopathology and drug abuse. Forensic histopathology. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. P. 67-94.
6. Hasleton PS. Spencer's pathology of the lung. Fifth edition. McGraw-Hill Health professions division. Quebecor printing/Kingsport; 1996. 1283 p.
7. Iqbal A, Aggarwal B, Menon B, Kulshreshtha R. Talk granulomatosis mimicking sarcoidosis. Singapore Med J. 2008 Jul;49(7):e168-70. PMID: 18695849.
8. Lou SU, Nicol A. Talc induced pulmonary granulomatosis. J Clin Pathol. 2006 Feb;59(2):223. PMID: PMC1860321.
9. Roberts WC. Pulmonary talc granulomas, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension resulting from intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2002 Jul;15(3):260-1. doi: 10.1080/08998280.2002.11927851.

O.D. Nikolayeva¹, I.V. Liskina², L.M. Zahaba²

¹Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²SO «National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovski NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Disseminated Granulomatous Lung Disease in Patients with Intravenous Drug Use: Clinical and Morphological Features

Pulmonary dissemination syndrome is a radiological syndrome characterised by the development of multiple focal opacities and/or an increase and reticular deformation of the lung pattern, often bilaterally. It can occur in the development of various pathological processes, with over 200 different lung diseases associated with its development.

Key components of differential diagnosis include a thorough study of the patient's history, evaluation of clinical symptoms, radiological imaging and the dynamics of the process during observation, laboratory indicators and spirometry data. If a diagnosis cannot be established, it is appropriate to perform transbronchial lung biopsy or video thoracoscopy with biopsy of the most affected lung areas.

This paper presents current data on the development of a rare variant of disseminated granulomatous process in the lungs, which can occur in drug-dependent individuals who intravenously inject solutions or suspensions of drugs originally manufactured in tablet form and intended for oral use. Literary data and personal observations from practice are provided. Typically, such patients do not have specific complaints or clinical signs, and their laboratory indicators are also non-specific. Radiologically, a disseminated process in the lungs is diagnosed. The main diagnostic measure in such cases is surgical lung biopsy followed by morphological examination. Histological descriptions of peculiar changes in lung tissue and useful additional studies for differential diagnosis are presented. Two cases are detailed, one of which involved a combination of morphological signs of past tuberculosis with manifestations of another giant cell granulomatous process.

It is crucial in the diagnosis of this pulmonary pathology to establish and clarify the history—repeated intravenous administration of drugs intended for oral use, as most patients tend to conceal this information.

Keywords: pulmonary granulomatosis, addiction, clinic and diagnostics.

Контактна інформація / Corresponding author

Ніколаєва Ольга Дмитрівна, к. мед. н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології

<https://orcid.org/0000-0001-5130-2787>

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

E-mail: demenikos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 01.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 12.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Ніколаєва ОД, Ліскіна ІВ, Загаба ЛМ. Дисеміноване гранулематозне ураження легень у пацієнтів із внутрішньовенним введенням наркотиків: клініко-морфологічні особливості. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:59-67. doi: 10.30978/TB2024-2-59.
- Nikolayeva OD, Liskina IV, Zahaba LM. Disseminated Granulomatous Lung Disease in Patients with Intravenous Drug Use: Clinical and Morphological Features. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:59-67. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-59>. Ukrainian.



L.D. Todoriko¹, V.I. Petrenko², O.S. Shevchenko³, S.B. Noreiko²,
I.O. Semianiv¹, E. Lesnik⁴

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴ State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemițanu»,
Chisinau, Republic of Moldova

Mycobacterium Tuberculosis Resistance — Stages of Drug Resistance Formation (Review)

The review contains an analysis of the latest research on molecular genetic aspects of the formation of resistance in tuberculosis patients to avoid it during use of modern treatment programs.

Objective — to assess the situation with the evolution of resistance of *Mycobacteria tuberculosis* and the stages of drug resistance development using materials from available databases.

Materials and methods. The research has been completed for the period from 2014 to 2024. The next stage with the establishment of a systemic topological and metric computer analysis of the results allowed us to see the most informative sections of the research topic that are clearly associated with the formation mechanisms of drug-resistance in pulmonary tuberculosis. The most complete database of available literary sources was obtained (about 50 out of 502 analyzed arrays).

Results and discussion. Ukraine is among the thirty countries with a high burden of tuberculosis with multiple drug resistance (MDR-TB). The main threat to the effectiveness of tuberculosis treatment in Ukraine is late detection of the disease and determining the sensitivity of the pathogen, which is the main prerequisite for prescribing adequate treatment. The situation with MDR-TB in Ukraine remains difficult in the conditions of war against the background of the COVID-19 pandemic. Thus, the total number of such cases for 2023 was 1,955 patients, of which 1,326 were new cases. The number of cases of tuberculosis with extended resistance (XDR-TB) was 228, of which 136 patients were diagnosed for the first time.

Conclusions. The question of studying the genetic aspects of the formation of drug resistance of *M. tuberculosis* with the determination of the role of polymorphic variants of genes encoding xenobiotic metabolism systems in tuberculosis infection remains relevant to understand the mechanisms of interaction in the process of implementing hereditary information at the holistic level of the organism in order to increase the effectiveness of treatment and prevent the formation of resistance.

Keywords

Mycobacterium tuberculosis, resistance, molecular-genetic aspects, multiple drug-resistant tuberculosis.

Tuberculosis continues to be one of the most urgent medical and social problems in the world in the 21st century, including in Ukraine. To this day, there is not a single country in the world where the problem of overcoming tuberculosis (TB) has been solved. The situation with TB in Ukraine remains difficult and, even, prognostically unfavorable due to the increase in the total number of cases. Thus, the incidence was: 2023 — 48.4 per 100,000 population; 2022 — 45.7 %; the increase was +7.3 % against the background of an increase

in resistant forms of TB both among adults and children [2, 17, 34].

The most sensitive indicator of the state of the epidemiological situation is the incidence rate of TB in children [14]. At the same time, the test of growth of morbidity in children is higher than in adults [2]. The TB rate among children aged 0–14 was 10.4 per 100,000 children (639 cases, which is 3.2 % of the total number of registered TB cases in 2023), which is 40.5 % more than in 2022 (7.4 per 100,000 children). The increase in the incidence of

TB among children aged 0–14 years in 2023 is closely related to the worsening of the epidemic situation among adults. The TB incidence rate among adolescents (15–17 years) increased by 55.3 % – from 10.3 to 16.0 per 100,000 people of the corresponding age group (196 cases in 2023 vs 127 in 2022) [22, 26].

The incidence of active TB in combination with the disease caused by the human immunodeficiency virus has increased by 5.1 % compared to 2022 and is 8.2 per 100,000 people (3,350 cases of TB/HIV in 2023 vs 3,191 in 2022) [48].

Ukraine is among the thirty countries with a high burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The main threat to the effectiveness of treatment TB in Ukraine is late detection of the disease and determining the sensitivity of the pathogen, which is the main prerequisite for prescribing adequate treatment. Generalized forms of TB and cases of MDR-TB are the most difficult in this regard [4, 35].

In the conditions of an epidemic of drug-resistance, only the detection of TB, even with laboratory confirmation of the diagnosis, is not enough to start treatment. Effective treatment is possible only if the complete resistance profile of the pathogen isolated from the patient is identified [20, 45]. Therefore, the examination for the purpose of prescribing adequate treatment takes time, which depends on the regional features of the organization of anti-tuberculosis care for the population on the one hand, and on the other hand, on how quickly the patient will go through all the stages of diagnosis.

Considering all the above the purpose of review was to assess the situation regarding the evolution of resistance of *M. tuberculosis* and the stages of the formation of drug resistance based on the materials of available databases.

Materials and methods

The research was carried out in the period from December 2014 to January 2024. A search was performed using key words: pulmonary TB, resistance, mechanism of formation of multiple drug resistance, immunopathogenesis of TB, etiotropic treatment. Digital access to the following full-text and abstract databases was used as the main source of research: EBSCO single information base package; the world's largest single abstract database and scientometric platform Scopus; freely available Google search engine Scholar; MEDLINE with Full text; MEDLINE complete; Dyna Med plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; abstract scientometric database of scientific publications of the Web project of Knowledge of the Thomson company Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); statistical data of the Ministry of Health of Ukraine and

the Center for Public Health; SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); online database of the National Scientific Medical Library of Ukraine; АНЦИ (Artand Humanities Citation Index).

The next stage, with the use of system topological and metric computer analysis of the obtained data, made it possible to highlight the most informative rubrics for the selected research topic, which are clearly associated with the formation of drug-resistance in pulmonary TB. As a result, the most complete database of available literary sources was obtained (about 50 out of 502 analyzed arrays).

Results and discussion

In addition to the usual varieties of tuberculosis infection (*M. tuberculosis*), mutant forms of *M. tuberculosis* (MTB), which are resistant to the action of many basic antimycobacterial drugs (AMDs), are rapidly spreading in the world: MDR-TB and tuberculosis with extended resistance (XDR-TB). According to WHO estimates, about 500 thousand inhabitants of the planet are infected with MDR-TB, in which standard therapy is ineffective, and XDR-TB, as experts [8, 46] note, is resistant to almost all drugs known today and has the highest mortality rate among people of working age – 85 %. The average life expectancy of ineffectively treated patients is 2.9 years. The probability of successful treatment decreases with the emergence of new resistant strains of MTB with total resistance [28]. According to WHO data, in Ukraine, 16 % of patients diagnosed with TB for the first time (from 5 % in western regions to 16 % in eastern regions) have MDR-TB, and 44 % of patients with relapse of the disease [10].

State of MDR-TB in Ukraine during war against the background of the COVID-19 pandemic remains difficult. So, the total number of such cases in 2023 was 1,955 patients, of which 1,326 were new cases. The number of cases of TB with extended resistance XDR-TB was 228, of which 136 patients were diagnosed for the first time [19]. One of the main problems of control TB in Ukraine is low treatment effectiveness. The effectiveness of treatment of all cases of TB in the 2017 cohort was 76 % against the world average of 85 % [12, 18]. Regularly severe and multidrug-resistant forms of the disease make the biggest contribution to the low national average. Thus, the effectiveness of the treatment of MDR-TB in Ukraine remains at one of the lowest levels in the world: as of 2019, only in India, Indonesia, Mozambique and Ukraine, the effectiveness of treatment was less than 50 % [31].

The set of MTB strains circulating in the population is characterized by significant variability with the presence of high-virulence and low-virulence

strains grouped into different families based on genetic features. Modern MTB strains are characterized by the absence of the possibility of horizontal gene transfer, but today there are studies that have shown the presence of rare gene recombinations [32]. Evolution of *M. tuberculosis* complex is carried out, in most cases, by deletions and duplications, which causes clonal pattern of evolution of the causative agent and in combination with the absence of recombination can be the cause of the pathogenetic features of the course of individual strains. Genetically different strains of MTB stimulate different immune responses (due to the predominance of concentrations of certain cytokines), which determine not only the difference in pathogenesis, but also in the clinical manifestations of the disease. In general, as recognized by most researchers, the pathogenicity of MTB depends on their ability to survive in macrophages, which captured them and induced a delayed-type hypersensitivity immune response [6, 37].

In Ukraine, the main role in the etiology and epidemiology of TB is played by *M. tuberculosis* (over 90 % of cases), much less often by *M. bovis* (3–5 %). These two species are the main causative agents of diseases.

The results of the first national epidemiological study in Ukraine on the drug resistance of the TB pathogen (DRS) in 2013–2014 revealed the following genotypes of TB strains:

- Beijing (50.2 %);
- Euro-American Superlineage (16.8 %);
- LAM (14.9 %);
- Ural (9.6 %);
- Haarlem (8.11 %);
- S-type (0.3 %);
- nd (0.2 %).

In most regions of the world, *M. tuberculosis* of the Beijing family is currently gaining significant distribution. The main negative characteristic of the Beijing family is their ability to form drug-resistance quickly, compared to other families [3]. In a number of studies, it has been shown that MTB of the W-Beijing family have copper-resistant strains, and the growth rate in culture is even higher than that of susceptible ones [9]. In general, Beijing strains have 41 specific single nucleotide polymorphisms (SNPs), including those in genes involved in the processes of replication, repair, and recombination and having a potential impact on the evolution and adaptation of representatives of this genetic line [1].

M. africanum causes tuberculous lesions in the inhabitants of Africa. When infected with the bovine type of MBT, extrapulmonary forms of TB develop: lymph nodes, bones and joints, genitourinary system, meninges. MTB of human and bovine

types can cause TB not only in humans, but also in cattle, goats, pigs, and less often in horses, dogs, and cats. Almost all vertebrates are affected by TB. Along with the typical pathogenic types of MTB (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), conditionally pathogenic atypical mycobacteria were isolated and studied. Under certain conditions, especially when immunity is reduced, diseases similar to TB can develop in humans, which are united by the concept of mycobacteriosis. They differ from the causative agents of TB in the appearance of colonies, growth rate and drug susceptibility to anti-tuberculosis drugs [25].

An important place in epidemiological studies is the study of a person's susceptibility to TB infection. A person has a strong natural resistance to TB. Resistance is not the same throughout life, and the incidence of TB is affected by gender, age, concomitant diseases, living conditions, etc. It has been shown that there is a genetically determined resistance to TB. The connection of species resistance with immune response genes and the main HLA histocompatibility complex has been proven. A person may be prone to TB if HLA antigens such as DR2, B7, B14 are present on peripheral blood leukocytes [16].

In the study of the evolution of the pathomorphosis of TB of the lungs and, in particular, the formation of drug-resistance, one of the tasks is to study the polymorphism of known candidate genes, as well as the search for new genes which protein products are involved in the pathogenetic mechanisms of the development of the disease [33].

To track the spread of TB infection in economically developed countries, the method of genotyping the TB pathogen has been introduced. This was facilitated by the discovery of polymorphic repeating regions in the nucleotide chain in *M. tuberculosis* DNA. This made it possible to study «molecular fingerprints» – the genotype of the TB pathogen [42]. In connection with the above, active research and study, today, requires the question of molecular genetic aspects of the formation of resistance of MTB.

It was shown that the features of the immune reaction in resistant TB are high but rapid expression of TNF- α and inducible isoforms enzyme synthetases nitric oxide (iNOS), which indicates the effective activation of macrophages at the early stage of MTB infection. In turn, interferon- γ (IFN- γ) in macrophages, activated and natural T-killers induce genes which protein products are able to destroy MTB. However, in most cases with MDR-TB, IFN- γ is produced late and weakly, which indicates the benefit of rapid inactivation of macrophages that stimulate the Th1-subtype of lymphocytes. Thus, the activation of Th1 lymphocytes is not effective enough to stop the reproduction of mycobacteria [36].

The expression of almost 527 genes (15 % of the total number examined) was detected in different strains of *M. tuberculosis*. The insertion sequence IS6110, belonging to IS3 transposons, is a sequence widely used as a genetic marker as it is specific for *M. tuberculosis* strains [5, 15]. Laboratory studies have shown that the emergence of resistance in *M. tuberculosis* is associated with nucleotide changes (mutations) in genes that encode various enzymes that directly interact with drugs. For example, mutations of the *rpo* gene, which encodes the β -subunit of RNA polymerase in 96 % of cases, lead to the formation of *M. tuberculosis* resistance to rifampicin. Mutations in the *kat* gene lead to the substitution of individual amino acids in the enzymes catalase and peroxidase, which are responsible for the formation of antioxidant protection during the development of inflammatory oxidative stress. Nucleotide changes in the regulatory and adjacent coding regions of the locus *inh* are associated with resistance of individual MTB strains to isoniazid. Resistance of *M. tuberculosis* to streptomycin (in 86 % of our TB patients) is associated with a mutation in the *rps* gene, which encodes S12 mitochondrial protein, or with nucleotide changes in the *rrs* gene, which encodes 16S RNA [21, 43].

The antigenic (AG) composition of altered forms of MTB is simplified with the loss of at least 33.3–37.5 % of AG associated, in most cases, with the cell wall. Some researchers have shown that modified MTB induce the synthesis of antibodies more weak. Probably, these features make it possible to avoid the control of the immune system and create prerequisites for the persistence of MTB in the body. The transformation of MTB into acid-resistant forms is accompanied by a decrease in the concentration of AG in the cell, a simplification of the antigenic composition with the preservation of no more than 62.6–66.7 % of AG, including those specific for the *M. bovis* – *M. tuberculosis* complex [44].

According to a number of researchers [5, 24, 41], TB, like other infections, is characterized by a cyclic course, which is associated with a certain frequency of reproduction, the degree of virulence and changes in the immunity of the population. In the period of minimum solar activity, morbidity and mortality from TB decreases, which is associated with the influence of solar activity on both humans and MBT (cosmoheliophysical factors, in particular, the 11-year cycle of TB infection activity) [5].

To date, it has been proven that the development of the TB process depends on a number of medicobiological and social factors [27]. The emergence of resistance to antituberculosis drugs is a natural phenomenon, a basic biological law, an expression of the adaptation of species to the environment.

The analysis of literary sources allows us to assert [23, 30, 38] that there is a whole galaxy of theories regarding the formation and essence of drug resistance of MBT.

The theory of adaptation suggests changes in the properties of a microorganism that are adequate to changes in the environment. According to this theory, the development of drug resistance of MTB is considered to be a manifestation of one of the forms of bacterial cell variability under the influence of chemical drugs [41]. That is, the emergence of MTB resistance to anti-TB drugs is caused by the treatment itself, since the population ratio of susceptible and resistant forms of MTB is 90 % susceptible and 10 % resistant, but in the course of treatment, in the case of choosing the wrong chemotherapy regimen, a significant number of susceptible MTB die, as a result of which the ratio is violated in the microbial population, and the number of resistant MTB exceeds that of sensitive ones.

According to the theory of spontaneous mutations [29], there are resistant mutants in the MTB population. At the same time, anti-TB drugs can play the role of a factor in the further selection of resistant species, or, according to some researchers, mutants. However, the high frequency of spontaneous mutagenesis cannot always be explained by the speed of the spread of mutations, which contributes to the development of resistance of pathogens to anti-TB drugs.

Numerical studies indicate the possibility of genetic translocation of mutant genes from one cell to another and even intergeneric exchange of genetic information. This way of spreading genetic information is described for bacteria, but for *M. tuberculosis* and some substrains of *E. coli*, only indirect signs of intergeneric transmission of genes encoding drug resistance have been identified [39].

Some foreign researchers claim that the reason for the emergence and spread of drug-resistant strains is the natural biochemical and genetic mechanisms of bacterial cell life, discuss ways of spreading genetic information that leads to the development of MTB resistance [47]. Of the 3.8–4.2 thousand MTB genes, more than half ensure the synthesis of the cell wall and, under adverse conditions, change its structure and transfer metabolic processes to redundant pathways. This, in most cases, explains the existence of morphologically changed forms of MTB, which are considered as regular stages of the life cycle.

The results of the analysis of a number of studies [14, 19, 38] suggest that the transformation of the shape and structure of the cell wall is accompanied by changes in the antigenic composition, which were observed during the immunoluminescent indication

of L-forms of MTB. With the help of tuberculin, made from L-forms of *M. bovis*, significantly more animals with latent TB infection were found, than in the case of using the drug from the «bacillary» strain. Probably, the persistence of changed (transformed) forms of MTB induces an immune response that differs from the response to the antigen complex of the Koch bacillus, although significance of difference in their antigenic composition is actually unknown.

