



**USAID**  
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

**PATH**  
D::A O◆//□□

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований  
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 3 (54) 2023

External Respiratory Function  
and Life Quality Depending on the Volume  
of Tuberculosis Lung Lesion

Lung Volume Reduction Surgery

Multifocal Tuberculosis  
with Pre-Extensive Drug Resistance

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

ukrainian scientific  
and practical journal

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний  
спеціалізований журнал

№ 3 (54)  
2023

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 ширій 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» // 2023 р.

ukrainian scientific  
and practical journal

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

# ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

## Засновники

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

## Рекомендовано Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 1 від 13.09.2023 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, 45б, оф. 16  
(код ЄДРПОУ 41438677)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 20.09.2023 р.  
Замовлення № 0323ТЛ  
Ум. друк. арк. 13,33  
Формат 60×84/8  
Папір офсет. Друк офсет.  
Наклад — 640 прим.

## Адреса редакції та видавця

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

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: [vitalpol3@gmail.com](mailto:vitalpol3@gmail.com)



Надруковано на безкислотному папері

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Голубовська О.А. (Київ)

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Крижановський Д.Г. (Дніпро)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.  
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Рибак Н.Р. (Rybak N.R.)  
(Род Айленд, США)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Фланіган Т.П.  
(Flanigan Timothy P.)  
(Провіденс, США)

Хоффнер С.  
(Hoffner Sven)  
(Стокгольм, Швеція)

Шевченко О.С. (Харків)

## НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Науковий редактор за тематикою «Фтизіатрія»

Тодоріко Л.Д. ([pulmonology@bsmu.edu.ua](mailto:pulmonology@bsmu.edu.ua))

Науковий редактор за тематикою «ВІЛ-інфекція»

Процюк Р.Г. ([radu-professor@ukr.net](mailto:radu-professor@ukr.net))

Науковий редактор за тематикою «Ппульмонологія»

Норейко С. Б. ([normans@meta.ua](mailto:normans@meta.ua))

Секретар Бондаренко Ярослава ([bondarenko1yaroslava@gmail.com](mailto: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.

© 2023 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
<https://nmuofficial.com>

© 2023 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»,  
[www.vitalpol.com.ua](http://www.vitalpol.com.ua)

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

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

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES**

- 5 External Respiratory Function, Inflammation Markers, and Life Quality Depending on the Volume of Tuberculosis Lung Lesion  
**O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, S.L. Matvyeyeva, I.A. Ovcharenko, O.M. Shvets, O.O. Pohorielova**  
Функція зовнішнього дихання, маркери запалення та якість життя залежно від об'єму туберкульозного ураження легень  
**О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, С.Л. Матвєєва, І.А. Овчаренко, О.М. Швець, О.О. Погорєлова**
- 11 Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction  
**M.M. Ostrovskyy, I.H. Kupnovytska, L.A. Dron, I.P. Fitkovska, N.V. Gubina, M.O. Kulynych-Miskiv, S.M. Kalugina, V.I. Klymenko**  
Особливості впливу хронічного обструктивного захворювання легень на структурно-функціональні параметри серця і судин, можливості їхньої корекції  
**М.М. Островський, І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь, І.П. Фітківська, Н.В. Губіна, М.О. Кулинич-Міськів, С.М. Калугіна, В.І. Клименко**
- 20 Значення біомаркерів NSE, S100 та E-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей  
**I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, L.O. Palatna, I.V. Shpak, O.O. Voronov, V.O. Doroshenko, M.O. Dudnikova**  
The Value of NSE, S100, and E-Selectin Biomarkers for Predicting the Course and Severity of COVID-19 in Children  
**I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, L.O. Palatna, I.V. Shpak, O.O. Voronov, V.O. Doroshenko, M.O. Dudnikova**
- 32 Роль інвазивної діагностики системних захворювань сполучної тканини при ураженні органів дихання  
**M.S. Opanasenko, L.I. Levanda, O.V. Tereshkovich, S.M. Shalagay, B.M. Konik, M.I. Kalenychenko, V.I. Lysenko, O.D. Shestakova, M.Yu. Shamray**  
The Role of Invasive Diagnostics of Systemic Connective Tissue Diseases in Respiratory Inflammation  
**M.S. Opanasenko, L.I. Levanda, O.V. Tereshkovich, S.M. Shalagay, B.M. Konik, M.I. Kalenychenko, V.I. Lysenko, O.D. Shestakova, M.Yu. Shamray**
- 38 Диференційований підхід до лабораторної діагностики алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень  
**Yu.O. Matviienko, O.M. Rekalova, O.R. Panasyukova, V.M. Zhadan, S.G. Yasyr**  
Differentiated Approach to Laboratory Diagnostics of Allergic and Toxic-allergic Reactions to Medications in Patients with Pulmonary Tuberculosis  
**Yu.O. Matviienko, O.M. Rekalova, O.R. Panasyukova, V.M. Zhadan, S.G. Yasyr**
- 44 The Significance of Reconstructive Tracheal and Bronchial Surgery in the Context of Malignant Pulmonary Tumours  
**R.I. Vereshchako, S.V. Zemskov, V.I. Petrenko, P.V. Ivanchov**  
Роль реконструктивної хірургії трахеї та бронхів при злоякісних пухлинах легень  
**Р.І. Верещак, С.В. Земсков, В.І. Петренко, П.В. Іванчов**
- 50 Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients with Central Nervous System Tuberculosis  
**O.V. Stopolynskiy**  
Прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів  
**О.В. Стополянський**

**ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE**

- 54 Multifocal Tuberculosis with Pre-Extensive Drug Resistance (Clinical Case)  
**О.М. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin, R.M. Yasinskyi, A.V. Fedorets, O.A. Svitlytska**  
 Мультифокальний туберкульоз з пре-широкою лікарською стійкістю (клінічний випадок)  
**О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, О.А. Світлицька**
- 60 Lung Volume Reduction Surgery (Clinical Cases)  
**M.S. Opanasenko, B.M. Konik, O.V. Tereshkovych, A.M. Stepaniuk, L.I. Levanda, V.B. Bychkovskiy, S.M. Shalagay, M.I. Kalenyuchenko, V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray, O.D. Shestakova, S.M. Bilokon**  
 Операції зі зменшення об'єму легені (клінічні випадки)  
**М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович, А.М. Степанюк, Л.І. Леванда, В.Б. Бичковський, С.М. Шалагай, М.І. Калениченко, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, О.Д. Шестакова, С.М. Білоконь**

**ОГЛЯДИ / REVIEWS**

- 65 Туберкульоз шкіри: сучасні клініко-епідеміологічні особливості та необхідність мультидисциплінарного підходу для вчасної діагностики і комплексної терапії (огляд літератури)  
**О.Є. Федоренко, В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Т.О. Литинська**  
 Tuberculosis of the Skin: Modern Clinical and Epidemiological Features and the Necessity of a Multidisciplinary Approach for Timely Diagnosis and Comprehensive Therapy (Review)  
**O.E. Fedorenko, V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, T.O. Lytynska**

**ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ / EPIDEMIC SITUATION**

- 79 Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina, the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions  
**L.D. Todoriko, Ya.I. Toderika, I.I. Huska, N.O. Karnas**  
 Динаміка основних показників епідеміології туберкульозу на Буковині, вплив пандемії COVID-19 та умов війни  
**Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.І. Гуска, Н.О. Карнась**
- 86 Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році  
**О.В. Вінницька, Л.А. Климанська, О.А. Голубовська**  
 Comparative Characteristics of the Clinical and Epidemic Situation with Co-Infection of HIV and Tuberculosis in Kyiv in the Pre-Pandemic Period and During the Full-Scale War in 2022  
**O.V. Vinnytska, L.A. Klymanska, O.A. Golubovska**

**ІСТОРИЯ, МИСТЕЦТВО, МЕДИЦИНА / HISTORY, ART, MEDICINE**

- 93 Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis in the First Half of the 19<sup>th</sup> Century: The Case of Frederic Chopin  
**V.I. Berezutskyi, M.S. Berezutska**  
 Діагностика туберкульозу легень у першій половині XIX століття: випадок Фредеріка Шопена  
**В.І. Березуцький, М.С. Березуцька**

**ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS**

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



O.S. Shevchenko<sup>1</sup>, L.D. Todoriko<sup>2</sup>, S.L. Matvyeyeva<sup>1</sup>,  
I.A. Ovcharenko<sup>1</sup>, O.M. Shvets<sup>1</sup>, O.O. Pohorielova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

## External Respiratory Function, Inflammation Markers, and Life Quality Depending on the Volume of Tuberculosis Lung Lesion

Tuberculosis is a common disease in many countries, so understanding of its impact on life quality and respiratory function as well as study of correlations of these parameters with biochemical markers of tuberculosis course and treatment effectiveness is important in evaluating new methods of treatment and prevention.

**Objective** – to investigate the relationships between the function of external respiration, the level of Human-beta-defensin-1, ferritin, interleukin-6, quality of life and the volume of tuberculosis lung lesions.

**Materials and methods.** 100 patients with pulmonary tuberculosis were included in the study. Patients were divided into groups depending on the volume of tuberculous lesions: Group 1 (n = 36) had lesions within one lung, Group 2 (n = 64) had lesions of both lungs. Examination of patients was carried out according to the current standards of providing medical care to tuberculosis patients. In addition, patients underwent determination of ferritin, interleukin-6 (IL-6), and Human-beta-defensin-1 (HBD-1) levels in the blood by ELISA test. Spirography was performed to determine the parameters of the function of external breathing. Interviews were provided using SF-36 questionnaire with the determination of the main indicators of quality of life. Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0.

**Results and discussion.** Comparison of spirometry parameters between groups showed significantly lower respiratory function parameters in patients with bilateral tuberculous lesions compared to patients with unilateral lesions. A decrease in external respiratory function indicators was accompanied by a corresponding significant decrease in the quality of life, which was more pronounced in Group 2. The described changes occurred against the background of a significant increase in the studied biochemical markers in Group 2 compared to Group 1. Thus, the level of HBD-1 in Group 1 was  $(8.11 \pm 1.78)$  pg/ml, in Group 2 it was  $(30.14 \pm 3.89)$  pg/ml ( $p < 0.05$ ). Ferritin level in Group 1 was  $(94.19 \pm 1.18)$  ng/ml, in Group 2 –  $(113.45 \pm 4.77)$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in Group 1 was  $(81.43 \pm 1.14)$  pg/ml, in Group 2 –  $(103.34 \pm 3.46)$  pg/ml ( $p < 0.05$ ). When investigating the correlations between the levels of HBD-1, ferritin, IL-6 and quality of life indicators according to the SF-36 scale, reliable inverse relationships were found between all quality of life parameters and the levels of HBD-1 and ferritin. When investigating the correlations between the levels of HBD-1, ferritin, IL-6 and parameters of the function of external respiration, it was found that HBD-1 demonstrates negative reliable correlations with both volume and speed indicators ( $-0.24...-0.32$ ). IL-6 shows negative relationships only in FVC ( $r_s = -0.42$ ) and FEV1 ( $r_s = -0.41$ ), however, these correlations are stronger compared to HBD-1.