One of the important types of MTB variability is the formation of L-forms [42]. L-forms are characterized by a reduced level of metabolism, weakened virulence. Remaining viable, they can stay in the body for a long time and induce anti-tuberculosis immunity. L-forms differ in pronounced functional and morphological changes. It was found that the transformation of MTB into L-forms is enhanced with long-term use of antimycobacterial therapy and other factors that disrupt their growth and reproduction, cell membrane formation [1, 41]. It has been found that in the sputum of «non-bacillar» patients with destructive forms of TB, L-forms of MTB can be found, which can reverse (modify) into a rod-shaped variant, thereby causing the reactivation of the TB process. Therefore, abacilation of the caverns of such patients does not mean their sterilization in terms of MTB.

New discoveries in the genetics of TB are due to the variety of properties of this microorganism, which is determined by its chromosome [18, 23]. Genome of *M. tuberculosis* complex is very conservative. Its representatives have DNA homologies in the range of 85–100 %, while the DNA of other representatives of this genus is homologous to *M. tuberculosis* only in the range of 5–29 %. The genome of *M. tuberculosis* is smaller than that of other mycobacteria. In the classical pathogen of human TB, *M. tuberculosis*, more genes than *M. africanum* and *M. bovis*, which lost part of the genetic material during evolution [20].

In 1998, the nucleotide sequence of the chromosome of the H37Rv *M. tuberculosis* strain was published, which is a museum «classic» strain. Chromosomes are toroidal structures – more than 4,000 genes encoding proteins, plus 60 encoding functional components of RNA: a unique ribosomal RNA operon, 10S α RNA, which participates in the degradation of proteins with atypical matrix RNA, 45 transport RNAs (tRNAs), about 100 lipoproteins [19].

A feature of the genome of *M. tuberculosis* complex is a large number of repeated DNA sequences. *M. tuberculosis* H37Rv chromosome has up to 56 copies of IS-elements, which provide DNA polymorphism of MTB (this feature is used in PCR diagnostics). Most of them, with the exception of

the IS6110 element, are unchanged. As a rule, 5 to 20 copies of IS6110 are present in the chromosomes of different MTB strains, but there are strains that do not have this element. Differences in the number of copies and localization on the chromosome of these genetic elements are used to differentiate MTB strains in molecular epidemiology.

The most advanced genotyping schemes of mycobacteria are based on the detection of genomic polymorphism caused by the IS6110 element. The divergence of the *M. tuberculosis* species usually occurs due to recombinations between copies of the IS6110 element, which flank different genes [7]. The use of genotyping in clinical and epidemiological studies is decisive in those cases when it is necessary to distinguish between primary and secondary (acquired) drug resistance.

If the genotype samples of MTB before and during treatment coincide, this indicates the formation of resistance in the course of treatment. The reasons for this can be different:

- biological – insufficient concentration of the drug, individual characteristics of the body (the rate of inactivation of the drug is individual); concomitant diseases that prevent the formation of an adequate concentration of the drug in the blood and in the focus of the TB lesion;
- behavior and psychological characteristics of the patient (contact with a patient with MDR-TB, irregular medication intake, premature discontinuation of medication, interruptions in treatment, poor drug tolerance);
- disease-related – in the case of a change in the doses of drugs with a large amount of MTB, a change in pH may occur in the areas of the affected tissue, which prevents the active action of the drugs; monotherapy; insufficient dose or duration of treatment; use of drugs with cross-resistance; incorrect prescription of the treatment regimen, inconsistency in drug doses;
- organizational mistakes and inadequate funding of the anti-tuberculosis program and other interested agencies; lack of the necessary range and quantity of medicines (inferior chemotherapy regime), improper storage of medicines.

If the «molecular fingerprints» are different, then this indicates repeated infection (reinfection) with another strain, which requires correction of anti-tuberculosis treatment.

The use of genotyping can help in clinical and epidemiological studies, when it is necessary to solve the question of the genesis of relapse – either it is the result of the activation of a mycobacterium that was already in the human body, or it is the result of infection with a new strain [32, 41]. Also, this method can detect laboratory cross-contamination.

In fact, from the very beginning of the use of antibiotic therapy, the phenomenon of drug resistance arose. The peculiarity of this phenomenon is that MTB does not have plasmids, and the population resistance of microorganisms to antimicrobial drugs was traditionally described by the presence of R-plasmids in the microbial cell (from the English resistance). However, despite this fact, the appearance or disappearance of drug resistance was noted in one strain of MTB. As a result, it turned out that activation or deactivation of genes responsible for resistance are IS-sequences [32].

According to molecular geneticist E. Schurr, every third inhabitant of the planet is MTB infected, but only 5–10 % of this huge number of carriers can actually get TB. Others somehow manage to keep the disease in a «dormant» state. The scientists focused their attention on the NRAMP1 gene, which is already known to be related to many diseases. It has been found that variants (alleles) of the NRAMP1 gene control the rate of development of TB, as well as whether the disease develops at all. E. Schurr points out that he is the first to encounter the fact that a gene can control the time that passes from the moment of infection to the onset of the disease (the work is published in the latest issue of the Proceedings of the National Academy of Science).

More recently, American scientists from the University of Texas found the exact reason of that MTB infection does not always lead to the development of TB. Previously, it was believed that a hereditary predisposition was to blame for this. Studying the genotype of two groups of patients from Mexico and Korea, American scientists found that the presence of a mutation in the gene located on the 17th chromosome increases the susceptibility to TB by five times. If only a single nucleotide in the gene changes, the production of MCP-1 protein immediately increases (it attracts cells of the immune system to areas of inflammation). Mutant human monocyte chemoattractant protein (MCP-1) has a higher affinity for binding to glycosaminoglycans (GAGs) and reduces activity towards transmembrane G protein-coupled receptors (GPCRs) compared to wild-type MCP-1 protein. It is characterized by the fact that the MCP-1 protein is modified, while preserving the structure, by inserting at least one basic and/or electron-donating amino acid residue or replacing at least two amino acid residues with two basic and/or electron-donating amino acid residues, and the indicated protein includes an amino acid sequence according to the following general formula:

$$(M)_n Q(PDAINA(Z1))_m VTCC(X1)NFTN(Z2)(Z3) I(X2)V(X3)RLASYRRITSSKCPKEAVIF KTI(X4) AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT.$$

MCP1 (*monocytic chemotaxis protein*) is a very important link of the primary immune response when *M. tuberculosis* enters the body, but if it is produced in excessive amounts, the production of another factor of immunity, interleukin-12 (IL-12), decreases. And it is needed to activate immune cells that have arrived at the infected area to fight bacteria. To date, this is the biggest discovery in the genetics of TB [21]. Scientists hope that it will play its role in the fight against this dangerous disease, the prevalence of which has recently become alarming.

An international group of scientists from the USA and South Africa announced the successful completion of work on deciphering the genome of the TB pathogen [37]. The researchers obtained information about the genetic structure of both drug-susceptible and multi-drug resistant MTB as well as the causative agent of the most dangerous form of the disease – XDR-TB. Scientists from the Broad Institute, Harvard School of Public Health in USA and the Nelson Mandela School of Medicine (South Africa) studied the genome of the XDR-TB strain that led to the loss of more than 50 human lives during a recent outbreak in the South African province of KwaZulu-Natal. When deciphering four million nucleotide pairs of the MTB genome, a special DNA sequestration technology was used, which allows simultaneous «reading» of hundreds of millions of DNA nucleotides. Scientists found out that drug-resistant and drug-susceptible bacteria differ slightly from the point of view of genetics, they managed to detect only a few dozen small changes in DNA. Some of these differences involved genes which role in the development of drug resistance was known; other changes were detected in new, little-studied genes [37].

MBT by their nature are resistant to many antibiotics. The main reason for resistance is encoded in the structure of the TB bacillus genome. This property is primarily related to the fact that the highly hydrophobic cell surface serves as a kind of physical barrier for therapeutic agents and antibiotics. It is also reported that cultures of forms of MTB do not always contain specific for *M. tuberculosis complex* insertion element IS6110 and some others, which leads to the absence of synthesis of the corresponding proteins [45].

Laboratory studies have shown that the emergence of resistance in MTB is associated with nucleotide substitutions (mutations) in genes encoding various enzymes that directly interact with drugs.

Moreover, modified MTB are relatively weaker in inducing antibody synthesis. Probably, these features make it possible to avoid the control of the immune system and contribute to their persistence in the body. The transformation of MTB into acid-

resistant forms is accompanied by a decrease in the concentration of AG in the cell, a simplification of the antigenic composition with the preservation of no more than 62.6–66.7 % of AG, including those specific for the *M. bovis*–*M. tuberculosis complex* [14].

The basis for a significant increase in the number of cases of primary drug resistance of MTB may be the widespread use of a few antibiotics that can be used in phthisiology for the treatment of diseases of non-tuberculous etiology. In this regard, recommendations to prescribe one of the antituberculosis drugs—rifampicin as a first-line drug during the treatment of so-called problematic infections caused by gram-positive organisms are of particular concern. The issue of rational use of second-line drugs – respiratory fluoroquinolones [1, 8, 13] remains relevant.

According to a number of researchers [4, 35], due to a variety of factors (demographic, socio-economic, insufficient attention to the problem of combating TB in many countries, the epidemic of HIV infection), the number of patients with abacterial forms of pulmonary TB will increase significantly, and, many of these patients will go undiagnosed and untreated. Even during TB therapy, the irrational choice of drugs and weak control over the use of drugs by patients will lead to an increase in the number of people who excrete resistant MBT.

In our opinion, which coincides with the opinion of a number of researchers [14, 38], the main mechanisms of the development of drug resistance are an inadequate or wrongly chosen treatment scheme, which leads to the dominance of the drug-resistant strain (selection of significantly resistant strains takes place). Patients who have developed an allergy to one drug are more prone to acquiring resistance to other drugs (drug amplification effect) [19]. According to some authors, the probability of transmission of resistant strains is similar to the degree of transmission of susceptible strains. So, the main cause of the drug-resistance phenomenon is the human factor. All of the above is confirmed by the results of a pilot scientific study provided by the National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky and the University of Illinois (USA), which showed that only 12.8 % of TB patients received treatment according to the standards determined by the orders of the Ministry of Health; 71.1 % of patients were prescribed the wrong treatment regimen; 31.6 % of patients underwent treatment independently [25, 40].

As part of the implementation of the national TB prevention program, the purchase of equipment for molecular genetic diagnostics is foreseen. The latest molecular platform Xpert MTB/RIF, which has been tested in low-income and middle-income countries, is recognized as a first-line test for persons with

suspected MDR-TB or HIV-associated TB and as a follow-up test for negative sputum smears from other patients [16]. The implementation of Xpert MTB/RIF on the territory of our country does not require long-term training of medical personnel, modern laboratories, or the latest methods of biological protection and is extremely promising.

The main disadvantages of traditional direct smear microscopy (low sensitivity and specificity), as well as cultural research (long duration of obtaining the result) have been overcome in a new method [30].

There is promise in separate genetic studies that attempt to use host gene expression in the blood cells of TB patients to identify a disease-specific gene that could later be used to create a diagnostic test and possibly differentiate the stages of the disease. A set of 4 genes has been identified that may help to distinguish between patients with active TB, latent infection and those who have previously received antimycobacterial therapy, as well as a set of three different genes that can be used to distinguish patients with active TB from infected and healthy [14]. An alternative method is the study of gene expression in cells stimulated for the first time by specific MTB antigens. By this method, it is possible to distinguish persons with latent TB infection from patients with active TB by determining the expression of only 3 genes.

Some researchers found that the relationship between the expression of IL-4 levels and its splicing variant IL-4d2 correlates with the phase of the disease, and changes in the mentioned indicator can be a sign of changes in the microbial load [1, 3].

Since the system of metabolism of xenobiotics is involved both in the protection of the body against the consequences of the development of inflammatory reactions in TB, and in the metabolism of most anti-TB drugs, it is extremely interesting to study the activity of enzymes that are part of this group. According to the results of many studies, glutathione-S-transferase (GST) polymorphism, in particular, homozygous deletions (null-alleles) of GSTM1 and GSTT1, is one of the causes of increased sensitivity to the damaging effects of environmental factors with damage to the bronchopulmonary system. The role of polymorphic variants of GST genes in the formation of MBT resistance has been shown [14, 18].

Conclusions

Summing up the analysis, it should be noted that scientists are actively researching the molecular and genetic aspects of the formation of resistance in TB patients in order to prevent its occurrence when applying modern treatment programs. The study and evaluation of the effectiveness of methods for

the diagnosis and treatment of susceptible and resistant TB continues.

The issue of studying the genetic aspects of the formation of drug resistance of *M. tuberculosis* with the determination of the role of polymorphic variants of genes encoding xenobiotic metabolism sys-

tems continues to be relevant. with TB infection to understand the mechanisms of interaction in the process of implementing hereditary information at the organismal level in order to increase the effectiveness of treatment and prevent the formation of resistance.

No conflict of interest.

Participation of the authors: concept and design of the study – L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko; collection of material – L.D. Todoriko, I.O. Semianiv, E. Lesnik, S.B. Noreiko; material processing – L.D. Todoriko, I.O. Semianiv, E. Lesnik; writing the text – L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko; statistical processing of data – I.O. Semianiv, E. Lesnik; text editing – L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko.

References

- Амосов ОК, Чеснокова ММ, Бабуріна ОА, Лобанов ОК. Характеристика *M. tuberculosis* родини Веїїнг. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013;4:92-95.
- Барбова АІ, Журило ОА, Алієва НМ та ін. Визначення критеріїв резистентності *M. tuberculosis* до препаратів другого і резервного ряду за допомогою рідкого живильного середовища MIDDLE BROOK 7 H9 в системі ВАСТЕС MGIT 960. Укр пульмонол журн. 2017;(1):47-52.
- Бородіна ОС, Мещерякова ІП, Бородін МО. Особливості цитокінової відповіді у хворих з легеневиими захворюваннями. Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині: Матеріали наук.-практ. конф. Харків. НФаУ; 2020. С. 13.
- 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.
- Лаповець НЄ, Ткач ОА, Платонова ІЛ, Лаповець ЛЄ, Акімова ВМ. Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;3:30-35. doi: 10.30978/TB2021-3-30.
- Леснік Е, Нігулеану А, Устіан А, Тодоріко Л та ін. Вплив резистентності до лікарських препаратів на результати лікування туберкульозу. Актуальна інфектологія. 2017;5(2):18-24.
- Платонова ІЛ, Сахелашвілі МІ, Лаповець НЄ. Вартість – ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;3:14-19. doi: 10.30978/TB2019-3-14.
- Платонова ІЛ, Сахелашвілі МІ, Ткач ОА. Особливості імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю хіміотерапії. Укр пульмонол журн. 2017;2: 116-117.
- Пликанчук ОВ. Зміни імунологічних показників при активному туберкульозі легень та можливості їх корекції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016;5(94):34-36.
- Причини пізнього виявлення мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та планування втручань для зменшення поширення генералізованих форм туберкульозу. https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Prychynu_pizniogo_vyavlennia_MRTB_report.pdf.
- 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.
- Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ № 102 Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року; 79 с. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43243-dn_102_19012023_dod.pdf.
- Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Шикуча РГ, Панас МА. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСПВ. 2020;2(90):52-57. doi: 10.25040/escpb2020.02.052.
- Ткач ОА, Лаповець НЄ, Платонова ІЛ та ін. Динаміка частоти виявлення та структура медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу в регіонах України. Укр пульмонол журн. 2017;2:22.
- Тодоріко ЛД, Сем'янів, Єременчук ІВ та ін. Впровадження нових протитуберкульозних препаратів та схем лікування мультирезистентного туберкульозу на Буковині. Укр пульмонол журн. 2019;11(додаток):80.
- Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:36-44. doi: 10.30978/TB2022-4-36.
- Фещенко Ю, Литвиненко Н, Погребна М та ін. Порівняння перших результатів дослідження ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Infusion & Chemotherapy. 2021;2.1:31-31. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2.1-26.
- Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО. Вартість – ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017(2):11-8.
- Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. doi: 10.30978/TB2020-3-48.
- Actor JK, Hunter R, Jagannath C. Immunopathology of tuberculosis. Molecular pathology of lung diseases. New York: Springer New York; 2008:419-428.
- Akimova V, Lapovets L, Lapovets N, Tsybala O. Functional activity of blood neutrophils in acute inflammatory diseases of the abdominal organs and abdominal tuberculosis. ScienceRise: Medical Science. 2020;6(39):32-35. doi: 10.15587/2519-4798.2020.217982.
- Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS Pathog. 2008;4(3):e1000034. doi: 10.1371/journal.ppat.1000034.
- Charlotte D, Reinhart S, Joris R, Marijn M. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis? Int J Mol Sci. 2023; 24(3):2924. doi: 10.3390/ijms24032924.
- Crane M. Human immunodeficiency virus infection and the liver. World J Hepatol. 2012;4(3):91-98. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.91.
- Ejele OA. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital. Pnjumu Pioneer Med J Umuahia. 2012;2(1):13-21.
- Feshchenko YI, Todoriko LD, Kuzhko MM, Gumeniuk NI. Pathomorphosis of tuberculosis – the realities of the day and chemioresistance as a sign of its progression. Ukr Pulmonol J. 2018;100(2):6-10. doi: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10.

27. Friesen I, Ulrichs T, Hryshchuk L, Saturska H. Comparative characteristics of the epidemiological situation of chemoresistant tuberculosis in Germany and Ukraine. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;4:27-35. doi: 10.30978/TB2021-4-27.
28. Idh J, Mekonnen M, Abate E, et al. Resistance to first-line anti-TB drugs is associated with reduced nitric oxide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*. 2012;7(6):e39891. doi: 10.1371/journal.pone.0039891.
29. Ieremenchuk I, Todoriko L. Characteristic heterocyclic compounds and their effect on *mycobacterium tuberculosis*. *Укр журн гематології та трансфузіології*. 2012;4:473.
30. Khodosh E. Role of markers of inflammation, severity and infusion therapy in COVID-19-defined pneumonia. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3:1:80-82. doi: 10.32902/2663-0338-2020-3-1-67.
31. Kleinnijenhuis J, OostinInnate M. Immune Recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:405310. doi: 10.1155/2011/405310.
32. Kozlov R. Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Vienna, Austria, 10-13 April, 2010. 173 p.
33. Kruuner A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:811-818. doi: 10.1128/JCM.44.3.811-818.2006.
34. Miller TI. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. *HIV Med*. 2012;5:64-275. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00970.x.
35. Mi-Sun K, Subbian S, Kaplan G. Strain specific transcriptional response in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages. *Cell Commun Signal*. 2012 Jan 26;10(1):2. doi: 10.1186/1478-811X-10-2.
36. Mestre O, Luo T, Dos Vultos T, et al. Phylogeny of *Mycobacterium Tuberculosis* Beijing Strains Constructed from Polymorphisms in Genes Involved in DNA Replication, Recombination and Repair. *PLoS One*. 2011;6(1):e16020. doi: 10.1371/journal.pone.0016020.
37. Moreland NJ, Charlier C., Dingley AJ. Making sense of a missense mutation: characterization of MutT2, a Nudix hydrolase from *Mycobacterium tuberculosis*, and the G58R mutant encoded in W-Beijing strains of *M. Tuberculosis*. *Biochemistry*. 2009;8:699-708. doi: 10.1021/bi8009554.
38. Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. *Curr Opin Immunol*. 2010 Jun;22(3):374-84. doi: 10.1016/j.coi.2010.04.006.
39. Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010s: is the glass half full? *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):574-583. doi: 10.1086/600889.
40. Raznatovska OM, Moskaliuk AS, Grekova TA, et al. The relevance of household contacts tracing among child contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Infus Amp Chemother*. 2020;(1):14-23. doi: 10.32902/2663-0338-2020-1-14-23.
41. Rekalova O, Panasyukova O, Matvienko Y, Zhadan V, Yasyr S. Changes in immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis and allergic and toxic-allergic reactions. *Infusion & Chemotherapy*. 2022;3:35-41. doi: 10.32902/2663-0338-2022-3-35-41.
42. Rocha-Ramirez LM, Estrada-Garcia I, Lopez-Marin LM. *Mycobacterium tuberculosis* lipids regulate cytokines, TLR-2/4 and MHC class II expression in human macrophages. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008 May;88(3):212-20. doi: 10.1016/j.tube.2007.10.003.
43. Sousa S, Rocha D, Silva JC, et al. Comparing the cost-effectiveness of two screening strategies for latent tuberculosis infection in Portugal. *Pulmonology*. 2021;27(6):493-499. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.002.
44. Thaiss CA, Kaufmann SH. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles. *Yale J Biol Med*. 2010;83(4):209-215. PMID: 21165340.
45. Todoriko LD, Gumeniuk MI, Shevchenko OS, Yeremenchuk IV, Semianiv IO. Predictive analysis of the situation of tuberculosis in the world based on the results of the annual WHO report. *Infusion & Chemotherapy*. 2019;4:10-17. doi: 10.32902/2663-0338-2019-4-10-17.
46. Todoriko LD, Ieremenchuk IV, Shapovalov VP. Perfection of chemoresistance pulmonary tuberculosis treatment program in patients with functional insufficiency small bowel. «European Innovation Convention». Proceedings of the 1-st International scientific conference (20-21 December, 2013). «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 2013:73-75.
47. Wang MG, Wu SQ, He JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):970. Published 2021 Sep 17. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.
48. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>.

Л.Д. Тодоріко¹, В.І. Петренко², О.С. Шевченко³, С.Б. Норейко², І.О. Сем'янів¹, Е. Леснік⁴

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці

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

³Харківський національний медичний університет

⁴Державний університет медицини та фармації імені Миколи Тестеміцану, Кишинів, Республіка Молдова

Резистентність мікобактерій туберкульозу — етапи формування лікарської стійкості (огляд літератури)

Наведено аналіз сучасних досліджень молекулярно-генетичних аспектів формування резистентності у хворих на туберкульоз для запобігання її виникненню при застосуванні програм лікування.

Мета роботи — оцінити ситуацію щодо еволюції резистентності мікобактерій туберкульозу та етапів формування лікарської стійкості за матеріалами доступних баз даних.

Матеріали та методи. Проаналізовано публікації за період з грудня 2014 р. до січня 2024 р. Застосування системного топологічного і комп'ютерного аналізу отриманих результатів дало змогу визначити найінформативніші щодо обраної теми дослідження, чітко асоційовані з механізмами формування хіміорезистентності при туберкульозі легень. Отримано найповнішу базу доступних літературних джерел (близько 50 із 502 проаналізованих).

Результати та обговорення. Україна входить до 30 країн із високим тягарем туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Ефективність лікування туберкульозу в Україні

обмежена пізнім виявленням захворювання та визначенням чутливості збудника, що є головною передумовою призначення адекватного лікування. Складною є ситуація з МЛС-ТБ в умовах воєнного стану на тлі пандемії COVID-19. Загальна кількість таких випадків за 2023 р. становила 1955, з них 1326 нових випадків. Кількість випадків туберкульозу з розширеною резистентністю — 228, із них 136 уперше діагностованих.

Висновки. Вивчення генетичних аспектів формування лікарської стійкості *M. tuberculosis* із визначенням ролі поліморфних варіантів генів, що кодують системи метаболізму ксенобіотиків при туберкульозній інфекції, є актуальним для розуміння механізмів взаємодії під час реалізації спадкової інформації на рівні організму, що дасть змогу підвищити ефективність лікування і запобігти формуванню резистентності.

Ключові слова: *Mycobacterium tuberculosis*, резистентність, молекулярно-генетичні аспекти, множинний лікарсько-стійкий туберкульоз.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 01.03.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 28.03.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance — Stages of Drug Resistance Formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
- Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance — Stages of Drug Resistance Formation (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:68-77. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-68>.



G.Z. Korzh, N.V. Korzh, M.M. Ostrovskyy,
M.O. Kulynych-Miskiv, O.I. Varunkiv, I.O. Savelikhina,
K.V. Shvets, U.I. Shevchuk-Budz

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients with Bronchial Asthma (Review)

Respiratory diseases rank among the most prevalent ailments affecting both adults and children, marked by diverse clinical manifestations, frequent complications and exacerbations. Long-term hypoxia can disrupt normal metabolic activities, leading to functional impairments and occasionally organic changes in other organs and systems. Bronchial asthma represents a significant global health issue, affecting an estimated 300 million individuals worldwide. Its prevalence is on the rise in many developing countries.

Objective – to synthesise literature data concerning the characteristics and frequency of pulmonary rehabilitation usage in patients with bronchial asthma post-COVID-19. Many patients experience persistent and progressive symptoms that hinder daily activities and result in a reduced overall quality of life. This reduction in quality of life can lead to decreased work productivity and increased healthcare costs. Continuous treatment and the development of prevention strategies are essential to mitigate exacerbations and various complications. Furthermore, this issue has gained increased relevance in the context of the COVID-19 pandemic.

Coronavirus infection impacts not only the respiratory system but the entire body. Therefore, for optimal recovery and a faster return to normal life post-illness, it is recommended to integrate respiratory exercises with strengthening rehabilitation measures and moderate physical activities, tailoring the regimen to the overall health condition of the individual.

Pulmonary rehabilitation for patients with bronchial asthma post-COVID-19 represents a pertinent and effective treatment method but requires broader implementation within the modern healthcare system.

Keywords

Respiratory diseases, bronchial asthma, COVID-19, pulmonary rehabilitation.

Respiratory diseases are characterized by a variety and severity of the clinical course and frequent complications. The prevalence of bronchopulmonary conditions is influenced by adverse environmental factors, industrial emissions, vehicle exhaust fumes, indoor air pollution, low immunity, etc. [1, 4, 10]. This underscores the significance of respiratory conditions as primary contributors to morbidity and mortality across populations in numerous countries, emphasizing the relevance of the issue and the necessity of collaborative efforts among professionals from various fields, including family physicians [1, 3, 10].

Comprehensive medical rehabilitation of patients with respiratory conditions, including a balanced diet, pharmacotherapy, physiotherapy, and adherence to a sanatorium regimen, facilitates the deceleration of disease progression, as well as the reduction in both the frequency and severity of exacerbations, thereby alleviating associated financial burdens [2, 3].

The various clinical and morphological manifestations of respiratory conditions are attributed to the unique structure of the lungs, age-related characteristics, and numerous etiological factors. Genetic factors and age-related characteristics play important

roles in the development of bronchial and pulmonary diseases [4, 10, 14]. The onset of respiratory diseases, however, is determined not only by the influence of pathogenic and background factors but also by the state of the respiratory defense barriers, including aerodynamic filtration, humoral and cellular factors of general and local immunity [1, 24].

Chronic bronchopulmonary changes include more than just alterations in the bronchial tree structure. Long-term hypoxia alters normal metabolic activity and leads to functional impairments, and occasionally, organic changes in other bodily organs and systems [5, 9]. Everywhere, especially in industrially developed countries, there is a significant increase in the prevalence rates of respiratory diseases, which have already risen to rank third to fourth among the causes of population mortality. In almost all countries of the world, the frequency of chronic non-specific lung diseases doubles every 5 to 10 years and accounts for about 20 % of the total morbidity in the adult population [4, 10]. This increase in morbidity is primarily associated with persistent air pollution, cigarette smoking, and the increased incidence of allergies [18, 19].

Bronchial asthma is a heterogenous condition, usually characterized by chronic airway inflammation. It is diagnosed based on the history of respiratory symptoms such as wheezing, dyspnea, chest tightness, and cough, which vary in intensity over time, together with variable expiratory airflow limitation [4, 10]. This pathology is usually associated with airway hyperresponsiveness and inflammation; however, these two characteristics are not necessary and sufficient for making the diagnosis. An estimated 300 million people are affected by bronchial asthma worldwide. It is a significant global health issue as it affects people of all ages. The prevalence of bronchial asthma is increasing in many developing countries [4, 10].

The large epidemiological study CORE – World Health Survey, launched by the World Health Organization (WHO) across 70 out of 192 countries worldwide, revealed that the prevalence of diagnosed asthma in adults was 4.3 %, ranging from 0.2 % in China to 21.0 % in Australia (CORE, 2018). The available statistical data regarding Ukraine do not correspond to global indicators and are significantly underestimated, representing only half a percent. According to this epidemiological study, the prevalence of «physician diagnosed asthma» (reported by respondents) in our country was nearly six times lower (1.25 %) compared to that identified through symptom-based screening (in particular, wheezing, a marker of asthma) (7.4 %) [4, 18]. On the other hand, defining asthma solely based on the presence of 37 respiratory symptoms

may overestimate its global prevalence, especially in resource-poor countries with inadequate access to medical facilities and functional diagnostic services. In addition, there is a growing financial burden of medical expenses for both patients and the community [9, 10].

While the mortality rate associated with asthma does not rank highest among chronic diseases, frequent asthma attacks significantly deteriorate individuals' quality of life, leading to insomnia, fatigue, and reduced activity levels. Therefore, despite significant progress in asthma treatment, it remains a significant challenge to the healthcare system and society due to loss of productivity and considerable hardships for patients' families, especially in pediatric asthma [21, 16].

Asthma risk factors can be categorized into those directly causing the disease and those contributing to its progression; some factors play roles in both aspects. The former include personal factors, primarily genetic predisposition, while the latter typically comprise environmental factors [10, 15]. There is an overlap between factors influencing disease development and those affecting the occurrence of symptoms (exacerbations); for instance, occupational sensitization falls into both categories. The impact of allergens on asthma development is well known, but it depends on the nature of the allergen, the extent and duration of exposure, age, and genetic predisposition [11, 12]. Viral respiratory tract infections constitute a significant source of disease exacerbation. The emergence of coronavirus disease (COVID-19) and its rapid global spread have posed challenges to healthcare professionals, necessitating rapid diagnostics, specialized medical care provision, rehabilitation, and secondary disease prevention [12, 13].

The SARS-CoV-2 pandemic has challenged all national healthcare systems. Old age, along with conditions such as bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, and several others are recognized as risk factors for increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes [22–24]. Although individuals with asthma, even those with reduced lung function receiving maintenance therapy for bronchial asthma, namely inhaled glucocorticoids, do not seem to be at a higher risk of SARS-CoV-2 infection compared to non-asthmatic individuals, and according to a group of researchers at Rutgers University, asthma does not increase the risk of COVID-19 infection or affect its severity, it should be considered that patients may not always differentiate between symptoms of asthma exacerbation and COVID-19 infection, which results in delayed

patient presentation and treatment [17, 20]. According to a meta-analysis conducted by X. Mo et al. (2020), 47 % of patients were diagnosed with lung function abnormalities due to pulmonary fibrosis at discharge, while 61 % of patients developed fibrotic changes within 3 weeks following the onset of COVID-19 [16].

Cases of prolonged illness and slow return to normal life are causing significant concern. Literature reports indicate the existence of a «post-COVID-19 syndrome», characterized by a complex of symptoms persisting for 12 weeks or longer after the onset of infection and not explained by alternative diagnoses. A recent study conducted in the United Kingdom (n = 186,000) revealed post-COVID-19 symptoms in every fifth patient 5 weeks and every tenth patient 12 weeks after the onset of the disease [13]. Chest pain, weakness, rapid fatigue, fluctuating body temperature, sweating, headache, dizziness, and psycho-emotional disorders (depression and anxiety) were the most common complaints. A decrease in exercise tolerance was noted, accompanied by a rapid drop in blood oxygen saturation (SpO₂) levels, along with tachycardia/arrhythmia, dyspnea, cough, chest pain, and marked fluctuations in blood pressure (BP) ranging from hypotension to hypertensive crisis. Y. Huang et al., who studied lung function in convalescents, found impaired lung diffusion capacity in 52.6 % and ventilation disorders in 56 % of patients [12]. According to a study by Y.M.J. Goërtz et al. (2020), three months after the onset of the disease, the most common complaints among convalescents were fatigue (95 %) and dyspnea (90 %) [11]. The aforementioned symptoms concern even patients who have had a mild course of COVID-19 and significantly impair their quality of life. These data indicate the need to involve all patients, regardless of the severity of COVID-19 and previous hospitalization, in multidisciplinary rehabilitation programs and health monitoring in medical facilities as well as after their discharge [2, 8, 11]. Rehabilitation of patients with post-COVID-19 syndrome should be comprehensive and consider the following: pathological changes in organs and systems caused by the severity of the disease and extent of tissue damage; iatrogenic reactions to medications (cardiotoxicity, hepatotoxicity) and/or medical procedures (tracheostomy, intubation); the impact of comorbidities; psychological characteristics of patients [2, 8].

A personalized approach should be used to maximize the effectiveness of each rehabilitation method based on the patient's existing pathological changes [2, 8]. Before developing a pulmonary rehabilitation program, the patient's general condition should be assessed, particularly their functional

status, physical activity, and nutritional status. Post-COVID-19 patients with impaired lung function should undergo a comprehensive pulmonary rehabilitation program 6–8 weeks after discharge, adhering to established international standards [8, 9]. This program is based on a thorough patient assessment, facilitating the selection of personalized therapies aimed at preserving physical fitness (physiotherapy) and fostering lifestyle and behavioral changes to enhance both physical and psychological well-being [14, 15].

Respiratory (pulmonary) rehabilitation, as defined by the American Thoracic Society, refers to a medical strategy involving the development and implementation of personalized and multidisciplinary programs encompassing the diagnosis and associated concerns, as well as treatment, which includes respiratory physiotherapy, psychological support, and education [23, 24]. The goals of the comprehensive pulmonary rehabilitation are as follows:

- 1) to monitor, reduce, and ideally eliminate the pathophysiological and psychopathological phenomena occurring in patients with respiratory disorders, both primary or secondary;
- 2) to restore the patient's maximum functional capabilities in line with the observed changes in their respiratory system and other factors (e.g., comorbidities or age);
- 3) to improve quality of life and extend lifespan.

There are two types of pulmonary rehabilitation:

- 1) pulmonary/drainage complexes (PDC);
- 2) respiratory/ventilation complexes (RVC). PDC aims to restore mucociliary clearance through extrapulmonary vibration and postural drainage, intrapulmonary percussion, coughing, huffing, and breathing exercises, as well as vacuum massage and bronchoalveolar lavage [22–24].

The only indication to the procedures restoring bronchial tree patency is the accumulation of secretions in the bronchial tree. The main factor determining the efficacy of postural drainage is the correct localization of secretion accumulation [20]. The main contraindications to its implementation include acute stroke, suspicion of intracranial hemorrhage, aortic aneurysm, acute myocardial infarction, severe arrhythmias, and ascites. To enhance the effectiveness of the procedure, techniques such as chest wall vibration, chest percussion, forced expiratory technique, and active cycle of breathing technique are used [19, 20].

Controlled breathing involves a series of exercises designed to be prescribed individually, as each has its own advantages and disadvantages. The advantages of purse-lip breathing include:

- 1) reducing respiratory rate at rest with simultaneous increasing in tidal volume;

- 2) relieving dyspnea;
- 3) reducing partial pressure of CO₂ in the blood; increasing SpO₂.

The benefits of respiratory muscle training include:

- 1) increasing respiratory muscle endurance and strength;
- 2) increasing maximal oxygen consumption (VO_{2max}) and exercise tolerance;
- 3) reducing dyspnea;
- 4) reducing nocturnal hemoglobin oxygen desaturation in individuals with weak inspiratory muscles. In active expiration, active contraction of abdominal muscles during expiration increases intra-abdominal pressure, thereby improving the conditions for diaphragmatic contraction [16, 18].

Breathing exercises, used independently or as part of breathing gymnastics, are a widely accessible method for normalizing, restoring, or activating key functions of external respiration, which promotes maximal blood oxygen saturation (through the efficient ventilation-perfusion ratio in the lower lung regions) with minimal energy expenditure [18, 19]. The motion of the diaphragm during breathing creates a gentle massaging effect on the liver and other internal organs, thereby improving peripheral circulation and vascular tone (including the portal venous system), promoting digestion, and improving gastrointestinal and adrenal functions. In addition, breathing exercises relieve muscle tension and restore mobility in the lower back, pelvic, and abdominal regions, especially in patients who spend prolonged periods lying or sitting, and have a positive impact on psycho-emotional well-being [18, 19].

In 2020, Liu Kai et al. conducted a prospective, experimental study involving 72 patients, with 36 participants undergoing pulmonary rehabilitation [13]. For respiratory muscle training, patients used a commercial hand-held resistance device (Threshold PEP; Philips Co.) After six weeks of rehabilitation, significant differences were observed in forced expiratory volume in one second (FEV₁), the ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV₁/FVC %), diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), and the 6-minute walk test [13]. The study showed that lung function improved significantly six weeks following breathing exercises. This phenomenon could be attributed to the involvement of the intercostal and abdominal wall muscles during respiratory muscle training, as these muscles play a pivotal role in sustaining respiratory function [6, 14].

Sound respiratory gymnastics is used to train respiratory muscles and enhance lung ventilation

uniformity. Cardiorespiratory training stimulates blood/lymph circulation in the muscles, restores ventilation-perfusion capabilities of lung tissue, and enhances exercise tolerance during the later stages of rehabilitation. The main methods used are therapeutic walking, Nordic walking, terrenkur, breast-stroke swimming, and cycling training [3, 8].

Active cyclic breathing technique is used to increase the uniformity of lung ventilation and stimulate cough clearance in cases of difficult expectoration. The mechanism of action is based on the combination of three respiratory techniques: breathing control, thoracic expansion exercises, and forced expiratory technique or huffing. Breathing control involves diaphragmatic breathing to regulate inspiration/expiration at a relaxed pace, aimed at relaxing the airways and muscles and serving as a connecting link between cycles of active breathing techniques, facilitating air delivery to the most distal branches of the patient's bronchial tree. Moreover, this technique increases air flow in peripheral airways, significantly increasing air volumes and mobilizing tracheobronchial secretions [9, 11, 12].