**Conclusions.** An increase in the volume of tuberculous lesions of the lungs leads to a more pronounced violation of the function of external breathing and, as a result, a decrease in the patients life quality. The described changes are accompanied by an increase in the levels of HBD-1, ferritin and IL-6, which makes the studied biomarkers promising predictors of deterioration of external respiratory function and quality of life. HBD-1 and ferritin demonstrated more pronounced correlations with parameters of life quality. The investigated markers have negative correlations with indicators of both restrictive and obstructive ventilation disorders.

### Keywords

Tuberculosis, spirometry, life quality, Human-beta-defensin-1, ferritin, interleukin-6.

Tuberculosis is a common disease in many countries, so understanding its impact on quality of life and respiratory function is important when evaluating new methods of treatment and prevention [4]. Quality of life is a crucial component of health. According to the WHO's definition, health is a state of complete physical, mental, and social well-being, not merely the absence of diseases or physical defects. Furthermore, quality of life remains one of the key aspects for ensuring the effectiveness of anti-tuberculosis treatment, as it directly affects patients treatment adherence [9]. A decrease in the quality of life among patients with tuberculosis can be associated with various factors, including stigmatization, isolation, psychosocial burden, socio-demographic factors (such as age and gender), socio-economic factors (income level, education, housing availability, social support, additional costs for accessing medical care, treatment side effects, direct tuberculosis symptoms, etc.) [7]. Some factors have a double effect on the quality of life. For example, initially exacerbates the impact of stigmatization; however, in the long term, it improves the quality of life and positively influences treatment effectiveness [18]. Perhaps the most important factor that improves the life quality of tuberculosis patients is the achievement of effective treatment, since the successful completion of a course of anti-tuberculosis therapy significantly improves both physical and psychological parameters of life quality; at the same time, a noticeable improvement is observed already in the first 2 months, that is, before the end of the intensive phase of treatment [3].

The function of external breathing plays an important role in ensuring the life quality. In patients with pronounced respiratory insufficiency due to a massive tuberculous lesion, the quality of life decreases sharply and remains decreased for a long time, sometimes for a lifetime [11].

Although tuberculosis is curable, and according to WHO estimates, the effectiveness of treatment of drug-susceptible tuberculosis is 85 % [20], respiratory dysfunction of various degrees of severity is observed in about half of those who have successfully completed treatment [12, 13]. The polymorphism of lung lesions in tuberculosis (cavity formation, fibrosis, infiltrates and their combination) leads to diversity in the manifestations of ventilation disorders [5, 8]. Respiratory dysfunction is caused by direct mycobacterial damage, but worsens due to the immune response of the host organism [13]. Later, respiratory insufficiency can lead to more serious diseases, such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [1].

Considering the fact that the deterioration of the function of external breathing, as well as a decrease

in the quality of life in patients with tuberculosis, occur gradually, but have a protracted course, an urgent question is the establishment of relationships between these parameters and biochemical markers of the tuberculosis course and effectiveness of tuberculosis treatment.

**Objective** – to investigate the relationships between the function of external respiration, the level of Human-beta-defensin-1, ferritin, interleukin-6, quality of life and the volume of tuberculosis lung lesions.

## Materials and methods

100 patients with pulmonary tuberculosis were included in the study. Patients were divided into groups depending on the volume of tuberculous lesions: Group 1 (n = 36) had lesions within one lung, Group 2 (n = 64) had lesions of both lungs.

Examination of patients was carried out according to the current standards of providing medical care to tuberculosis patients. In addition, patients underwent determination of ferritin, interleukin-6 (IL-6), and Human-beta-defensin-1 (HBD-1) levels in the blood by ELISA test on an empty stomach. Spirography was performed to determine the parameters of the function of external breathing.

Interviews were provided using SF-36 questionnaire with the determination of the main indicators of quality of life. Quality of life measures included: PF (physical functioning), RP (role physical functioning), BP (bodily pain), GH (general health), VT (vitality), SF (social functioning), RE (role emotional functioning), MH (mental health).

Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0 software environment using descriptive statistics, Mann–Whitney coefficient and Spearman correlation coefficient ( $r_s$ ).

## Results

Comparison of spirometry parameters between groups showed significantly lower respiratory function parameters in patients with bilateral tuberculous lesions compared to patients with unilateral lesions as expected, as shown in Table 1.

A decrease in external respiratory function indicators was accompanied by a corresponding significant decrease in the quality of life, which was more pronounced in Group 2 (Table 2).

The described changes occurred against the background of a significant increase in the studied biochemical markers in Group 2 compared to Group 1. Thus, the level of HBD-1 in Group 1 was ( $8.11 \pm 1.78$ ) pg/ml, in Group 2 it was ( $30.14 \pm 3.89$ ) pg/ml ( $p < 0.05$ ). Ferritin level in Group 1 was ( $94.19 \pm 1.18$ ) ng/ml, in Group 2 – ( $113.45 \pm 4.77$ ) ng/ml ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in Group 1 was

(1.43 ± 1.14) pg/ml, in Group 2 — (103.34 ± 3.46) pg/ml ( $p < 0.05$ ).

When investigating the correlations between the levels of HBD-1, ferritin, IL-6 and quality of life indicators according to the SF-36 scale, reliable inverse relationships were found between all quality of life parameters and the levels of HBD-1 and ferritin. More pronounced connections were found with physical functioning ( $r_s = -0.43$  for HBD-1 and  $r_s = -0.42$  for ferritin), social functioning ( $r_s = -0.41$  for HBD-1 and  $r_s = -0.43$  for ferritin), role-emotional functioning ( $r_s = -0.41$  for HBD-1 and  $r_s = -0.35$  for ferritin) and patients overall assessment of their health ( $r_s = -0.43$  for HBD-1 and  $r_s = -0.38$  for ferritin). The relationship with the level of bodily pain was the lowest ( $r_s = -0.23$  for HBD-1 and  $r_s = -0.26$  for ferritin). At the same time, IL-6 showed only weak negative correlations with the level of general health ( $r_s = -0.26$ ) and mental health ( $r_s = -0.28$ ). The obtained data are presented in Table 3.