According to MVF Donadio et al., enhancement in lung auscultatory parameters serves as an indicator of the effectiveness of active cyclic breathing techniques [8]. The latest official American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) document indicates that pulmonary rehabilitation results in reducing dyspnea, increasing exercise tolerance, and improving quality of life in patients with asthma [7, 24].

Conclusions

Thus, modern medicine has a wide array of rehabilitation methods for post-COVID-19 patients. Furthermore, the meticulous selection of suitable rehabilitation techniques and the customization of rehabilitation programs based on individual clinical contexts facilitate the avoidance and prevention of functional impairments, thereby restoring quality of life for these patients. This approach promotes a quicker and more successful recovery from post-COVID-19 lung impairments and is simple to implement, making it suitable for use in both adults and children. It should be noted that coronavirus infection affects not only the respiratory system but the entire body; therefore, for maximal recovery and a quicker return to normal life after the illness, it is recommended to combine respiratory exercises with strengthening rehabilitation measures and moderate physical activities, adjusting the regimen according to the overall condition of the body.

There are no conflicts of interest.

Participation of authors: concept and design of the study – G.Z. Korzh, K.V. Shvets; collection of material – N.V. Korzh, U.I. Shevchuk-Budz; processing of the material – G.Z. Korzh, O.I. Varunkiv, I.O. Savelikhina; writing the text and statistical data processing – G.Z. Korzh, M.O. Kulynych-Miskiv; editing of the text – M.M. Ostrovskyy.

References

1. Льюк ІА, Постовітенко КП, Баранова ІВ та ін. Сучасні аспекти легеневої реабілітації в умовах пандемії COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2021;29(3):66-72. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-66-72.
2. Магльований АВ, Мухін ВМ, Магльована ГП. Основи фізичної реабілітації. Львів: Ліга-Прес; 2006. 147 с.
3. Михайловська НС, Кулинич ТО та ін. Реабілітація пацієнтів із захворюваннями органів дихання в практиці сімейного лікаря: Навчальний посібник для студентів VI курсу медичного факультету за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика – сімейна медицина», спеціальності «Медицина» і «Педіатрія». Запоріжжя: ЗДМУ; 2021. 188 с.
4. Фещенко ЮІ, Полянська МО. Сучасні підходи лікування бронхіальної астми згідно GINA 2023. Український пульмонологічний журнал. 2023;31(4):5-13. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-5-13.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076
7. Demchuk A, Chatburn R. Performance characteristics of positive expiratory pressure devices. Respiratory Care. 2021 March;66(3):482-93. doi: 10.4187/respcare.08150.
8. Donadio MVF, Campos NE, Vendrusculo FM, et al. Respiratory physical therapy techniques recommended for patients with cystic fibrosis treated in specialized centers. Braz J Phys Ther. 2020 Nov;24(6):532-8. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.11.003.
9. Enwemeka CS, Bumah VV, Masson-Meyers DS. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. Journal of Photochemistry and Photobiology. 2020 June;(207):111891. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111891.
10. GINA. Global Initiative for Asthma. 2023 GINA Report-Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf (accessed on 27 October 2023).
11. Goertz Y, Herck MV, Jeannot M, Delbressine J, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome. ERJ Open Research. 2020 Oct;6:00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
12. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res. 2020 June;21(1):163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.
13. Liu Kai, Zhang Weitong, Yang Yadong, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2020 May;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166. PMID: 32379637; PMCID: PMC7118596.
14. Lu-Lu Yang, Ting Yang. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Chronic Diseases and Translational Medicine. 2020 June;6(2):79-86. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.05.002.
15. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 27;2019(11):CD003147. doi: 10.1002/14651858.CD003147.pub5. PMID: 31774149; PMCID: PMC6953327.
16. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. European Respiratory Journal. 2020;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020. PMID: 32381497; PMCID: PMC7236826.
17. Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. Can J Respir Ther. 2020 Jul;56:25-31. doi: 10.29390/cjrt-2020-015. PMID: 32844112; PMCID: PMC7428000.
18. Nannini LJ, Neumayer NS, Brandan N, et al. Asthma-related hospitalizations after implementing SABA-free asthma management with a maintenance and anti-inflammatory reliever regimen. European Clinical Respiratory Journal. 2022 Aug 8; 9(1):2110706. doi: 10.1080/20018525.2022.2110706. PMID: 35959199; PMCID: PMC9361757.
19. Osadnik CR, McDonald CF, Miller BR, et al. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a multicentre, randomised controlled trial. Thorax. 2014 Feb;69(2):137-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203425.
20. Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. Med Hypotheses. 2020 Nov;144:110055. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110055. PMID: 32758891; PMCID: PMC7320866.
21. Reddel HK, Brusselle G, Lamarca R et al. Safety and effectiveness of as-needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol or ICS-salmeterol maintenance therapy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2023 Jul;11(7):2104-14.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.046. PMID: 37054881.
22. Shukla M, Chauhan D, Raj R. Breathing exercises and pranayamas to decrease perceived exertion during breath-holding while locked-down due to COVID-19 online randomized study. Complement Ther Clin Pract. 2020 Nov;41:101248. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101248. PMID: 33074110; PMCID: PMC7554491.
23. Sigman SA, Mokmeli S, Vetrici MA. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report Can J Respir Ther. 2020 Sep 28;56:52-6. doi: 10.29390/cjrt-2020-022. PMID: 33043132; PMCID: PMC7521601.
24. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. BMJ Open. 2020 Dec 2;10(12):e040213. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040213. PMID: 33268418; PMCID: PMC7712930.

Г.З. Корж, Н.В. Корж, М.М. Островський, М.О. Кулинич-Міський, О.І. Варунків,
І.О. Савеліхіна, К.В. Швець, У.І. Шевчук-Будз
Івано-Франківський національний медичний університет

Легенева реабілітація хворих на бронхіальну астму після перенесеної COVID-19 (огляд літератури)

Хвороби органів дихання належать до найпоширеніших захворювань у дорослих і дітей. Вони характеризуються різноманітністю й тяжкістю клінічного перебігу, частими ускладненнями та розвитком загострень. Тривала гіпоксія призводить до спотворення метаболічних процесів, функціональних, а іноді й органічних змін з боку інших органів та систем. Однією з таких патологій є бронхіальна астма, яка становить глобальну проблему охорони здоров'я. У світі близько 300 млн осіб страждають на це захворювання. Це серйозна глобальна проблема охорони здоров'я, що є актуальною для всіх вікових груп.

Мета роботи — провести огляд даних літературних джерел щодо особливостей та частоти застосування легеневої реабілітації в пацієнтів із бронхіальною астмою після перенесеної коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). У багатьох хворих відзначено збереження та розвиток симптомів захворювання, що перешкоджають виконанню повсякденної активності, є причиною низької якості життя та можуть призвести до зниження продуктивності праці й збільшення витрат на охорону здоров'я. Зазначена патологія потребує постійного лікування, розробки методів запобігання розвитку загострень і різноманітних ускладнень. Ця проблема набула ще більшої актуальності в умовах пандемії COVID-19.

Коронавірусна інфекція вражає не тільки легеневу систему, а й весь організм, тому для максимального відновлення та скорішого повернення в звичайний темп життя після хвороби рекомендується поєднувати дихальну гімнастику з загальнозміцнюючими засобами реабілітації, помірними фізичними навантаженнями, залежно від загального стану організму.

Легенева реабілітація в пацієнтів із бронхіальною астмою після перенесеної COVID-19 є актуальним та ефективним методом лікування, але потребує ширшого впровадження в сучасну систему охорони здоров'я.

Ключові слова: хвороби органів дихання, бронхіальна астма, COVID-19, легенева реабілітація.

Контактна інформація / Corresponding author

Корж Галина Зіновівна, к. мед. н., доцент
<https://orcid.org/0000-0002-7491-2016>
E-mail: galyna4@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 29.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 02.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Korzh GZ, Korzh NV, Ostrovskyy MM, Kulynych-Miskiv MO, Varunkiv OI, Savelikhina IO, Shvets KV, Shevchuk-Budz UI. The Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients with Bronchial Asthma (Review). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;2:78-83. doi: 10.30978/TB2024-2-78.
- Korzh GZ, Korzh NV, Ostrovskyy MM, Kulynych-Miskiv MO, Varunkiv OI, Savelikhina IO, Shvets KV, Shevchuk-Budz UI. The Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients with Bronchial Asthma (Review). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;2:78-83. <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-78>.



О.Є. Федоренко, В.І. Степаненко, С.В. Іванов,
К.В. Коляденко, Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Київ

ВІЛ/СНІД та його маркерні хвороби-вияви

Об'єктивним підтвердженням розуміння глобального значення такої досить «юної» інфекції як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдром набутого імунодефіциту (СНІД) є обговорення цієї начебто суто медичної проблеми на кількох засіданнях Генеральної Асамблеї ООН, а також створення спеціалізованої програми ЮНЕЙДС (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)), Об'єднаної програми ООН із ВІЛ/СНІДу). Цього року опубліковано доповідь-звіт ЮНЕЙДС під назвою «У небезпеці». У ній нинішню ситуацію з ВІЛ/СНІДом оцінено як загрозову для людського суспільства.

Мета роботи — провести аналіз фахових публікацій останніх років щодо сучасних клініко-епідеміологічних особливостей клінічного перебігу ВІЛ-інфекції/СНІДу та визначити організаційні заходи, які дадуть змогу забезпечити хоча б часткове благополуччя сфери громадського здоров'я населення України в умовах ведення активних бойових дій. Важливо поінформувати лікарів первинної ланки не лише про велику різноманітність клінічних виявів різних форм цієї гостроконтагіозної вірусної патології, а й про реальну можливість візуально діагностувати чи запідозрити її під час амбулаторного поліклінічного прийому, ґрунтуючись на наявних на шкірі та слизових оболонках виявах численних маркерних хвороб.

Матеріали та методи. Проаналізовано офіційні документи та наукові публікації щодо державної політики в галузі охорони громадського здоров'я, підходів до подолання епідемії ВІЛ/СНІДу, динаміки захворюваності та особливостей маніфестацій і клінічного перебігу окремих маркерних дерматологічних виявів зазначеної вірусної патології в Україні.

Результати та обговорення. Зміст проаналізованих фахових публікацій свідчить про те, що проблема ВІЛ/СНІДу вийшла за межі суто медичної галузі та набула статусу загальнодержавного значення. Сучасний підхід до поліпшення стану громадського здоров'я потребує постійної координації зусиль різних людей, що одночасно мають фахові навички в багатьох дисциплінах, а також здатність плідно співпрацювати з іншими в мультидисциплінарних командах для досягнення єдиної мети — подолання вірусної епідемії.

Висновки. Аналіз наукових публікацій останніх років по проблемі ВІЛ/СНІДу свідчить про нагальну потребу розглядати це захворювання в державній системі громадського здоров'я як соціально значуще інфекційне захворювання цілого організму, за якого рання візуальна ідентифікація на шкірі виявів низки маркерних дерматозів дає змогу оперативно запідозрити, а потім швидко лабораторно підтвердити факт ВІЛ-інфікування та розпочати курс антиретровірусної терапії. Це потребує міждисциплінарного підходу та системної методологічної співпраці лікарів первинної ланки, дерматовенерологів, інфекціоністів, фтизіатрів для своєчасної (ранньої) діагностики та комплексної терапії вірусної патології.

Ключові слова

ВІЛ/СНІД; дерматологічні прояви-маркери; ко-інфекція ТБ/ВІЛ; можливість ранньої візуальної діагностики.

Якщо «іспанка» виявила себе на початку ХХ ст., то на його останню чверть припала поява та подальше швидке поширення іншої вірусної епідемії, що дуже швидко трансформувалася в пандемію та помітно вплинула на модель сексуальної

поведінки більшості людського суспільства наприкінці ХХ ст. і в першу чверть ХХІ ст.

Уперше на цю вірусну патологію вимушено звернули увагу американські лікарі взимку 1979/1980 р. через одночасну появу значної

групи (близько 30) хворих молодих чоловіків-членів громадської організації «Американський легіон» з явними клінічними виявами саркоми Капоші. Тому її спочатку назвали «хворобою легіонерів». Відомості про збудника нової хвороби, пов'язаної з тяжкими розладами імунної системи людини, з'явилися лише в травні 1983 р. Люк Монтаньє з Інституту Пастера (Франція) та Роберт Галло з Національного інституту раку (США) незалежно один від одного фактично одночасно описали один і той самий вірус, виявлений у більшості таких пацієнтів. Стало очевидним, що саме він спричиняє синдром набутого імунodefіциту (СНІД) і зумовлене ним тяжке ураження всього людського організму. Також було встановлено, що основним механізмом інфікування є статевий шлях, що вживання наркотиків скорочує інкубаційний період, а їх внутрішньовенне застосування є гарантованим шляхом потрапляння вірусу в організм і значно прискорює появу клінічних виявів саркоми Капоші в будь-якій віковій групі. Вірус, що спричиняє СНІД, у 1986 р. було названо вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), він належить до групи ретровірусів та має особливий тропізм до Т-хелперів, в яких є CD4-рецептори [4, 9].

Ніколи раніше відкриття та ідентифікація вірусу не викликало такого широкого суспільного резонансу. Це породило міф про особливо небезпечну інфекційну хворобу – «чуму ХХ століття» і спричинило швидке формування відверто негативних стереотипів поведінки щодо ВІЛ-інфікованих. Унаслідок цього суспільству відомо про цей вірус значно більше, ніж про інших збудників інфекційних захворювань. Однак досі (більше ніж через 40 років) питання про те, коли та як з'явився ВІЛ, остаточно не вирішене.

Відомо, що ВІЛ – це складний РНК-вмісний вірус, укритий білковою оболонкою та глікопротеїдами. Вони утворюють на поверхні вірусної часточки грибоподібні вирости, функція яких полягає в розпізнаванні специфічних рецепторів на поверхні клітини-господаря. Остаточне формування вірусу, здатного інфікувати інші клітини, здійснюється вірусним ферментом протеазою. Генетичний апарат ВІЛ має гени, що забезпечують утворення ферментів, які прискорюють у тисячі разів процес транскрипції. Наявністю цих ферментів пояснюють «плодючість» ВІЛ і лімфопенію-лізис Т-хелперів [38]. Методи лікування ВІЛ-інфекції спрямовані на прискорене інгібування зазначених ферментів.

Науковці розуміють, що ВІЛ – це дуже своєрідний і «підступний» ретровірус. Він зумів еволюціонувати так, щоб мати здатність використовувати імунні клітини (CD4) інфікованого

організму для власного розмноження, а не гинути від контакту з ними. У перші тижні після інфікування ВІЛ залишається «прихованим», лабораторно його неможливо виявити. Однак у цей період мільйони копій ВІЛ відтворюються в лімфатичних вузлах, розташованих найближче до місця інфікування. Із цих збільшених лімфатичних вузлів ВІЛ швидко поширюється по всьому організму людини. У відповідь на це імунна система підсилює вироблення імунних клітин захисту (особливо CD4). Цей процес відбувається протягом наступних кількох тижнів (сероконверсія). Імунна система не знищує цього вірусу, навпаки, ВІЛ використовує клітини CD4 для реплікації вірусних частинок [38]. Цей процес триває доти, доки не розпочата антиретровірусна терапія (АРТ). Кожен цикл реплікації триває близько двох днів і складається з кількох етапів, кожен з яких може бути «зручною мішенню» для антиретровірусних препаратів.

Кількість CD4-клітин – це показник того, наскільки великої шкоди завдав ВІЛ імунній системі. Без АРТ кількість CD4-клітин у більшості осіб із ВІЛ постійно зменшується. Вірусне навантаження показує, яка кількість вірусу циркулює в крові. Без АРТ вірусне навантаження постійно зростає.

Є дві основні фази клінічного перебігу ВІЛ-інфекції: первинна «гостра», що триває перших 6 міс, і хронічна, яка розпочинається через 6 міс. Якщо пацієнт не отримує АРТ на етапі ранньої інфекції, то хронічна інфекція має два етапи: до та після початку АРТ.

Основним шляхом інфікування переважно є статевий при гетеросексуальних і гомосексуальних контактах [2, 10] Через кров можливе інфікування в разі використання наркоманами «спільних» шприців, під час переливання крові або її препаратів, трансплантації органів і тканин від ВІЛ-інфікованих. Вертикальний шлях такого інфікування може мати місце, коли зараження відбувається внутрішньоутробно або під час пологів, а також через грудне молоко. Інші шляхи передачі більше ніж за 40 років не зареєстровані, а отже, є малоімовірними [36].

За даними Українського центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, за перших 20 років (з 1987 до 2007 р.) зареєстровано 122,3 тис. нових випадків ВІЛ-інфекції, померло 12 490 осіб (переважно віком 25–34 роки, тобто найактивнішого працездатного віку), зокрема 241 дитина. В Україні епідемічний процес поширення ВІЛ-інфекції характеризується виходом її з групи споживачів ін'єкційних наркотиків на широкі верстви населення, про що свідчить зростання частки статевого шляху передачі (із 28,5

до 38,4 %) наприкінці першого десятиліття XXI ст. [2, 4, 9], а отже, неминуче загальне зростання кількості людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ).

У доповіді ЮНЕЙДС «У небезпеці», зазначено, що за останніх два роки через пандемію COVID-19 та інші глобальні кризи прогрес у боротьбі з епідемією ВІЛ-інфекції значно сповільнився, обсяг ресурсів скоротився, що загрожує епідемією ВІЛ-інфекції та інших соціально значущих захворювань. На початок 2022 р. у світі кількість ЛЖВ становила 38,4 млн, із них лише 75 % отримували АРТ. Не знають свого ВІЛ-статусу 5,9 млн ЛЖВ [28]. Досягнення мети Fast Trac (90–90–90) у черговий раз офіційно вирішено відкласти на майбутнє [6, 42]. Лише в 2021 р. МОЗ України зміг наказом № 189 затвердити стандарти охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції [14]. Це сталося через 8 років після наукового обґрунтування такої нагальної потреби фахівцями [2, 3].

За даними Українського центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, надрукованими в останньому Інформаційному бюлетені «ВІЛ-інфекція в Україні» (№ 54, 2023), упродовж перших 6 міс 2023 р. уперше виявлено та офіційно зареєстровано 5834 випадки ВІЛ-інфекції, тобто в середньому щодня в Україні реєстрували 32 випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію, 9 випадків появи клінічних виявів СНІДу і 4 летальних наслідки від хвороб, зумовлених ним.

Хоча останніх 40 років ВІЛ-інфекція формально є загальноновизнаною проблемою світового рівня, яка має різні аспекти (від медичних до соціально-економічних), Україна, за даними ВООЗ, вважається однією з країн в Європі, в якій ця інфекція поширена серед населення. Підтвердженням цього є об'єктивна оцінка експертів ЮНЕЙДС, згідно з якою «ця специфічна вірусна епідемія в Україні має найбільш загрозований характер в Європейському регіоні, а поширеність СНІДу серед дорослого населення становить 1,63 %, тобто в Україні мешкає 440 тис. осіб із ВІЛ-інфекцією». Згідно з критеріями ООН щодо ВІЛ/СНІД поширеність ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні класифікують як концентровану епідемію [4–7, 10, 32, 42].

Щодо своєчасної візуальної амбулаторної клінічної діагностики ВІЛ лікарями загальної практики цілком можлива парадоксальна ситуація, коли в таких пацієнтів під час першого візиту до сімейного лікаря на шкірі вже можна спостерігати певну кількість маніфестних висипань (виявів). Однак за умови їхнього суб'єктивного «мовчання» і збереження хворим працездатності візуально помітні висипання (фактично

«малі клінічні ознаки») адекватно не сприймаються свідомістю пацієнта як сигнали тривоги чи небезпеки, хоча вони настільки явні та очевидні для будь-якого лікаря, що потребують малих зусиль щодо їхнього первинного виявлення, лабораторного підтвердження й адекватного фахового оцінювання. Через явну очевидність таких виявів їх буває складно своєчасно «помітити» інфікованій особі та правильно розпізнати і фахово оцінити лікарю загальної практики під час планового амбулаторного прийому/медичного огляду. Оперативні (уже під час першого відвідування) правильні і зважені фахові дії лікаря є запорукою клінічного успіху в подальшому веденні таких хворих. З огляду на ці міркування наведено аналіз відповідної фахової інформації, яку слід урахувувати як в амбулаторній клінічній роботі, так і у викладацькій діяльності на етапі підготовки лікарів загальної практики (сімейної медицини) [2, 24, 26].

Ранні дерматологічні розлади-вияви відіграють унікальну інформативну роль у своєчасному фаховому підтвердженні факту-підозри щодо інфікування ВІЛ-1/СНІДу. Лабораторне підтвердження за допомогою експрес-тесту на ВІЛ відповідної серопозитивності дає змогу встановити природу висипки на шкірі [42]. Шкірні розлади – висипка, пов'язана з інфікуванням ВІЛ-1/СНІДом, також деформують поточну самооцінку якості життя та спричиняють розвиток депресії, тобто психологічного стану, який дає підставу віднести таких пацієнтів до групи високого ризику розвитку психоневротичних порушень. У частини ВІЛ-інфікованих через незначний час після зараження можуть тимчасово з'явитися симптоми гострої стадії ВІЛ-інфекції (невмотивовано підвищена до 37,5–38,0 °С температура тіла і помітне збільшення лімфовузлів). Зазвичай ці вияви тривають не більше ніж 2–3 тиж і минають без будь-якого медикаментозного впливу, їх клінічно важко відрізнити від симптомів звичної застуди або грипу. Наступна безсимптомна фаза ВІЛ-інфекції може тривати місяцями і роками [42]. У цей час дізнатися про наявність і розвиток ВІЛ в організмі можна лише завдяки лабораторній діагностиці.

Практично всі клінічні симптоми, що з'являються при ВІЛ-інфекції/СНІДу, клінічно можуть бути схожі на симптоми іншого соматичного захворювання або вияви хронічно існуючої «мовчазної» опортуністичної інфекції. Їхня виразна клінічна різноманітність дала підставу наприкінці ХХ ст. вважати типовим для цієї хвороби існування СНІД-асоційованого комплексу (генералізована лімфоаденопатія, слабкість, сонливість, лихоманка, артралгії, мігрень,

діарея, аменорея, герпес, мікоз, піодермія, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, анемія, втрата маси тіла, що прогресує, погіршення загального стану, розвиток опортуністичних інфекцій, онкопатологія). Нині також вважають, що є низка маркерних хвороб СНІДу (пневмоцистна пневмонія, саркома Капоші, лімфоми, інфекційний мононуклеоз, кишковий амебіаз, генералізований кандидоз, атипів форми туберкульозу, волосата лейкоплакія) [26, 42].

Після віднесення в середині 1980-х років саркоми Капоші до СНІД-пов'язаного стану ще 56 шкірних виявів ідентифіковано як безпосередньо пов'язані з ВІЛ-1/СНІДом [37]. Хоча впровадження в багатьох країнах наприкінці ХХ ст. високоактивного АРТ (highly active antiretroviral treatment) значно знизило поширення як опортуністичних інфекцій, так і саркоми Капоші, поширеність більшості інших запальних станів, первинно пов'язаних із ВІЛ-1, не зазнала зміни [4, 34].

Аналіз численних фахових публікацій дав змогу виявити первинні та вторинні клінічні маніфестації шкірної патології, пов'язаної з інфікуванням людського організму зазначеним ретровірусом.

Первинні клінічні маніфестації: себорейний дерматит, ксероз, атопічний дерматит, еозинофільний фолікуліт, псоріаз, пруріго.

Вторинні клінічні маніфестації:

- *інфекційно-вірусні:* Herpes simplex, Varicella-Zoster, папіломавірус людини, *Molluscum contagiosum*;
- *інфекція Spureus:* фолікуліт, бульозне імпетіго, ектіма, мікобактеріальна інфекція, бацилярний ангіоматоз, шкірна інфекція ррегіноса, кандидіаз, дерматофітна інфекція, гістоплазмоз, криптококоз, пневмоцистоз;
- *неопластичні:* саркома Капоші, Т-клітинна лімфома, базально-клітинна карцинома, лускова клітинна карцинома [1, 4, 17].

Також можливі й інші дерматологічні вияви, поява яких пов'язана з попереднім ВІЛ-інфікуванням.

Наприкінці першого десятиліття ХХІ ст. опубліковано дані щодо наявності й частоти уражень шкіри та слизових оболонок: їх мали 19,6–21,9 % пацієнтів з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції, 9,4–16,1 % пацієнтів із II клінічною стадією, 60,2– 61,25 % пацієнтів із III клінічною стадією. У пацієнтів з IV клінічною стадією переважали вісцеральні ураження, а дерматологічну патологію виявлено лише у 3,0–8,4 % хворих [4, 8, 12, 16, 42].

На думку багатьох вітчизняних науковців, останніми роками в Україні прискореними темпами одночасно і майже паралельно розвивають-

ся епідемії двох-трьох соціально небезпечних інфекційних хвороб — туберкульозу (ТБ), ВІЛ та гепатиту, що часто вражають одні й ті самі групи населення [9, 20–22].

Поєднання ТБ і ВІЛ (ко-інфекція) — це активний легеневий або позалегенеєвий ТБ, який розвивається у ВІЛ-інфікованих осіб і є потужним чинником, який призводить до розвитку активної форми ТБ у носіїв латентної туберкульозної інфекції та підвищує ймовірність розвитку рецидивів ТБ [18, 20–22], а також ризик розвитку асоційованих з вірусом Епштейна—Барр лімфом [13], особливо у разі пізнього початку АРТ ЛЖВ [28] незважаючи на високу ефективність призначених первинних схем такої терапії.

Значення поєднання епідемій ТБ та ВІЛ не лише в значному підвищенні захворюваності на ТБ, а й у зміні клінічних виявів цього захворювання частіше спостерігаються тяжкі поширені форми з поліорганим ураженням та позалегенеєві форми [17], локалізації позалегенеєвого ТБ, які з появою антибактеріальної терапії майже зникли (туберкульоз шкіри, ротової порожнини, ока). ВІЛ-інфікованість є головним чинником ризику появи позалегенеєвого ТБ [19]. Загалом ТБ може розвинути у ЛЖВ на тлі будь-якого рівня CD4.

Аналіз фахових публікацій за останні роки дає змогу в узагальненому вигляді сформулювати основні клінічні вияви ТБ у ВІЛ-інфікованих: астения, постійна або інтермітувальна лихоманка (понад 1 міс), виразна нічна пітливість, загальна слабкість, тривалий сухий або з невеликою кількістю мокротиння кашель (понад 3 тиж), кровохаркання, біль у грудній клітці, задишка, значне зниження маси тіла (< 10 %), діарея, у третині випадків при огляді через 2–4 тиж від початку захворювання виявляють лімфаденопатію (переважно шийні, надключичні, підключичні, пахові, внутрішньогрудні, рідше — пахвинні лімфатичні вузли понад 2 см у діаметрі), периферичні лімфатичні вузли щільної консистенції, горбисті, малорухомі при пальпації [14, 21].

Щодо ролі ВІЛ-інфекції у виникненні та перебігу різних дерматозів більшість науковців зазначають, що ВІЛ/СНІД значно погіршує їхній клінічний перебіг [1, 16, 20, 25, 30, 35]. Так, один із ранніх шкірних маркерів-виявів ВІЛ-інфекції — **себорейний дерматит** виявляли частіше: на його частку припадало від 6 % від усієї дерматологічної патології в I клінічній стадії ВІЛ/СНІДу до 21 % у IV стадії. У початковий період маніфестування його клінічних виявів вони мало чим відрізнялися від класичного варіанта перебігу і локалізувалися в «традиційних» місцях із найбільшою кількістю сальних залоз. Захворювання спочатку виявлялось у вигляді почервоніння

шкіри обличчя та волосистої частини голови з наявністю як сухих, так і жирних лусок. Поступове поглиблення імунodefіциту призводило до тяжчого клінічного перебігу. Висипка виходила за межі, характерні для класичного варіанта, супроводжувалася сильним лущенням, поширювалася на шкіру кінцівок, бічні поверхні тулуба і характеризувалася виразною сухістю шкіри, що нагадувала іхтіоз. Нерідко такі зміни супроводжувалися сильним свербіжем особливо у волосистій частині голови. Виникнення та розвиток себорейного дерматиту у ВІЛ-інфікованих пов'язують із підвищеною активністю грибів роду *Candida*, *Pityrosporum ovale*, збільшенням кількості кліщів *Demodex folliculorum* [4, 16]. Цим можна з великою ймовірністю пояснити роль імунodefіциту в патогенезі інфекційних і алергійних дерматозів [12, 19, 40]. Звідси й велика частота вірусних уражень шкіри, гноячкових захворювань, мікотичної інфекції. З підсиленням імунodefіциту ці захворювання набувають поширеного та хронічного характеру [1, 16].

Частота вірусних уражень шкіри та слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих становила на різних клінічних стадіях розвитку імунodefіцитного стану від 5,8 до 13,1 %. Висипка при простому пухирцевому лишайі в ЛЖВ характеризувалася значною кількістю елементів, часто перманентним перебігом, формуванням герпетичних ерозій і виразок на геніталіях, у періанальній або аногенітальній ділянках шкіри. Їхній клінічний перебіг швидко ставав тяжким, не завжди своєчасно діагностувався і характеризувався резистентністю до лікування. Виразки внаслідок приєднання вторинної гноячкової інфекції набували серпегінувального характеру за рахунок акантолітичної дії протеолітичних ферментів, які продукували піококи [1, 16]. **Herpes zoster** може бути ранньою клінічною ознакою-виявом розвитку СНІДу у молодих пацієнтів із груп підвищеного ризику. У пацієнтів з імунodefіцитом клінічний перебіг асоціюється з частими рецидивами й атипovими щодо локалізації вогнищами ураження — у ротовій порожнині з переходом на бронхи, на геніталіях, кистях, гомілках, які мають схильність до швидкої дисемінації з тенденцією до злиття, ерозування та виразкування, залишаючи грубі рубці [24, 26]. Може ускладнюватися розвитком ектоплазії периферичного нерва, енцефаліту, мієліту, синдрому контралатерального геміпарезу. Дисемінована форма може завершитися летальним наслідком. На нашу думку, кожний випадок *H. zoster* слід розглядати як явний індикатор ВІЛ-інфекції при виникненні в молодих осіб за відсутності провокативних захворювань та імуносупресивної

терапії [26]. При імовірність наявності саме ВІЛ-інфекції свідчать скарги на невмотивовану втрату маси тіла, стійке збільшення окремих груп лімфатичних вузлів. Пухирцеві висипання гостро виникають на значному еритематозному тлі. Про подальшому підсиленні імунodefіцитного стану в ЛЖВ можлива поява гангренозних форм із сильним болевим синдромом. Рецидиви *H. zoster*, особливо на тлі повторної бактеріальної інфекції верхніх дихальних шляхів, свідчать про погіршення загального імунodefіцитного стану [13, 16].

Ще одним із найчастіших уражень шкірного та слизового епітелію у ВІЛ-інфікованих є клінічні вияви **папіломавірусу людини** (ПВЛ, *Human papillomavirus*, HPV). Підтверджено існування понад 100 підтипів ПВЛ [31, 36, 39, 41], які відрізняються за локалізацією, потенціалом щодо злоякісної проліферації.

Шкірні бородавки, пов'язані з ПВЛ, передаються через тісний контакт від людини до людини, що полегшується наявністю навіть мінімальної травматизації шкіри. Аногенітальні бородавки передаються при статевому контакті. Існують дані, що інфікування може відбуватися також внаслідок контакту з ділянками шкіри, розташованими далеко від статевих органів.

Волохата лейкоплакія. Вперше ця специфічна патологія язика була виявлена в пацієнтів, які страждають на СНІД, у 1981 р. Доведено, що після появи її клінічних виявів СНІД прогресує у 48 % пацієнтів приблизно через півтора року, у 83 % — упродовж двох років. Клінічні вияви цієї вірусної патології спостерігаються лише на прогресивній стадії захворювання та лише у хворих на СНІД. Особливістю волохатої лейкоплакії є те, що вона спричиняється вірусом Епштейна—Барр через біологічні рідини (найчастіше через слину) [13, 16, 29], тому основну патологію, яку він спричиняє (інфекційний мононуклеоз), називають «хворобою поцілунків». Клінічні вияви волохатої лейкоплакії зазвичай виявляються поступово й не мають гостровиразного характеру. Спочатку пацієнт не відчуває жодного дискомфорту, болю, печіння або свербіжу. Найчастіше випадково помічає лише появу невеликих складок на бічних краях язика, які мають білясте забарвлення та нагадують поверхню пральної дошки. Поступово така висипка трансформується в білі округлі болючі ділянки-пляшки зроговілого та зміненого епітелію, ніби вкритого шаром дрібних ворсинок-волосків. Ворсисті ділянки язика виглядають оксамитовими та зовні нагадують кандидозний стоматит. Поверхня вогнища нерівна, зморшкувата за рахунок ниткоподібних розростань епітелію

слизової оболонки. На дотик уражені ділянки грубіші та шорсткіші. Висипка частіше спочатку виникає лише на бічній поверхні язика. Поступово процес може прогресувати. Висипки зливаються в більші ділянки ураження, набуваючи вигляду бляшок без чіткого контуру та поширюються на всю поверхню язика, м'яке піднебіння та слизову оболонку обох щік. Якщо така висипка розташовується на корені язика, то пацієнт може страждати від нападів сухого кашлю і першіння в горлі, стає важко розмовляти.

Мікотична інфекція виявляється відповідно до клінічних стадій ВІЛ/СНІДу: безсимптомне носійство у 69,8 % випадків, генералізована лімфаденопатія, що персистує, — у 18,6 %, СНІД-асоційований комплекс — у 8,1 %, СНІД — у 3,5 %. Особливості клінічних виявів і перебігу мікозів [16, 17]:

- а) майже одночасна поява різних виявів і видів поверхневої мікотичної інфекції на різних ділянках шкіри: мікози стоп + оніхомікози + різнокольоровий лишай + кандидозні пароніхії/зіпрілості + кандидоз слизових (молочниця);
- б) виразна тенденція до утворення значної за площею висипки, що супроводжується болем та схильністю до її виразкування;
- в) поширеність висипки на різних ділянках тіла;
- г) явна торпідність до активної фармакотерапії;
- д) часті безпричинні рецидиви та короткотривалі ремісії;
- е) схильність до появи різноманітних ускладнень — екзематизації, вторинної піодермії, герпетичної висипки [1, 9, 11, 12, 16].

В опублікованих спостереженнях мікотичні захворювання в ЛЖВ найчастіше були представлені кандидозом, різнокольоровим лишаєм, рубромікозом. Для цих захворювань була типова їхня значна поширеність та стійка відсутність позитивної динаміки від лікувальних заходів. Зазвичай клінічні вияви такої кандидомікотичної інфекції спостерігали в молодих осіб, які не вживали антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдів. На відміну від звичайного кандидозу після кількох рецидивів сироподібний наліт спадає з підлеглою слизовою оболонкою і без значних зусиль не знімається, а після його зняття на цих місцях утворюються дуже болючі ерозії. При класичному різнокольоровому лишаю, за нашими спостереженнями, зазвичай плями жовтуватого, блідо-кремового й темно-бурого кольору, округлі, до 1 см у діаметрі, тоді як у ВІЛ-інфікованих такі плями можуть досягати значно більшого розміру й трансформуватися в бляшки з виразним ущільненням та інфільтрацією, що легко виявляється при їхній пальпації. Колір такої висипки стає насичено-червоним [12, 16].

Гноячкові ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фіксували в різноманітних клінічних формах (хронічна виразкова піодермія, вузлова та почесуха, дисемінований контагіозний молоск). Найчастішими при перших двох клінічних стадіях розвитку ВІЛ були рецидивні фолікуліти, а також різні види імпетиги з виразною тенденцією до швидкого та значного поширення. У міру підсилення імунodefіциту реєстрували такі хронічно-рецидивні форми піодермії, як шанкроподібна, виразково-вегетувальна та дифузна. Їхня наявність дає підставу запідозрити імунodefіцитний стан та має розцінюватись як варіант дебюту СНІД-індикаторних інфекцій, а також є підставою для негайного та детального лабораторного обстеження на ВІЛ особливо на тлі неефективної антибіотикотерапії в анамнезі. Не слід забувати про можливу наявність «серо-негативного вікна» у таких хворих та необхідність повторних лабораторних досліджень з обов'язковим заповненням усієї необхідної документації та письмовою згодою на лабораторне обстеження хворого на ВІЛ.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів у клінічній картині корости спостерігали значно більш поширений характер висипки з раннім ускладненням піодермією, нетипову локалізацію висипки. Нерідко типові коростяві висипання локалізувалися на долонях і підшвах [16].

Саркома Капоші — хронічне злоякісне захворювання лімфатичних ендотеліальних клітин і сполучної тканини шкіри. Пухлина найчастіше локалізується на шкірі кистей, стоп, гомілки, рідше — на повіках, у ротовій порожнині у вигляді плоских або злегка піднесених безболісних плям і вузликів пурпурного, червоного або фіолетового кольору. Маніфестація захворювання починається з набряку ясен, енантеми на слизовій оболонці ротоглотки, посиленої кровоточивості ясен. Згодом з'являються синюшні плями на тильній поверхні кистей, після чого висипка поширюється на шкіру ліктів, передпліччя у вигляді багатьох аналогічних висипок. Патологічний процес представлений також бурими плямами, вузлами, саркоматозними ділянками на шкірі кінцівок, верхньої половини тулуба, слизовій оболонці порожнини рота, тильній поверхні кистей. Відзначають виразний набряк пальців рук. На шкірі передньої грудної стінки часто спостерігають згруповану висипку, представлену везикулами, пустулами на еритематозному тлі, геморагічними кірочками. Рясні вогнища ураження шкіри саркомою при СНІДу локалізуються на обличчі (особливо на носі, повіках, вухах, що дуже пригнічує психологічний стан таких пацієнтів), поодинокі — на тулубі,

слизовій оболонці рота (особливо на твердому піднебінні лише у хворих на СНІД, як типовий термінальний вияв ВІЛ-інфекції). Висипка на шкірі яскрава і соковита, швидко дисемінує. Супроводжується системним ураженням шлунково-кишкового тракту. Кількість CD4⁺-клітин у випадках, пов'язаних зі СНІДом, часто < 200 клітин/мл [27].