When investigating the correlations between the levels of HBD-1, ferritin, IL-6 and parameters of the function of external respiration, it was found that HBD-1 demonstrates negative reliable correlations with both volume and speed indicators (from  $-0.24$  to  $-0.32$ ). IL-6 shows negative relationships only in forced vital capacity ( $r_s = -0.42$ ) and forced expiratory volume in 1 sec ( $r_s = -0.41$ ), however, these correlations are stronger compared to HBD-1. That is, an increase in the levels of HBD-1 and IL-6 is associated with the occurrence of both obstructive and restrictive disorders of the function of external respiration. On the other hand, ferritin did not demonstrate reliable correlations with external respiratory function indicators. The obtained results are presented in Table 4.

**Table 1. Comparison of spirometry parameters between groups depending on the volume of tuberculosis lung lesions**

Spirometric parameter	Group 1	Group 2
IRV, l	1.79 ± 0.18	1.35 ± 0.09
FVC, l	3.76 ± 0.23	3.08 ± 0.17
FEV <sub>1</sub> , l	3.27 ± 0.23	2.62 ± 0.14
PEF, l/sec	5.74 ± 0.49	4.48 ± 0.28
FEF <sub>25</sub> , l/sec	5.34 ± 0.49	4.04 ± 0.29
FEF <sub>50</sub> , l/sec	4.34 ± 0.39	3.43 ± 0.26

Note. IRV — inspiratory reserve volume; FVC — forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 sec; PEF — peak expiratory flow; FEF<sub>25</sub> — forced expiratory flow 25 %; FEF<sub>50</sub> — forced expiratory flow 50 %;  $p < 0.05$ .

**Table 2. Comparison of quality of life parameters between groups depending on the volume of tuberculous lung lesions, point**

Parameters of life quality	Group 1	Group 2
PF	63.06 ± 2.78	44.52 ± 3.19
RP	31.25 ± 5.67	18.25 ± 3.68
GH	22.39 ± 2.32	12.87 ± 1.78
VT	20.28 ± 2.51	11.98 ± 1.86
SF	55.76 ± 2.66	39.88 ± 3.00
MH	40.39 ± 1.89	30.00 ± 1.58

Note.  $p < 0.05$ .

## Discussion

Today, the efforts of the anti-tuberculosis treatment are focused to a greater extent on the implementation of etiotropic therapy and to a lesser extent on the elimination of the symptoms of tuberculosis in order to overcome the epidemic and economic problems caused by the disease. Instead, little attention is paid to the psychosocial aspects of the

**Table 3. Correlations between the levels of HBD-1, ferritin, IL-6 and parameters of life quality according to the SF-36 scale**

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
HBD-1	-0.43	-0.38	-0.23	-0.43	-0.32	-0.41	-0.40	-0.30
Ferritin	-0.42	-0.35	-0.26	-0.38	-0.36	-0.43	-0.35	-0.30
IL-6	—	—	—	-0.26	—	—	—	-0.28

Note.  $p < 0.05$ .

**Table 4. Correlations between the levels of HBD-1, IL-6 and parameters of external respiratory function**

	VC	IRV	FVC	FEV <sub>1</sub>	PEF	FEF <sub>25</sub>	FEF <sub>50</sub>	FEF <sub>75</sub>
β-defensin-1	-0.31	-0.30	-0.32	-0.32	-0.25	-0.25	-0.27	-0.26
IL-6	—	—	-0.42	-0.41	—	—	—	—

Note. IRV — inspiratory reserve volume; FVC — forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 sec; PEF<sub>25</sub> — peak expiratory flow; FEF<sub>25</sub> — forced expiratory flow 25 %; FEF<sub>50</sub> — forced expiratory flow 50 %; FEF<sub>75</sub> — forced expiratory flow 75 %;  $p < 0.05$ .



disease, the issues patients life quality, which, nevertheless, are closely related to the functional capabilities of a person in the long term [6]. This issue is gaining special relevance with the spread of resistant forms of tuberculosis, as their treatment is often longer, associated with a greater number of side effects and unwanted phenomena, as well as with a lower patients quality of life [16, 19].

In the course of the study, it was found that an increase in the volume of tuberculosis lesions of the lung tissue leads to a deterioration of the function of external breathing according to the mixed type and, as a result, to a decrease in the life quality, which is especially reflected in the parameters of physical and social functioning, general health and vital activity. These disorders are accompanied by an increase in the levels of HBD-1, ferritin, and IL-6, which allows us to consider these biomarkers not only as predictors of the effectiveness of tuberculosis treatment [16], but also as prognostic markers of impaired external respiration and decrease in the quality of life of patients.

Biochemical markers of the course of tuberculosis [16] are most closely related to functional parameters of quality of life, namely physical, role, and emotional functioning. Also, a sensitive parameter of life quality, which decreases with an increase in pro-inflammatory markers, is the patient's own assessment of his state of health. HBD-1 and ferritin demonstrated more pronounced correlations with quality of life, while for IL-6 only trends toward correlation were found, which had low reliability, suggesting a lower specificity of this marker.

The obtained data are consistent with the study by M. Bauer et al., in which it was found that the functional indicators of life quality are primarily and most affected, and even a month after the start of effective anti-tuberculosis therapy, when the severity of tuberculosis symptoms decreases, and self-assessment of the state of health improves, functional indicators of the quality of life remain significantly decreased [2].

One of the key aspects of improving the quality of life of tuberculosis patients is the restoration of respiratory function. The study of A.F.S. Amaral et al. [1] showed that respiratory rehabilitation programs aimed at restoring ventilation function during and after tuberculosis had a positive effect on patients quality of life.

Violation of the ventilation function in patients with tuberculosis is a consequence of the interaction between direct damage to the lower respiratory tract by *Mycobacterium tuberculosis* and the immune response of the host [13]. These processes lead to a decrease in the elasticity of the airways, their destruction, destruction of the muscular compo-

nents of the walls of the bronchi, damage to the lung parenchyma and vascular network, and ultimately to damage to both ventilation and perfusion in the respiratory system [17]. Factors such as drug resistance of the causative agent, repeated episodes of the disease and late diagnosis of tuberculosis, as well as the presence of bad habits, in particular smoking, increase the severity of respiratory disorders [6, 12].

We obtained results that indicate that the studied markers have negative correlations with both restrictive and obstructive ventilation disorders. Correlations with FVC and FEV<sub>1</sub> were most reflected, i. e. the higher the levels of HBD-1 and IL-6, the lower the forced vital capacity of the lungs and bronchial patency. It should be noted that HBD-1 showed correlations with other indicators of respiratory function, which makes it a more sensitive marker, while ferritin showed no reliable correlations with spirometry parameters at all. Stronger correlations between the level of IL-6 and parameters of FVC and FEV<sub>1</sub> (compared to HBD-1) can be explained by the fact that IL-6 is the first (along with IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-12) to be produced by immune cells in response to direct contact with *M. tuberculosis*, therefore, this marker begins to work first and is the most sensitive, and its excessive production in the future leads to increased fibrosis and the formation of severe residual changes [10].

Although an effective immune response is the key to successful eradication of the TB pathogen, a violent inflammatory response in the granuloma with excessive production of cytokines, including HBD-1, interleukins, and TNF- $\alpha$ , induces excessive production of enzymes, particularly matrix metalloproteinases, that contribute to the destruction of lung tissue and deterioration of respiratory function [15]. This fact explains the relationship between the high level of the studied markers of the course of tuberculosis and low indicators of respiratory function.

Several years after the end of antituberculosis treatment, disorders of respiratory function in the future can lead to the formation of chronic respiratory diseases with chronic shortness of breath and cough, therefore, early prediction of respiratory function disorders with the aim of timely respiratory rehabilitation against the background of effective antituberculosis therapy will prevent the development of these delayed complications and improve the quality of life and functionality of patients in the future [14].

## Conclusions

Enlargement of the volume of tuberculous lesions of the lungs leads to a more pronounced violation of the function of external breathing and, as a result, a decrease in the patients life quality. The described

changes are accompanied by an increase in the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin, and interleukin-6, which makes the investigated biomarkers promising predictors of deterioration of external respiratory function and quality of life. Human-beta-defensin-1 and ferritin demonstrated more pronounced correlations with parameters of life quality. Biochemical markers of the course of tuberculosis are most closely related to functional

parameters of quality of life, namely physical, role, and emotional functioning. The studied markers have negative correlations with indicators of restrictive and obstructive ventilation disorders. Higher levels of Human-beta-defensin-1 and interleukin-6 are accompanied by lower forced vital capacity of the lungs and bronchial patency. Ferritin did not reveal any reliable correlations with spirometry parameters.

#### No conflict of interests.

**Participation of authors:** conception and design of the study – O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko; materials collection – I.A. Ovcharenko; data processing – O.M. Shvets; writing the text – O.O. Pohorielova; text editing – S.L. Matvyeyeva.

## References

1. Amaral AFS, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, BOLD Collaborative Research Group. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1104-12. doi: 10.1183/13993003.02325-2014.
2. Bauer M, Ahmed S, Benedetti A, et al. Health-related quality of life and tuberculosis: a longitudinal cohort study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13:65. doi: 10.1186/s12955-015-0250-4.
3. Bauer M, Leavens A, Schwartzman K. A systematic review and meta-analysis of the impact of tuberculosis on health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 2013;22(8):2213-35. doi: 10.1007/s11136-012-0329-x.
4. Brown J, Capocci S, Smith C, Morris S, Abubakar I, Lipman M. Health status and quality of life in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:68-75. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.045.
5. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015;32:138-46. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
6. Datta S, Gilman RH, Montoya R, et al. Quality of life, tuberculosis and treatment outcome; a case-control and nested cohort study. *Eur Resp J*. 2020;56(2):19900495. doi: 10.1183/13993003.00495-2019.
7. Dias AA, de Oliveira DM, Turato ER, de Figueiredo RM. Life experiences of patients who have completed tuberculosis treatment: a qualitative investigation in southeast Brazil. *BMC Public Health*. 2013;13:595. doi: 10.1186/1471-2458-13-595.
8. Hunter RL. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. *Tuberculosis*. 2011;91(6):497-509. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.007.
9. Kastien-Hilka T, Abulfathi A, Rosenkranz B, Bennett B, Schwenkglens M, Sinanovic E. Health-related quality of life and its association with medication adherence in active pulmonary tuberculosis – a systematic review of global literature with focus on South Africa. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14:42. doi: 10.1186/s12955-016-0442-6.
10. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annual Review of Immunology*. 2013;31:475-527. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939.
11. Pasipanodya JG, Thaddeus LM, Vecino M, et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2007;132(5):1591-8. doi: 10.1378/chest.07-0755.
12. Ralph AP, Kenangalem E, Waramori G, et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognized phenomena. *PLoS One*. 2013;8(11):e80302. doi: 10.1371/journal.pone.0080302.
13. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Resp Rev*. 2018;27(147):170077. doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
14. Rekha VVB, Ramachandran R, Rao KVK, et al. Assessment of long-term status of sputum positive pulmonary TB patients successfully treated with short course chemotherapy. *Indian J Tuberc*. 2009;56(3):132-40.
15. Shevchenko OS, Todoriko LD, Matvieieva SL, Ovcharenko IA, Pohorielova OO, Shvets OM. Study of MMP-9, TIMP-1 levels and their ratio during treatment in patients with pulmonary tuberculosis with different susceptibility of the pathogen. *Bulletin of the South Kazakhstan Medical Academy*. 2022;(4):14-20.
16. 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. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection (Ukraine)*. 2023;(2):43-50. doi: 10.30978/TB-2023-2-7.
17. Stek C, Allwood B, Walker NF, Wilkinson RJ, Lynen L, Meintjes G. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2603. doi: 10.3389/fmicb.2018.02603.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
19. World Health Organization (WHO) 2017 [www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/) Treatment of Tuberculosis: Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care.
20. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva, WHO, 2022.