Висновки

1. ВІЛ — своєрідно «підступний» ретровірус, який зумів еволюціонувати так, щоб мати здатність використовувати імунні клітини (CD4) інфікованого організму для власного розмноження, а не гинути від контакту з ними. У ЛЖВ рівень імунодефіциту визначається кількістю CD4⁺-клітин та вірусним навантаженням.

2. Поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні класифіковано експертами ООН як концентрована епідемія та має найбільш загрозливий характер в Європейському регіоні, хоча сучасна система епідеміологічного нагляду дає змогу провести інтегральну оцінку ефективності профілактичних і лікувальних програм протидії цій вірусній хворобі.

3. На думку багатьох вітчизняних науковців, в Україні прискореними темпами одночасно і майже паралельно розвиваються епідемії кількох соціально небезпечних інфекційних хвороб — туберкульозу, вірусу імунодефіциту людини та гепатиту, що переважно вражають одні й ті самі групи населення.

4. Практично всі клінічні симптоми, що з'являються при ВІЛ-інфекції та СНІДу, можуть бути схожі на вияви різних соматичних захворювань або хронічної опортуністичної інфекції, що раптово «прокинулась».

5. Парадоксально, але в ЛЖВ може клінічно спершу виявитися на шкірі певна кількість маніфестних висипань — маркерних виявів ВІЛ/СНІДу, але за умови їхнього суб'єктивного «мовчання» та збереження працездатності такі розлади не сприймаються хворим як очевидні сигнали значної соматичної небезпеки.

6. Ранні дерматологічні маркери-вияви дають підставу лікарям загального профілю своєчасно запідозрити ВІЛ-інфекцію/СНІД.

7. На думку багатьох науковців, туберкульоз залишається головною ко-інфекцією в ЛЖВ, що значно збільшує ризик поліорганного туберкульозного ураження та/або реактивації «сплячої» туберкульозної ендогенної інфекції.

8. Тяжкість клінічних виявів туберкульозу та інших ко-інфекцій тим більша, що менша кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів циркулює в периферичній крові, а діагностика на тлі ВІЛ-інфекції при рівні CD4⁺-клітин < 200/мм³ крові значно утруднена.

9. Проведений аналіз свідчить про те, що, незважаючи на високу ефективність первинних схем лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, пізній початок АРТ має значний негативний вплив на клінічний перебіг і розвиток несприятливих подій, погіршуючи прогноз цього захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн — В.І. Степаненко; збір матеріалу — С.І. Іванов, К.В. Коляденко, Т.О. Литинська; обробка матеріалу і написання тексту — О.Є. Федоренко.

Список літератури

1. Бабій НО, Щербінська АМ. Коінфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію. Інфекційні хвороби. 2007;2: 23-26.
2. Воробушкіна АК, Ярешко АГ, Бойко МГ, Гарань ОВ. Інформованість населення про туберкульоз та ВІЛ/СНІД — один із засобів профілактики. Світ медицини та біології. 2014;2:23-25.
3. Габорець Т.Л. Сучасний підхід до організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні за принципом «дві хвороби — один пацієнт». Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;3:90-96.
4. Глобальний інформаційний бюлетень. ЮНЕЙДС, 2014. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
5. Глобальний фонд для боротьби со СПИДом, туберкульозом і малярією [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.theglobalfund.org/ruhttp://www.theglobalfund.org/ru>.
6. Гудзенко ОА, Шестакова ІВ. «Маленькі» проблеми у вирішенні глобальної задачі боротьби з ВІЛ-інфекцією. Сучасні інфекції. 2007;1:24-29.
7. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні. Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
8. Іванов СВ, Степаненко ВІ, Свирид СГ, Степаненко РЛ, Литинська ТО, Федоренко ОЄ, Коновалова ТС. Стратегія подолання епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023; 2(53):79-85. doi: 10.30978/TB-2023-2-79.
9. Інформаційний бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні». ДУ «Український Центр профілактики і боротьби зі СНІДом Міністерства охорони здоров'я України». К.; 2017;48. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_48_2017.pdf.
10. Кислих ОМ, Максименко ОВ, Сергеева ТА, Круглов ЮВ. Структура шляхів передачі ВІЛ-інфекції в Україні у 2001-2003 рр. Інфекційний контроль. 2005;1:22.
11. Кірієнко ІА, Регнер ВП. ВІЛ-асоційований туберкульоз. Ліки України. 2013;6(172):27-32.
12. Кулешов ІВ, Лін ВМ, Кулешова СВ та ін. Дерматологічні аспекти ВІЛ-інфекції: власні спостереження. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2019;1(72):98-103. doi: 10.30978/UJDVK2019-1-98.
13. Кушнерова ОА, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Шевельова ОВ. Визначення ризику розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;2(49):12-17. doi: 10.30978/TB2022-2-12.

14. Масюк ЛА, Недоспасова ОП. Основні тенденції епідеміологічного процесу ко-інфекції ТБ/ВІЛ в Україні. *Укр пульмонолог журн.* 2017;2:113-114.
15. Наказ МОЗ України від 05.02.2021 р. № 189 «Про затвердження Стандартів охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції». *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2022; 1(48):22-30.
16. Недобой ПМ, Недобой БП. Ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих. *Клін імунол. Алергол. Інфектол.* 2011;1(40):34-37.
17. Некрасова ЛС, Світа ВМ, Новохатній ЮО, Нестеренко ЛП. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу і заходи профілактики в Україні. *Інфекційний контроль.* 2005;1:21.
18. Ніколаєва ОД. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2018;2(33):33-37. doi: 10.30978/TB2018-2-33.
19. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2018;4(35):77-87. doi: 10.30978/TB2018-4-77.
20. Петренко ВІ. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2012;4:5-12.
21. Процюк РГ, Процюк ЄР. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2011;2:69-81.
22. Процюк РГ. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2020;3(42): 92-103. doi: 10.30978/TB2020-3-92.
23. Разнатовская ЕН, Бобровнича-Двизова ЮМ, Двизов ОВ, Федченко ТС. Туберкулез кожи: клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2012;1:99-105.
24. Святенко ТВ, Франкенберг АА, Малегіна ЛА та ін. Дерматологічні маски ВІЛ/СНІДу у практиці дерматологів Дніпропетровської області. *Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.* 2009;1-2(12):251-56.
25. Синицин МВ, Белиловский ЕМ, Соколова ИА и др. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;11(95):19-25.
26. Служинська МБ, Кутинська ОМ, Штойко ІВ та ін. Проблеми ВІЛ-інфекції в практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина.* 2013;5:26-29.
27. Стополянський ОВ. Прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;3(54):50-53 doi: 10.30978/TB2023-3-50.
28. Шевельова ОВ, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Кушнерова ОА. Вплив віддаленого терміну початку антиретровірусного лікування у хворих з ВІЛ-інфекцією. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2022;3(50):34-37. doi: 10.30978/TB2022-3-34.
29. Шостакович-Корецькая ЛР, Литвин ЕЮ, Кушнерова ЕА, Белоконов АА, Лесничая АО, Маргитич ИИ. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи. *Клин инфектол и паразитол.* 2018;4:508-517.
30. Aral SO, Padian NS, Holmes KK. Advances in multilevel approaches to understanding the epidemiology and prevention of sexually transmitted infections and HIV: an overview. *J Infect Dis.* 2005 Feb 1;191 Suppl 1:S1-6. doi: 10.1086/425290.
31. Chan PK, Chang AR, Tam WH, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol.* 2002 Aug;67(4):583-8. doi: 10.1002/jmv.10142.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf.
33. HIV/AIDS treatment and care in Ukraine. World Health Organization, 2013. 22 p. ISBN 97892145057734.
34. Maurer TA. Dermatologic manifestations of HIV infection. *Top HIV Med.* 2010 Feb-Mar;18(1):16-22. PMID: 20305311.
35. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Sep 4; 58(RR-11): 1. PMID: 19730409; PMCID: PMC2821196.
36. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS.* 2003 Feb 14;17(3):311-20. doi: 10.1097/00002030-200302140-00004.
37. Palefsky J. HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94(Suppl 1):S56-S64.
38. Perl A. Role of endogenous retroviruses in autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Feb;29(1):123-43, vii. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00098-4.
39. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):475-9. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00459-1.
40. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet.* 1996 Sep 7;348(9028):659-63. doi: 10.1016/S0140-6736(96)01032-X.
41. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 1998 Jan;91(1):92-6. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00593-0.
42. Ukraine – UNAids. [Електронний ресурс]. <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ukraine>.

O.E. Fedorenko, V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, K.V. Kolyadenko, T.O. Lytynska
Bogomolets National Medical University, Kyiv

HIV/AIDS and its marker diseases-manifestations

An objective confirmation of the seriousness of the human community's understanding of the global significance of such a «relatively young» infection as HIV/AIDS is the extensive discussions – the discussion of this seemingly purely medical problem at several meetings of the UN General Assembly, as well as the creation of a specialized UNAIDS program (of the United Nations AIDS Program) which this year published a final report entitled «In danger». It assessed the current situation with this infectious disease as an absolute threat to the entire modern human society.

Objective – to conduct an analysis of professional publications of recent years regarding the modern clinical and epidemiological features of the clinical course of HIV-infection/AIDS and to determine organizational measures to ensure at least partial well-being of the public health of the population of Ukraine in wartime conditions and the conduct of active hostilities. It is important to emphasize to primary care physicians not only the significant variety of clinical manifestations of various forms of this acutely contagious viral pathology, but also the real possibility of visually diagnosing it – suspecting it at a daily outpatient polyclinic appointment, based on the clinical manifestations of numerous marker diseases already present on the skin and mucous membranes.

Materials and methods. Official documents and scientific publications related to public health policy, approaches to overcoming the HIV/AIDS epidemic, dynamics of morbidity and specific manifestations and clinical course of certain marker dermatological manifestations of this viral pathology in Ukraine were analyzed.

Results and discussion. The content of the analyzed professional publications indisputably shows that the problem of HIV/AIDS has gone far beyond the scope of the purely medical field and has acquired the status of national significance. A modern approach to improving the state of public health requires constant coordination of the efforts of different people, who at the same time have a wide range of professional skills in many different disciplines, as well as the ability to collaborate fruitfully with others in joint multiprofessional teams to achieve the common goal of overcoming this viral epidemic.

Conclusions. The analysis of scientific publications of recent years on the problem of HIV/AIDS indicates an urgent need to consider this disease in the state public health system as a socially significant infectious disease of the whole organism, in which early visual identification on the skin of clinical manifestations of a number of marker dermatoses allows prompt suspicion, and then and to quickly confirm both the fact of HIV infection and to start a course of ART. This requires an interdisciplinary approach and systematic methodological cooperation of primary care physicians, dermatovenerologists, infectious disease specialists, and pathologists in the aspect of timely (early) diagnosis and complex therapy of this viral infectious pathology.

Keywords: HIV/AIDS, dermatological markers, TB/HIV co-infection, possibility of early visual diagnosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Федоренко Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології
<https://orcid.org/0000-0003-2022-7336>
01023, Київ, вул. Шовковична, № 39/1, Олександрівська клінічна лікарня, корпус 2
E-mail: dvk2@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 04.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 05.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Федоренко ОЄ, Степаненко ВІ, Іванов СВ, Коляденко КВ, Литинська ТО. ВІЛ/СНІД та його маркерні хвороби-вияви. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:84-92. doi: 10.30978/TB2024-2-1.
- Fedorenko OE, Stepanenko VI, Ivanov SV, Kolyadenko KV, Lytynska TO. [HIV/AIDS and its marker diseases-manifestations]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:84-92. <https://doi.org/10.30978/TB2024-2-1>. Ukrainian.



О.Б. Пікас, М.А. Семенюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Клініко-епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні (огляд літератури)

Проведено аналіз фахових публікацій щодо клініко-епідеміологічних особливостей перебігу туберкульозу в сучасних умовах. Аналіз літературних джерел останніх років свідчить про те, що туберкульоз залишається актуальною проблемою в Україні (особливо в умовах воєнного стану і ведення активних бойових дій).

За даними літератури вивчено особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень у дітей та підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Початок лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей частіше гострий, у підлітків — торпідний. Діти та підлітки є особливо чутливими до розвитку лікарсько-стійкого туберкульозу. Щороку на туберкульоз хворіють 1,1 млн пацієнтів віком до 15 років, смертність дітей від туберкульозу становить близько 700 випадків щоденно.

Проаналізовано особливості виявлення і перебігу клінічних форм позалегенового туберкульозу та профіль медикаментозної резистентності збудника в різних вікових групах за даними літератури. У 2022 р. зареєстровано більше випадків позалегенових і генералізованих форм туберкульозу, ніж у 2019 р. — 15,6 та 8,1 %. Легеневий туберкульоз виявлено в 34,7 % у 2019 р. і в 38,9 % — у 2022 р.

У сучасних умовах до поширення й розвитку туберкульозу призводять ВІЛ-інфекція та коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19). ВІЛ-інфекція спричиняє епідемію туберкульозу, впливає на перебіг і наслідки його лікування. Стигматизація щодо COVID-19 і страх перед карантинном перешкоджали та затримували звернення хворих по медичну допомогу, що обмежувало їхнє пересування та призвело до зменшення більшості медичних послуг із діагностики, лікування та профілактики туберкульозу.

Ситуація в Україні (поширеність ВІЛ-інфекції та COVID-19, воєнні дії на території країни, міграція населення, наявність біженців і тимчасово переміщених осіб) також спричинила розвиток і поширення туберкульозу, зростання показників захворюваності та смертності від нього, прогресування цієї хвороби. Серед біженців, тимчасово переміщених осіб та населення територій, де перебувають ці особи, можуть поширюватись одночасно туберкульоз, COVID-19 та ВІЛ-інфекція.

Ключові слова

Туберкульоз, показники, мікобактерії туберкульозу, воєнний стан, біженці, ВІЛ-інфекція, COVID-19.

Туберкульоз — це важлива проблема сфери охорони здоров'я, оскільки ця хвороба є основною причиною смертності населення. Близько 2 млрд осіб у світі інфіковані мікобактеріями туберкульозу (МБТ) [28], але захворювання розвивається не в усіх інфікованих. Більшість осіб, інфікованих МБТ, перебувають у стані латентної туберкульозної інфекції [22]. Підвищеному ризику розвитку туберкульозу піддаються

особи з ослабленою імунною системою. Ризик розвитку активного туберкульозу в осіб із ВІЛ-інфекцією в 26–31 раз вищий порівняно з ВІЛ-негативними особами.

За даними ВООЗ, у світі налічується близько 60 млн хворих на туберкульоз і спостерігається постійне зростання їхньої кількості [6].

У 2019 р. на туберкульоз захворіли 1,2 млн дітей [9], у 2020 р. — 9,9 млн. У 2020 р. від тубер-

кульозу померли 1,5 млн осіб, у 2021 р. — 1,3 млн [14].

Щороку в Україні виявляють близько 27 тис. нових випадків туберкульозу, помирають від туберкульозу близько 3700 хворих, щодня — 10 осіб [22].

За даними ВООЗ Україна посідає 5-те місце в світі за захворюваністю та смертністю від туберкульозу та 2-ге місце — в Європі.

Мета роботи — провести аналіз фахових публікацій щодо сучасних клініко-епідеміологічних особливостей клінічного перебігу туберкульозу.

За даними літератури [16–18], до 2021 р. зареєстровано високі показники захворюваності на туберкульоз у таких областях: Одеська — 105,9 випадку на 100 тис. населення, Дніпропетровська — 67,7, Волинська — 59,9, Херсонська — 53,8. Невисокі показники захворюваності на цю недугу відзначено в Чернівецькій області — 25,3 випадку на 100 тис. населення, Тернопільській — 24,4, Вінницькій — 26,5. У Києві цей показник становив 28,5 випадку на 100 тис. населення. У Чернівецькій області зафіксовано також тенденцію до приросту показника захворюваності пацієнтів із туберкульозом у 2021 та 2022 р. порівняно з 2020 р. Суттєвих змін щодо смертності від туберкульозу в цій області не виявлено [15].

У сучасних умовах туберкульоз має особливості, зокрема лікарську стійкість МБТ [1].

Головним ризиком розвитку туберкульозу в дітей є сімейний контакт. Вивчали клінічний перебіг туберкульозу в дітей та підлітків. Установлено, що діти та підлітки є особливо чутливими до розвитку лікарсько-стійкого туберкульозу. Виявлено особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень у дітей та підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Початок лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей частіше гострий, у підлітків — торпідний. У дітей і підлітків, хворих на МРТБ, захворювання перебігає тяжче, з виразною інтоксикацією, поширеністю туберкульозного процесу, ускладненнями і частіше деструктивними змінами. У 1,6 разу частіше виявляли деструкції при МРТБ у підлітків, ніж у дітей (70,5 і 43,3 % відповідно, $p < 0,05$) [1, 12].

За даними літератури відомо, що в дітей виникають класичні форми туберкульозу (первинний туберкульозний комплекс — 14,9 %, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів — 14,9 %) та інші форми (міліарний туберкульоз — 11,9 %, туберкульоз легень і центральної нервової системи — 5,9 %, казеозна пневмонія — 8,9 %, фіброзно-кавернозний туберкульоз — 4,5 %). У 3,5 разу частіше у дітей порівняно з підлітками туберкульоз прогресує [12].

У підлітків при МРТБ частіше виникає інфільтративна (29,4 %) та дисемінована (35,9 %) форми [12]. За іншими даними, у підлітків у 7,5 разу частіше порівняно з дітьми діагностували інфільтративну форму туберкульозу, у 3,3 разу — дисеміновану форму [10].

Нині фтизіатрів дуже непокоять дитяча смертність і хворобливість. Діти та підлітки до 15 років становлять 11 % від усіх хворих на туберкульоз у світі. Щороку на ТБ хворіють 1,1 млн пацієнтів віком до 15 років, понад 225 тис. із них помирають [24], за іншими даними, смертність дітей від туберкульозу становить 700 випадків щоденно [29, 30].

Науковцями проаналізовані особливості виявлення та перебігу клінічних форм позалегенового туберкульозу (ПТБ) і профіль медикаментозної резистентності збудника в дітей різних вікових груп. Резистентні форми туберкульозу діагностували в 49,0 % дітей (у 73,7 % віком до 1 року та в 26,3 % віком 2–9 років). Частота мультирезистентного туберкульозу і його ризику в дітей віком до 1 року становить 35,7 і 28,6 % відповідно. У 40,4 % дітей найпоширеніша клінічна форма — туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів [8].

Погіршилась діагностика латентної туберкульозної інфекції, виявлення нових випадків туберкульозу, лікарсько-стійкого туберкульозу, збільшилась смертність від туберкульозу [23, 25].