О.С. Шевченко<sup>1</sup>, Л.Д. Тодоріко<sup>2</sup>, С.Л. Матвєєва<sup>1</sup>, І.А. Овчаренко<sup>1</sup>, О.М. Швець<sup>1</sup>, О.О. Погорелова<sup>1</sup><sup>1</sup>Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Функція зовнішнього дихання, маркери запалення та якість життя залежно від об'єму туберкульозного ураження легень

Туберкульоз — поширена хвороба у багатьох країнах, тому розуміння його впливу на якість життя та функцію дихання, а також зв'язок цих показників з біохімічними маркерами перебігу й ефективності лікування туберкульозу має важливе значення для оцінки нових методів лікування та профілактики.

**Мета роботи** — дослідити зв'язок між функцією зовнішнього дихання, рівнем β-дефензину-1, феритину, інтерлейкіну-6, якістю життя та об'ємом туберкульозного ураження легень.

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 100 пацієнтів із туберкульозом легень. Пацієнтів розподілили на дві групи відповідно до об'єму туберкульозного ураження: група 1 (n = 36) — ураження в межах однієї легені, група 2 (n = 64) — ураження обох легень. Обстеження пацієнтів проводили згідно зі стандартами надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. Додатково методом імуноферментного аналізу визначали рівень феритину, інтерлейкіну (ІЛ)-6 та β-дефензину-1 у крові натще, проводили спірографію для визначення показників функції зовнішнього дихання, а також анкетування за опитувальником SF-36 із визначенням основних показників якості життя на початку лікування та через 60 днів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного середовища Statistica 8.0.

**Результати та обговорення.** Порівняння спірометричних показників між групами очікувано показало статистично значущо нижчі параметри функції зовнішнього дихання у пацієнтів з двобічним туберкульозним ураженням порівняно із пацієнтами з однібічним ураженням. Зниження показників функції зовнішнього дихання супроводжувалося відповідним зниженням якості життя, більш вираженим у групі 2. Зміни відбувалися на тлі статистично значущого підвищення досліджуваних біохімічних маркерів у групі 2 порівняно з групою 1: рівень β-дефензину-1 у групі 1 становив у середньому ( $8,11 \pm 1,78$ ) пг/мл, у групі 2 — ( $30,14 \pm 3,89$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), феритину — відповідно ( $94,19 \pm 1,18$ ) і ( $113,45 \pm 4,77$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 — ( $81,43 \pm 1,14$ ) та ( $103,34 \pm 3,46$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ). При дослідженні кореляційних зв'язків між рівнями β-дефензину-1, феритину, ІЛ-6 та показниками якості життя за опитувальником SF-36 встановлено статистично значущі обернено пропорційні зв'язки між усіма показниками якості життя і рівнями β-дефензину-1 та феритину. Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями β-дефензину-1, феритину, ІЛ-6 та показниками функції зовнішнього дихання виявило, що β-дефензин-1 має статистично значущі обернено пропорційні зв'язки як з об'ємними, так і зі швидкісними показниками ( $-0,24... -0,32$ ), ІЛ-6 — лише із форсованою життєвою ємністю легень ( $r_s = -0,42$ ) та об'ємом форсованого видиху за першу секунду ( $r_s = -0,41$ ), але ці кореляційні зв'язки є сильнішими порівняно з β-дефензином-1.

**Висновки.** Збільшення об'єму туберкульозного ураження легень призводить до виразнішого порушення функції зовнішнього дихання і, як наслідок, — до зниження якості життя пацієнтів. Ці зміни супроводжуються підвищенням рівня β-дефензину-1, феритину та ІЛ-6, тому зазначені біомаркери є перспективними предикторами погіршення функції зовнішнього дихання та якості життя. Сильніші кореляції з показниками якості життя продемонстрували β-дефензин-1 та феритин. Досліджувані маркери мають обернено пропорційні зв'язки із показниками як рестриктивних, так і обструктивних вентиляційних порушень.

**Ключові слова:** туберкульоз, спірометрія, якість життя, β-дефензин-1, феритин, інтерлейкін-6.

### Контактна інформація:

Погорелова Ольга Олександрівна. д. філ., асист. кафедри фтизіатрії та пульмонології

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

61062, Харків, просп. Науки, 4. E-mail: oo.pohorielova@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 05.06.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 18.08.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- 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/ТБ-2023-3-5.
- 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. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:5-10. <http://doi.org/10.30978/ТБ-2023-3-5>.



M.M. Ostrovskyy, I.H. Kupnovytska, L.A. Dron,  
I.P. Fitkovska, N.V. Gubina, M.O. Kulynych-Miskiv,  
S.M. Kalugina, V.I. Klymenko

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

## Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction

The presence of concomitant cardiac pathology exacerbates the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and worsens the prognosis for both conditions.

**Objective** – to improving the efficiency of diagnostics and treatment in patients with arterial hypertension and COPD, adding L-arginine to the complex therapy.

**Materials and methods.** A clinical examination was performed on a total of 140 patients, consisting of 82 individuals with arterial hypertension complicated by chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and 58 patients with isolated hypertension. Each group was further subdivided into subgroups based on their treatment regimen, which included basic therapy alone, basic therapy along with co-existing pulmonary disease management, and a subgroup receiving basic therapy combined with L-arginine supplementation.

**Results and discussion.** The course of the diseases was more severe in patients with combined pathology. An acute drug test with arginine showed a decrease in blood pressure in both the small and large circles of circulation along with changes in endothelial function. Three months after the complex treatment with L-arginine resulted in the decrease of pressure in the small circle of circulation, had an effect on the structural and functional changes of both ventricles, diminished manifestations of diastolic dysfunction of the heart, increasing the physical activity and endothelium-dependent vasodilation, reduced the activity of anti-inflammatory cytokines in patients with hypertension and COPD. The inclusion of L-arginine as a functional corrector of endothelial function to the basic therapy of patients with arterial hypertension and COPD contributes to the improvement of the clinical condition of patients, normalizes blood pressure and its daily profile patients after 3 months of treatment, thereby enhancing their quality of life.

**Conclusions.** L-arginine, as a pathogenically selected donator of nitric oxide, along with basic therapy of essential hypertension and COPD improved the state of the heart and vessels and should be used for treatment both diseases.

### Keywords

Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, arginine, pharmacotherapy, endothelial dysfunction.

In the 21<sup>st</sup> century, the number of patients with combined cardiovascular and respiratory system pathologies has progressively increased [9]. The association of arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an example of a complex disease synergy, in which these conditions are not only interconnected but also capable of com-

licating each other. They often manifest at the same age, share several similar pathophysiological mechanisms, and their frequency and socio-economic significance are on the rise with common risk factors.

According to data of the World Health Organization (WHO), in 2018, 2.0 million adults, or 1.6 % of those ages 18 or older, had COPD. In 2020,

12.5 million people, or 5.0 % of adults, reported a diagnosis of COPD [1, 7]. Furthermore, the key factor that determinates the urgency of COPD issue is its high treatment costs for both the health care system and society as a whole. Statistics from the Global Initiative (GOLD, 2020–2023) indicate that the annual direct costs of COPD in the EU reach 38.6 billion euros [20, 33].

The endothelial layer of a blood vessel plays a pivotal role in the regulating of vascular tone, as well as controlling blood fluidity and flow. Endothelial function is crucial for maintaining homeostasis as it controls the fine balance between both vasoconstrictive and vasodilatory stimuli, particularly in the presence of NO [22, 25]. The combination of COPD and AH is common, as AH is, the most common non-communicable disease [7, 9]. According to statistics, the incidence of COPD among Ukrainians is at the level of seven percent, that is, it covers approximately three million people, the prevalence of COPD among patients with comorbid cardiovascular pathology over the age of 60 varies in different countries from 7.8 to 19.7 % [1]. COPD not only aggravates the course of cardiac pathology, but also requires making certain corrections in the treatment process [30]. WHO attributes COPD, as well as AH, to diseases of considerable social importance due to their widespread distribution in both developed and developing countries [7].

According to the concepts of Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease, GOLD [7], COPD is a disease with significant extrapulmonary manifestation such as AH, metabolic syndrome, obesity, etc. They significantly complicate not only the course of the disease, but also lead to a deterioration in the quality of patient's life. COPD becomes not only a pulmonary problem, but also a cardiac due to the frequent progressing of cardiovascular comorbid pathology in this category of patients [11]. The comorbidity of COPD and AH remains the most important, their combination ranges from 4 to 27.7 %, in the older age groups up to 62 %, it is increasing with age [39]. Recently, in the pathogenesis of pulmonary hypertension (PH) of bronchial pulmonary genesis, AH, much attention is paid to studying endothelial dysfunction as a pathogenetic link of these diseases [12, 13].

**Objective** – to improving the efficiency of diagnostics and treatment in patients with AH and COPD by adding L-arginine to the complex therapy.

## Materials and methods

### Study Design

This prospective clinical study was conducted in the Ivano-Frankivsk Regional Phthisio-Pulmo-

nology Centre. The patients were enrolled between April and September 2022.

### Study Population

The study was based on 140 patients with AH: the main group including 82 patients with COPD-associated arterial hypertension (AH) in the remission phase and with a III degree of bronchial obstruction. The control group comprised 58 patients with stage II first-degree/second-degree isolated AH. The average age was  $59.5 \pm 1.2$ . Among the patients with AH, 57 % were women, while among the AH with COPD patients, 65 % were men. The comparison group included apparently healthy individuals of the same gender and similar age. The number of smokers in the AH with COPD group was 82.9 %, while in the AH group, it was 40 %. The duration of AH was ( $5.3 \pm 1.12$ ) years, and for COPD, it was ( $10.2 \pm 2.31$ ) years. The frequency of COPD exacerbations was ( $2.5 \pm 0.49$ ) times per year. Among patients in the AH with COPD group (Group E, high risk, more symptoms), there were 82 patients. Clinical signs of heart failure (HF) were found in 75.6 % (62 individuals), while others had stage I HF with reported pulmonary insufficiency in 34.1 %.