Захворюваність на ПТБ зменшилася у 2020 р. порівняно з 2004 р. Зокрема, у Сумській області найбільшу кількість випадків ПТБ виявлено в 2004 р. (11,3 на 100 тис. населення), найменшу — у 2020 р. (3,1 на 100 тис. населення). Серед виявлених хворих 68 % становили діти та підлітки. У них відзначено аналогічну тенденцію до захворюваності — 13,0 на 100 тис. дитячого населення у 2004 р. і 0,7 у 2020 р. Частота туберкульозу кісток і суглобів становила 21,6 %, туберкульозу сечостатевої системи — 15,1 %, туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів — 2,4 %, міліарного туберкульозу — 0,6 %. Зменшення виявлення туберкульозу в дорослих, дітей і підлітків може свідчити про зростання кількості занедбаних форм [4].

За даними літератури, частіше трапляється туберкульоз щитоподібної залози (особливо при генералізованому процесі — міліарному). Вивчено його клінічний перебіг, діагностику та лікування [24].

Визначено роль мелатоніну в патофізіології формування запальної реакції в легенях і його вплив на клінічний перебіг та ефективність протитуберкульозної терапії [15].

Тривають дослідження поєднаних із туберкульозом захворювань, зокрема пародонту в хворих на туберкульоз органів дихання. Поширеність

запальних захворювань тканин пародонту в пацієнтів із туберкульозом органів дихання та інфікованих МБТ дітей збільшується з віком і виявляється ураженням ясен (катаральний гінгівіт, пародонтит). Найвища поширеність пародонту — в осіб віком 15–17 років, які хворіють на туберкульоз легень, рідше — в осіб, інфікованих МБТ. У хворих на туберкульоз і дітей, інфікованих МБТ, пародонт реєструють у 4,0 і 3,7 разу відповідно частіше, ніж у здорових осіб [13].

Смертоносною інфекцією у світі залишається COVID-19 [2]. В Україні у 2020 р. показник захворюваності на туберкульоз знизився на тлі коронавірусної інфекції. Кількість осіб із вперше діагностованим туберкульозом у 2020 р. була на 31 % меншою, ніж у 2019 р. [14]. Під час пандемії COVID-19 знизився показник захворюваності на туберкульоз, зокрема мультирезистентний, частота рецидивів та ко-інфекції ТБ/ВІЛ/СНІД, а також зменшилася захворюваність на туберкульоз серед медичних працівників, диспансеризація хворих зведена нанівець. Результати лікування хворих на туберкульоз низькі та не відповідають світовим стандартам [2].

У 2018 р. в Україні захворюваність на туберкульоз (за даними ВООЗ) становила 80,0 % на 100 тис. населення. За даними комісії епідемічного напрямку, цей показник становить 62,3 % на 100 тис населення. Відмінності в показниках свідчать про погану роботу щодо виявлення таких пацієнтів, що також пояснює зниження показників щороку в Україні. У 2020 р. менше уваги приділяли виявленню нових випадків туберкульозу (на 30,3 % менше, ніж у 2019 р.).

За даними статистики, за 9 міс 2022 р. захворюваність на активний туберкульоз (зокрема рецидиви в м. Києві) становила 546 випадків, що на 7,4 % менше порівняно з аналогічним періодом 2021 р. [17].

Нині туберкульоз є великою проблемою в Україні, що пояснюється особливостями політичної та економічної ситуації під час воєнного стану, роботи закладів охорони здоров'я, високим рівнем бідності та низьким культурним рівнем населення, алкоголізмом і наркоманією, значним поширенням ВІЛ-інфекції. В умовах будь-яких надзвичайних ситуацій (воєнні дії та вимушене переміщення цивільних осіб) значно зростає захворюваність на туберкульоз та інші небезпечні інфекційні хвороби. Це можна пояснити поганими умовами проживання та якості харчування населення, відсутністю доступу до отримання медичних послуг, тривалим перебуванням військових у польових умовах, наявністю внутрішньо переміщених осіб, що погіршує ситуацію з туберкульозом під час та після війни.

Туберкульоз і ВІЛ/СНІД є глобальною проблемою не лише України, а й інших країн. Наявність ВІЛ-інфекції спричиняє розвиток та поширення туберкульозу, виникнення його епідемії, впливає на перебіг і наслідки лікування туберкульозу. У 2019 р. туберкульоз було діагностовано у 12,6 % пацієнтів зі СНІДом, у 2022 р. — у 4,5 %. У 2019 р. виявлено 71,7 % випадків уперше діагностованого туберкульозу, у 2022 р. — 83,8 % випадків. У 2022 р. було більше позалегенових і генералізованих форм туберкульозу, у 2019 р. — 8,1 %, у 2022 р. — 15,6 %. Легеневий туберкульоз зареєстровано в 34,7 % пацієнтів у 2019 р. і 38,9 % — у 2022 р.

Туберкульоз є національною проблемою охорони здоров'я і може бути основною причиною смерті осіб із ВІЛ-інфекцією/СНІД.

В умовах суворого карантину (через COVID-19) виявлено приріст захворюваності на туберкульоз серед дітей віком до 14 років (у 2,7 разу в 2022 р. порівняно з 2021 р. і у 8 разів порівняно з 2020 р.), у дітей віком 15–17 років — удвічі у 2022 р. порівняно з 2021 і 2020 р. У всіх випадках туберкульоз діагностовано при зверненні, у 87,5 % випадків діагноз був підтверджений бактеріоскопічно, у 50 % дітей зафіксовано наявність контакту з туберкульозним джерелом, у 25 % — виявлений туберкульоз із множинною лікарською стійкістю [26].

Туберкульоз і COVID-19 спричиняються різними збудниками, але їхньою спільною ознакою є відповідно повітряно-краплинний і краплинний шляхи поширення та переважне ураження легень. Тому туберкульоз і COVID-19 взаємопов'язані [2]. Епідемія COVID-19 погіршила епідеміологічну ситуацію з туберкульозу в Україні, зокрема відбулося скорочення протитуберкульозних заходів, кадрового потенціалу та протитуберкульозних закладів [28], зросли показники захворюваності на туберкульоз [3]. У період пандемії COVID-19 майже в усіх країнах була занедбана боротьба з туберкульозом [9, 17], що пояснюється зниженою мобільністю здорового населення і хворих із різними захворюваннями, психологічна невірноваженість [25]. Установлено, що COVID-19 може призвести до збільшення захворюваності на туберкульоз, зростання частоти поєднаних форм і рівня летальності через тяжкість виявлення туберкульозу на тлі коронавірусної хвороби та розвитку ускладнень після перенесеного захворювання.

У сучасних умовах зростає поширеність хронічних захворювань у дорослих та дітей, що зумовлено погіршенням соціально-економічних умов життя, забрудненням довкілля.

Якщо врахувати лікування, то його ефективність знижена, особливо в умовах воєнного

стану. Це пояснюється обмеженням застосування як консервативного, так і хірургічних методів лікування [7].

Вивчені показники обміну заліза є перспективними маркерами для прогнозування перебігу й ефективності лікування туберкульозу. Зміна рівня феритину може бути предиктором неефективності лікування та смертності від туберкульозу [21].

Погана переносність протитуберкульозних препаратів є причиною неповноцінного лікування хворих на туберкульоз легень, що може призвести до лікарської стійкості МБТ і невиліковних форм туберкульозу [5].

У підлітків найчастіше реєструють резистентність до ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S), етамбутолу (E) – HRSE (66,1 %) та ізоніазиду (H), рифампіцину (R), етамбутолу (E), стрептоміцину (S), піразинаміду (Z) – HRESZ (13,6 %) на відміну від дорослих [12]. У дітей і підлітків лікування переважно завершувалося формуванням малих залишкових змін (84,0 і 73,3 % відповідно), тоді як великі залишкові зміни в 1,7 разу частіше спостерігали в підлітків [10].

Несприятлива ситуація з туберкульозу зберігається також через міграційні процеси та внутрішні переміщення, що протягом останніх років є некерованими.

Таким чином, ситуація щодо туберкульозу в Україні залишається загрозливою. Ускладнюється його перебіг і зростає кількість занедбаних

форм із масивним бактеріовиділенням, лікарською стійкістю МБТ, що значно знижує ефективність консервативного лікування цих хворих. Трапляються поширені та деструктивні процеси туберкульозу, від яких помирають діти, підлітки та дорослі.

Висновки

Аналіз літературних джерел останніх років свідчить про те, що туберкульоз залишається актуальною проблемою в Україні (особливо в умовах воєнного стану й ведення активних бойових дій).

У сучасних умовах до поширення і розвитку туберкульозу призводять ВІЛ-інфекція та COVID-19. Стигматизація щодо COVID-19 і страх перед карантинном перешкоджали та затримували звернення людей по медичну допомогу, що обмежувало пересування людей і призвело до зменшення більшості медичних послуг із діагностики, лікування та профілактики туберкульозу.

Ситуація в Україні (поширеність ВІЛ-інфекції та COVID-19, воєнні дії на території країни, міграція населення, наявність біженців і тимчасово переміщених осіб) також спричиняє розвиток та поширення туберкульозу, зростання показників захворюваності й смертності від нього та прогресування цієї хвороби.

Серед біженців, тимчасово переміщених осіб та населення територій, де розміщені ці особи, можуть поширюватись одночасно туберкульоз, COVID-19 та ВІЛ-інфекція.

Конфлікту інтересів немає.

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

Список літератури

1. Білгородцева ОІ, Суханова ЛА, Шехтер ІЄ та ін. Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз. Укр. пульмонолог. журн. 2019;1(дод.):15-20.
2. 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(51):45-50. doi: 10.30978/TB-2022-4-45.
3. ВОЗ. В результате пандемии COVID-19 впервые за более чем 10 лет выросла смертность от туберкулеза. ВОЗ, 2021. <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>.
4. Дужий ІД, Олещенко ГП, Шевченко ЮЮ, Шевченко МЮ, Яркова НВ. Структура захворюваності на позалегеневий туберкульоз у Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3:85-91. doi: 10.30978/TB-2022-3-85.
5. 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>.
6. Масюк ЛА, Василенко ОВ, Гелюх ЄП, Іслам ЗМ. Протидія туберкульозу в умовах епідемії, спричиненої коронавірусом SARA-CoV-2 (за результатами слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;2:5-14. doi: 10.30978/TB2021-2-5.
7. 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.
8. Піскур ЗІ, Костик ОП, Сахелашвілі МІ, Пилипів ЛІ, Швець ОМ, Погорелова ОО. Позалегеневий туберкульоз у дітей: вікові особливості та медикаментозна резистентність збудника. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:22-29. doi: 10.30978/TB2022-4-22.
9. Русакова ЛІ, Кучерявая ДА, Стерликов СА. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в РФ. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;(2):553-77. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-553-577.
10. 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.

11. Сахелашвілі МІ, Піскур ЗІ, Сахелашвілі-Біль ОІ, та ін. Застосування 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.
12. 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.
13. 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.
14. Тодоріко Л, Маргіняну Й, Сем'янів І, та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4:13-21. doi: 10.30978/TB-2022-4-13.
15. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4:36-44. doi: 10.30978/TB2022-4-36.
16. *Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2019 рік)*. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я» Міністерства охорони здоров'я України». https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2019_dovidnyk.pdf.
17. *Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2020 рік)*. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я» Міністерства охорони здоров'я України». https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2020_dovidnyk.pdf.
18. *Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник*. Відпов. ред. Фещенко ЮІ, Голубчиков МВ, Нізова НМ, Сакальська ОП. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України»; 2014. 13 с
19. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Аналітично-статистичні матеріали з ТБ. [https://phc.org.ua/kontrol-](https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb)
20. Центр медичної статистики МОЗ України. Статистичні дані системи МОЗ. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>
21. Шевченко ОС, Матвеева СЛ, Овчаренко ІА, Швець ОМ, Погорєлова 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.
22. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Invest*. 2021;131(30):e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
23. Chiang C-Y, Islam T, Xu C et al. The impact of COVID-19 and the restoration of tuberculosis services in the Western Pacific Region. *Eur Respir J*. 2020;56:2003054. doi: 10.1183/13993003.03054-2020.
24. Matvyeyeva SL, Shevchenko OS. Thyroid tuberculosis: rare location or rarely diagnosed? Literature review. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;3:78-84. doi: 10.30978/TB-2022-3-78.
25. Radulescu A. Tuberculosis and COVID-19 co-infection — clinical characteristics. *Acta Medica Transilvanica*. 2021;(26):17-9. doi: 10.2478/amtsb-2021-0025.
26. Todoriko LD. The dynamics of incidence of active tuberculosis in children in Bukovina, the impact of the COVID-19 pandemic. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:93-98. doi: 10.30978/TB-2023-1-93.
27. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
28. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
29. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
30. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.

O.B. Pikas, M.A. Semeniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis in Ukraine (Review)

The analysis of professional publications regarding the clinical and epidemiological features of tuberculosis in contemporary conditions was conducted. Literature review indicates that tuberculosis remains a pressing issue in Ukraine, particularly amidst the conditions of military conflict and active hostilities.

The characteristics of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in children and adolescents from areas of drug-resistant tuberculosis infection have been studied. The onset of MDR-TB in children is often acute, while in adolescents, it tends to be insidious. Children and adolescents are particularly susceptible to the development of MDR-TB. Annually, 1.1 million patients under the age of 15 are diagnosed with tuberculosis, with approximately 700 children dying from tuberculosis daily.

The features of detection and course of clinical forms of extrapulmonary tuberculosis and the profile of drug resistance of the pathogen in different age groups were analysed based on literature data. In 2022, more cases of extrapulmonary and disseminated forms of tuberculosis were registered compared to 2019 — 15.6 % and 8.1 %, respectively. Pulmonary tuberculosis was detected in 34.7 % in 2019 and 38.9 % in 2022.

In contemporary conditions, the spread and development of tuberculosis are influenced by HIV infection and coronavirus disease 2019 (COVID-19). HIV infection contributes to a tuberculosis epidemic, affecting the course and outcomes of its treatment. Stigmatisation regarding COVID-19 and fear of quarantine

hindered and delayed patients seeking medical care, limiting their mobility and leading to a decrease in most medical services for the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis.

The situation in Ukraine (prevalence of HIV infection and COVID-19, military actions in the country, population migration, presence of refugees and internally displaced persons) has also contributed to the development and spread of tuberculosis, increasing the incidence and mortality rates from this disease, and progressing its burden. Among refugees, internally displaced persons and the population of territories where these individuals are located, tuberculosis, COVID-19 and HIV infection may concurrently spread.

Keywords: tuberculosis, indicators, tuberculosis mycobacteria, martial law, refugees, HIV infection, COVID-19.

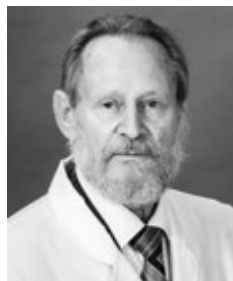
Контактна інформація / Corresponding author

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 04.03.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 12.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Пікас ОБ, Семенюк МА. Клініко-епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:93-98. doi: 10.30978/TB2024-2-93.
- Pikas OB, Semeniuk MA. [Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis in Ukraine (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:93-98. <https://doi.org/10.30978/TB2024-2-93>. Ukrainian.



А.Г. Ярешко, І.П. Кайдашев, Г.А. Лобань,
В.Г. Кравченко, А.К. Вородюхіна
Полтавський державний медичний університет

Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області за 2018—2023 роки

Протягом багатьох років туберкульоз у всьому світі залишається однією з актуальних проблем системи охорони здоров'я. Пандемія COVID-19 і повномасштабне вторгнення російської федерації на територію України спричинили негативні зміни в усіх сферах життя, зокрема в захворюваності на туберкульоз.

Мета роботи — вивчити вплив пандемії COVID-19 та повномасштабної війни на основні епідеміологічні показники з туберкульозу в Полтавській області за період 2018—2023 рр.

Матеріали та методи. Проведено аналіз основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області з офіційних статистичних звітів і аналітичних збірників за 2018—2023 рр. Для порівняння було виділено три періоди: до пандемії COVID-19 (2018—2019), під час пандемії COVID-19 (2020—2021), під час повномасштабної війни (2022—2023 роки).

Результати та обговорення. У періоді до пандемії COVID-19 у Полтавській області, як і в Україні, спостерігалось поступове зниження захворюваності на туберкульоз (у тому числі і частоти рецидивів). У 2019 р. цей показник в області зменшився на 14 % порівняно з 2018 р. (з 59,5 до 52,1 на 100 тис. населення). Із початком пандемії COVID-19 в Україні, як і в Полтавській області, в 1,5 рази зменшилася частота виявлення легеневих і позалегеневи форм туберкульозу. Після повномасштабного вторгнення російської федерації на територію України захворюваність на туберкульоз в Україні почала зростати, майже досягнувши за останніх 2 роки показників допандемічного періоду. У Полтавській області в цей період захворюваність зросла майже на 28 % (з 34,9 на 100 тис. населення в 2021 р. до 48,4 на 100 тис. населення в 2023 р.).

Висновки. На туберкульоз найчастіше хворіють непрацюючі чоловіки працездатного віку. Захворюваність на туберкульоз залишається вищою в сільській місцевості. Протягом аналізованого періоду зареєстрували поступове зниження смертності від туберкульозу як в Україні, так і в Полтавській області. Із 2015 р. в Полтавській області цей показник зменшився майже втричі — з 11,5 на 100 тис. населення до 3,9 у 2023 р.

Ключові слова

Туберкульоз, епідеміологічна ситуація, захворюваність, смертність, Полтавська область.

Протягом багатьох років туберкульоз у всьому світі залишається однією з актуальних проблем системи охорони здоров'я [7, 11, 12]. Випадки захворювання на туберкульоз продовжують реєструвати навіть в економічно благополучних країнах [1, 4, 8]. За даними ВООЗ, у 2022 р. у світі було виявлено 10,6 млн хворих на туберкульоз, 1,3 млн померли від цієї хвороби

[3, 10]. В усьому світі багато зусиль витрачають на боротьбу з туберкульозом і досягнення цільових показників, прийнятих на нараді Генеральної Асамблеї ООН: подолання епідемії цієї хвороби до 2030 р., зниження захворюваності на 90 % (менше 10 випадків на 100 тис. населення) і смертності на 95 % (порівняно з 2015 р.) до 2035 р. [9].

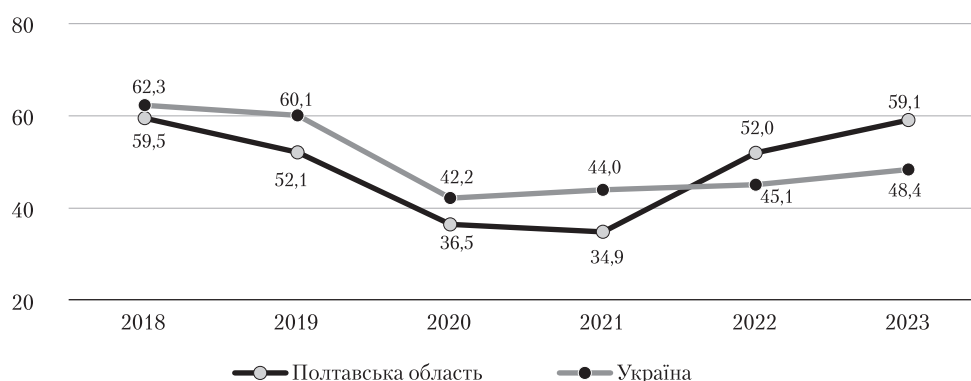


Рис. 1. Захворюваність на активний туберкульоз (включаючи рецидиви) у Полтавській області та Україні в 2018—2023 рр.

Пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) і повномасштабне вторгнення російської федерації на територію України спричинили суттєві негативні зміни в усіх сферах життя населення, зокрема в захворюваності на туберкульоз [5, 6].

Мета роботи — вивчити вплив пандемії COVID-19 та повномасштабної війни на основні епідеміологічні показники з туберкульозу в Полтавській області за період 2018—2023 рр.

Матеріали та методи

Проведено аналіз основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області з офіційних статистичних звітів і аналітичних збірників за 2018—2023 рр. [2]. Для порівняння було виділено три періоди: до пандемії COVID-19 (2018—2019), під час пандемії COVID-19 (2020—2021), під час повномасштабної війни (2022—2023 роки).

Результати та обговорення

У період до пандемії COVID-19 у Полтавській області, як і в Україні, спостерігали поступове зниження захворюваності на туберкульоз (зокрема зменшення частоти рецидивів) (рис. 1). Це супроводжувалося реформуванням протитуберкульозної служби: зменшенням ліжкового фонду стаціонарних відділень із поступовим закриттям їх, збільшенням частки хворих на амбулаторному лікуванні (у Полтавській області з 46 % у 2018 р. до 79 % у 2023 р.) та передачею обов'язків фтизіатра щодо раннього виявлення, діагностики туберкульозу і ведення пацієнтів сімейним лікарям та іншим фахівцям.

Із початком пандемії COVID-19 планові звернення населення по медичну допомогу були повністю або частково призупинені, профілактичні обстеження не проводилися. Це спричинило ще більше зниження захворюваності на тубер-

кульоз. Так, у 2020 р. на Полтавщині виявлено майже в 1,5 разу менше хворих порівняно з 2019 р. (504 та 726 пацієнтів), в Україні — 17 593 та 25 237 відповідно.

Після початку повномасштабного вторгнення російської федерації на територію України захворюваність на туберкульоз в Україні почала зростати. Так, у 2022 р. в області було виявлено 699 нових випадків туберкульозу, включаючи рецидиви, що майже в 1,5 разу більше, ніж у 2021 р. (476 пацієнтів). Таку саму тенденцію спостерігали в 2023 р. Це призвело до того, що Полтавська область за рівнем захворюваності на туберкульоз з 19-го місця в 2021 р. перемістилася на 8-ме місце в 2023 р., значно перевищивши загальноукраїнський показник (59,1 та 48,4 на 100 тис. населення). Пояснити таке зростання захворюваності можна не лише збільшенням частоти виявлення туберкульозу в регіоні, а й збільшенням кількості населення в регіоні за рахунок внутрішньо переміщених осіб, яких прийняла Полтавщина.

Такі самі тенденції із захворюваності на туберкульоз спостерігаються в усіх вікових групах пацієнтів (таблиця), але протягом останніх років у Полтавській області щороку вдвічі зростає захворюваність серед підлітків (2021 р. — 8,5 випадку на 100 тис. населення віком 15—17 років, 2022 р. — 16,3, 2023 р. — 32,6).

Найчастіше на туберкульоз хворіють непрацюючі чоловіки працездатного віку. У 2023 р. на Полтавщині нові випадки туберкульозу виявили у 585 (73,6 %) чоловіків і 210 (26,4 %) жінок, в Україні — у 14 794 (74,5%) і 5 057 (25,5%) відповідно. Половина цих хворих була непрацюючими особами працездатного віку. Сільські мешканці в Полтавській області (у 2023 р. — 68,5 на 100 тис. населення), як і в Україні (58,0 на 100 тис. населення), частіше хворіють на туберкульоз порівняно з міським населенням (53,4 і 44,2 на 100 тис.

Таблиця. Захворюваність на туберкульоз (включаючи рецидиви) залежно від віку в Полтавській області та Україні в 2018—2023 рр.

Рік	Полтавська область						Україна					
	1—14 років		15—17 років		≥ 18 років		1—14 років		15—17 років		≥ 18 років	
	Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення
2018	11	5,5	3	8,8	823	70,2	583	8,9	205	19,0	25 533	73,8
2019	7	3,5	5	14,8	714	61,6	583	9,0	220	20,0	24 434	71,0
2020	5	2,5	5	14,5	494	43,0	377	5,9	163	14,2	17 053	49,9
2021	6	3,1	3	8,5	467	41,2	463	7,4	147	12,5	17 631	51,9
2022	13	6,9	6	16,3	680	60,8	450	7,4	127	10,3	17 933	53,3
2023	10	5,3	12	32,6	773	68,1	639	10,4	196	16,0	19 016	56,0

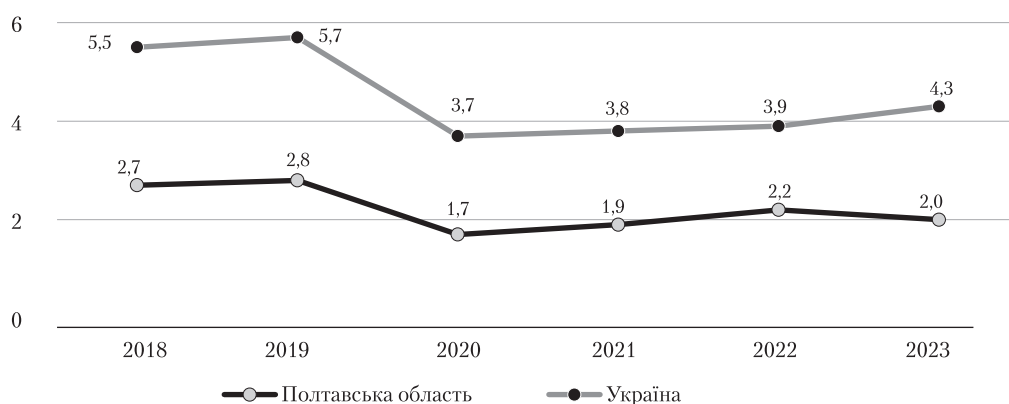


Рис. 2. Захворюваність на позалегеновий туберкульоз (включаючи рецидиви) в Полтавській області та Україні в 2018—2023 рр.

населення відповідно). Ці тенденції протягом останніх років не змінюються.

Туберкульоз — це інфекційна хвороба, яка найчастіше уражає легені, але специфічний патологічний процес може уражати й інші органи.

Із початком пандемії COVID-19 в Україні в 1,5 разу зменшилася частота виявлення не лише легенових, а й позалегенових форм туберкульозу (рис. 2). Протягом наступних років спостерігали незначне збільшення кількості хворих на позалегенові форми туберкульозу як в Україні, так і в Полтавській області, але захворюваність на позалегеновий туберкульоз в Україні в проаналізований період удвічі перевищувала показник Полтавської області (в 2023 р. 1769 випадків (4,3 на 100 тис. населення) і 27 (2,0 на 100 тис. населення) відповідно). Це може свідчити про недостатнє виявлення пацієнтів із позалегеновими формами туберкульозу в Полтавській області.

Більшість позалегенових форм туберкульозу на початкових стадіях хвороби перебігають безсимптомно, що призводить до пізнього звернення таких пацієнтів по медичну допомогу. Симп-

томи, які виникають при позалегенових формах туберкульозу, неспецифічні, що спричиняє звернення пацієнтів не до фтизіатрів, а до інших спеціалістів, які призначають їм неспецифічне лікування, яке виявляється неефективним.

Із позалегенових форм туберкульозу в Полтавській області в 2023 р. найчастіше виявляли туберкульоз органів дихання (10 випадків; 0,7 на 100 тис. населення), туберкульоз кісток і суглобів (10 випадків; 0,7 на 100 тис. населення), туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (5 випадків; 0,4 на 100 тис. населення). В Україні спостерігалась аналогічна тенденція (рис. 3): туберкульоз органів дихання (899 випадків; 2,2 на 100 тис. населення), туберкульоз кісток і суглобів (357 випадків; 0,9 на 100 тис. населення), туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (292 випадки; 0,7 на 100 тис. населення).

Протягом аналізованого періоду зафіксовано поступове зниження смертності від туберкульозу як в Україні, так і в Полтавській області (рис. 4). Із 2015 р. у Полтавській області цей показник зменшився майже втричі — з 11,5 до 3,9 на 100 тис.

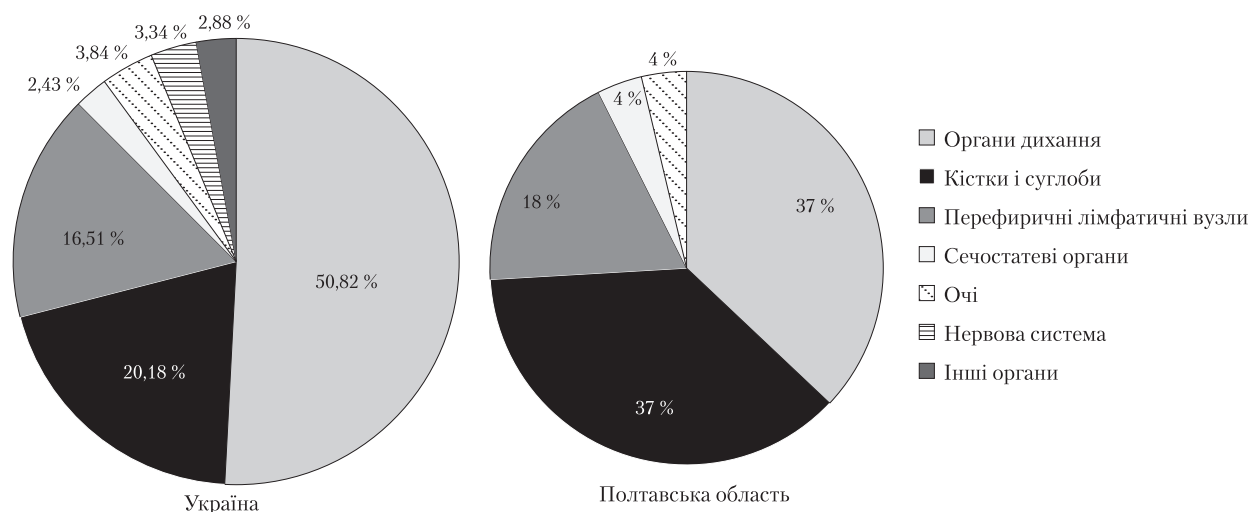


Рис. 3. Частота виявлення різних форм позалегенового туберкульозу в Полтавській області та Україні в 2023 р.

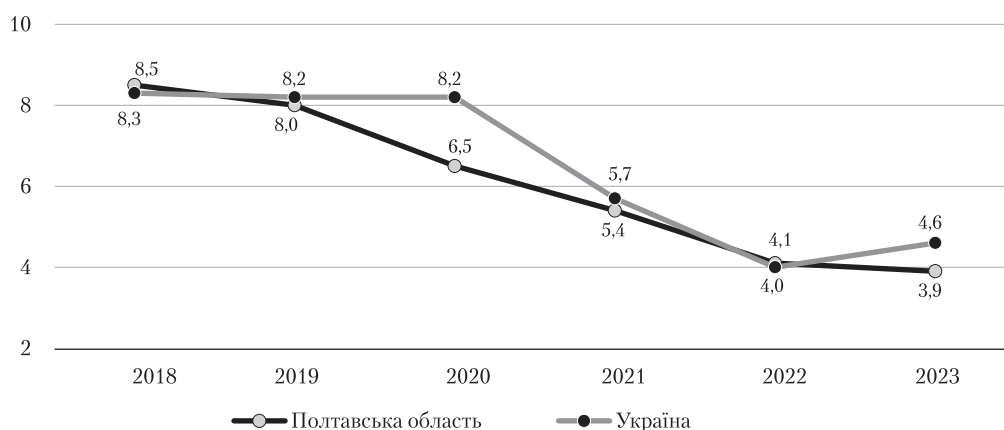


Рис. 4. Смертність від туберкульозу в Полтавській області та Україні в 2018—2023 рр.

населення в 2023 р. Найбільше зниження смертності від туберкульозу на Полтавщині спостерігали в 2020—2022 рр., але саме в цей період зареєстровано суттєве зниження захворюваності на туберкульоз, що може частково пояснити виявлену тенденцію. В Україні смертність від туберкульозу суттєво зменшилася в 2021—2022 рр., але вже в 2023 р. зафіксоване зростання цього показника.

Висновки

У період до пандемії COVID-19 у Полтавській області, як і загалом в Україні, зареєстрували поступове зниження захворюваності на туберкульоз (у тому числі частоти рецидивів). Так, у 2019 р. цей показник в області зменшився на 14 % порівняно з 2018 р. (з 59,5 до 52,1 на 100 тис. населення).

Із початком пандемії COVID-19 в Україні, як і в Полтавській області, в 1,5 разу зменшилася частота виявлення легеневих і позалегенових

форм туберкульозу. У 2021 р. захворюваність на активний туберкульоз (включаючи рецидиви) в Полтавській області зменшилась на 49 % порівняно з 2019 р. (з 52,1 до 34,9 на 100 тис. населення). У цей період в області також зафіксували зменшення на 47 % частоти виявлення хворих на позалегенові форми туберкульозу (з 2,8 до 1,9 на 100 тис. населення).

Після початку повномасштабного вторгнення російської федерації на територію України захворюваність на туберкульоз в Україні почала зростати, майже досягнувши за останніх 2 роки показників допандемічного періоду. У Полтавській області в цей період захворюваність зросла майже на 28 % (з 34,9 на 100 тис. населення в 2021 р. до 48,4 на 100 тис. населення в 2023 р.).

На туберкульоз найчастіше хворіють непрацюючі чоловіки працездатного віку. Захворюваність на туберкульоз залишається вищою у сільській місцевості.

У Полтавській області спостерігається недовиявлення позалегенових форм туберкульозу, оскільки загальноукраїнський показник у 2023 р. (4,3 на 100 тис. населення) перевищував на 115 % обласний (2,0 на 100 тис. населення).

У проаналізований період відзначено поступове зниження смертності від туберкульозу як в Україні, так і в Полтавській області. Із 2015 р. у Полтавській області цей показник зменшився майже втричі — з 11,5 на 100 тис. населення до 3,9 у 2023 р.

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

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн статті — А.Г. Яreshko, І.П. Кайдашев; збір, статистична обробка та аналіз даних — Г.А. Лобань, В.Г. Кравченко, А.К. Вородюхіна; написання і редагування статті — А.Г. Яreshko, І.П. Кайдашев, Г.А. Лобань, В.Г. Кравченко, А.К. Вородюхіна.

Список літератури

1. Валецький ЮМ, Ничипорук ВО, Валецька РО. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1(56):103-8. doi: 10.30978/TB2024-1-103.
2. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Аналітично-статистичні матеріали з туберкульозу. [Інтернет] 2023. [цитовано 29.04.2024]. Доступно на: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
3. Князевич ВМ, Петренко ВІ, Терлеєва ЯС, Нореїко СБ та ін. Особливості надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1(56):103-8. doi: 10.30978/TB2024-1-5.
4. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clinical and Translational Allergy*. 2021;11(4):e12014. doi: 10.1002/ct2.12014.
5. 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. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023;1(27):86-8. doi: 10.5588/ijtld.22.0563.
6. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon*. 2021;7(8):e07863. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07863.
7. Koval T, Syzova L, Pryimenko N, et al. The role of TLR-4 gene in the functioning of the natural human immune system and the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (literature review). *Medicni Perspektivi*. 2022;27(4):43-50. doi: 10.26641/2307-0404.2022.4.271169.
8. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, et al. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *International Journal of COPD*. 2018;13:2569-75. doi: 10.2147/COPD.S164833.
9. WHO. Global tuberculosis report 2023. [Internet] 2023 November 7 [cited 2024 April 29]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>.
10. WHO. Tuberculosis. [Internet] 2024. [cited 2024 April 29]. https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1.
11. Yareshko A, Kulish M. Glucocorticoids as immunostimulators in pathogenetic therapy of tuberculosis. *World of medicine and biology*. 2020;73(3):144-8. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-144-148.
12. Yareshko A, Kulish M. Homeostatic role of glucocorticoids in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Wiad Lek*. 2022; LXXV(9): 2108-11. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-144-148.

A.G. Yareshko, I.P. Kaidashev, G.A. Loban, V.G. Kravchenko, A.K. Vorodyukhina
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Comparative Characterisation of Key Epidemiological Indicators of Tuberculosis in Poltava Region for 2018—2023

For many years, tuberculosis has remained one of the pressing issues in global healthcare systems. The COVID-19 pandemic and full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine have caused negative changes in all spheres of life, including tuberculosis morbidity.

Objective — to study the impact of the COVID-19 pandemic and full-scale war on key epidemiological indicators of tuberculosis in Poltava Region during the period of 2018—2023.

Materials and methods. An analysis of the main epidemiological indicators of tuberculosis in Poltava Region was conducted using official statistical reports and analytical collections for the years 2018—2023. Three periods were distinguished for comparison: pre-COVID-19 pandemic (2018—2019), during the COVID-19 pandemic (2020—2021) and during the full-scale war (2022—2023).

Results and discussion. During the pre-COVID-19 period in Poltava Region, as in Ukraine, there was a gradual decrease in tuberculosis morbidity (including the frequency of relapses). In 2019, this indicator in the region decreased by 14 % compared to 2018 (from 59.5 to 52.1 per 100,000 population). With the onset of the COVID-19 pandemic in Ukraine, as in Poltava Region, the frequency of detection of pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis decreased by 1.5 times. After the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukrainian territory, tuberculosis morbidity in Ukraine began to increase, almost

reaching pre-pandemic levels in the last 2 years. In Poltava Region during this period, morbidity increased by almost 28 % (from 34.9 per 100,000 population in 2021 to 48.4 per 100,000 population in 2023).

Conclusions. Tuberculosis most commonly affects unemployed males of working age. Tuberculosis morbidity remains higher in rural areas. Over the analysed period, there was a gradual decrease in tuberculosis mortality in both Ukraine and Poltava Region. Since 2015, this indicator in Poltava Region has decreased almost threefold – from 11.5 to 3.9 per 100,000 population in 2023.

Keywords: tuberculosis, epidemiological situation, morbidity, mortality, Poltava Region.

Контактна інформація / Corresponding author

Ярешко Анатолій Григорович, д. мед. н., професор, проф. кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією
<https://orcid.org/0000-0002-5790-3329>
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: poltavayar@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 28.02.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 09.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Ярешко АГ, Кайдашев ІП, Лобань ГА, Кравченко ВГ, Вородюхіна АК. Порівняльна характеристика основних епідеміологічних показників із туберкульозу в Полтавській області за 2018–2023 роки. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:99-104. doi: 10.30978/ТВ2024-2-99.
- Yareshko AG, Kaidashev IP, Loban GA, Kravchenko VG, Vorodyukhina AK. [Comparative Characterisation of Key Epidemiological Indicators of Tuberculosis in Poltava Region for 2018–2023]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;2:99-104. <http://doi.org/10.30978/ТВ2024-2-99>. 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, після опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної

колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № 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 розгляд 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.sloynyk.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: vitalpol3@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: vitalpol3@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 diahnostryky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.