Both groups were divided into subgroups according to the treatment. Subgroup A of the main group included patients receiving basic therapy in AH with COPD ( $n = 40$ ); subgroup B of the main group – patients receiving basic therapy for AH with COPD with the addition of L-arginine ( $n = 42$ ). The control group consisted of 58 patients receiving basic therapy for AH. Patients with COPD and AH were included in the study for comparison purposes, considering the goal of evaluating the effectiveness of L-arginine therapy.

All examinations were conducted before treatment, two weeks after treatment, and three months after treatment. Inclusion criteria: Stage II AH, Grade 2–3 heart failure (HF) with preserved ejection function (EF) (NYHA functional class I–III, 1994), COPD Stage III bronchial obstruction, Group E in the remission phase, with a duration of no more than 6 months, and pulmonary hypertension of Grade II (PH). Post-bronchodilatory increase in forced expiratory volume in the 1st second (FEV1) was less than 12 % compared to the initial value.

### Diagnostic Statements

Traditional clinical examination methods were used: complaints, anamnestic data, physical examination, electrocardiography (ECG) and Echo-CG, daily monitoring of blood pressure (DMBP). Left ventricular hypertrophy by ECG was evaluated

using Sokolov—Lyon and Levis methods [2]. 24-hour DMBP was performed with AVRМ-04 apparatus of Meditech (Hungary). Cardiac hemodynamics was studied using the Echo-CG method on Carias-Plus 1,057 (Italia) using a 2.5-MHz sensor. The vasomotor function of the endothelium and the vascular reactivity of the peripheral vessels was determined on an ultrasonic device Cranzbiller Loci-Q 500 (Germany) using a 7.5 MHz linear sensor. Endothelial dysfunction (ED) was determined on the basis of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery (BA), according to the method described by D. Celemajer and co-authors [14]. All patients were tested for the presence of coronavirus disease using polymerase chain reaction (ELISA test). The results were negative.

External respiratory function was evaluated by computer spiograph (Hellige EK 512E) and flow-volume curve analysis. Reversibility of bronchial obstruction was evaluated using a pharmacological test with salbutamol in a dose of 400 µg with measurement of bronchodilation response after 15 min.

The content of endothelin-1, atrial natriuretic peptide (ANP), IL-6 and TNF-α in blood plasma were determined by solid phase enzyme immunoassay using Biomedica reagent kits (Austria).

#### Patient Management

AH was diagnosed and treated according to 2013 Clinical Practice Guidelines for the Management of AH of the ESH and the ESC, COPD was managed in accordance with the guidelines of the International Congress on the «Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease» [20].

Basic therapy in patients with AH: perindopril, amlodipine, torasemide, nebivolol, rosuvastatin and acetylsalicylic acid. Patients with AH and COPD were treated with – LAMA (tiotropium bromide), LAMA/LABA (tiotropium bromide/olodaterol) – group E according to the current protocols. Subgroup A of main group included patients receiving basic therapy in AH with COPD (n = 40); subgroup B of main group – patients receiving basic therapy in AH with COPD with adding L-arginine (n = 42).

L-arginine hydrochloride 4.2 % solution (100 ml) was administered intravenously with 100 ml within 10 days, 10 drops per minute for the first 15 minutes, then the injection rate was increased to 30 drops per minute (*Tivortin-aspartat*, URIA-FARM) for 10 days and continued its administration in oral dosage form – L-arginine aspartate (*Tivortin-aspartat*, URIA-FARM) (1-dimensional spoon 5 times a day) for 3 months.

#### Statistical Analysis

All statistical processing of the study was performed using the built-in license packages for data analysis and descriptive statistics in Microsoft Excel 2007 and Statistica 10. Quantitative data obtained in the study were first checked for the type of their distribution using Kolmogorov—Smirnov & Lilliefors test for normality and Shapiro—Wilk's W-test. Since they all conformed to the law of normal distribution, arithmetic mean (M) and the mean square deviation (σ) were chosen. That's why, the parametric paired Student's t-test was used to test the null hypothesis regarding the reliability of the data difference in the two comparison groups. The Odds ratio (OR) and the Spearman's rank correlation analysis were used. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

#### Results

It was found that in patients with AH and COPD, the clinical course of AH was more severe. The levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were significantly higher – the SBP on average was 19.7 % higher than in the control group (p < 0.05), the average day-time – 18 % (p < 0.001), and the average night-time, when as a rule there were shortness of breath paroxysms, elevations of blood pressure (BP) in the pulmonary circulation – 39.3 % higher than in patients of the control group (p < 0.001). DBP in patients with COPD exceeded blood pressure levels in the comparison group – average day-time – by 13.4 %, and average night-time, – by 17.1 % (all p < 0.05).

We observed changes in the daily profile of BP for «Non-dipper» in 64.5 % and «Night-peaker» in 21 %, while in patients with essential AH profile «Dipper» dominated in 58.7 % and «Non-dipper» in 29.3 % of patients.

The value of the mean systolic pressure in the small circle of circulation in patients with AH without COPD corresponded to normal values – 25 [16.8–31.3] mm Hg and in patients with AH, combined with COPD, – the 1<sup>st</sup> degree of pulmonary hypertension according to the classification of Amosov (1971) – 48 [41.6–54.5] mm Hg, that was 92 % higher than the level of the comparison group (p < 0.001). The patients had shortness of breath, cyanosis and FEV<sub>1</sub> per second, which according to spiographs in patients with combined pathology was (27.6 ± 8.5) % compared with indicators in patients without COPD – (69.1 ± 4.32) % (p < 0.01).

In contrast to patients with AH, who had deviation of the electric axis of the heart to the left and the Sokolov—Lyon index RV5 > 26 mm in 100 % of cases, the Lewis index RI + SIII > 25 mm in 96.5 %, in patients of the main group, these rates were only

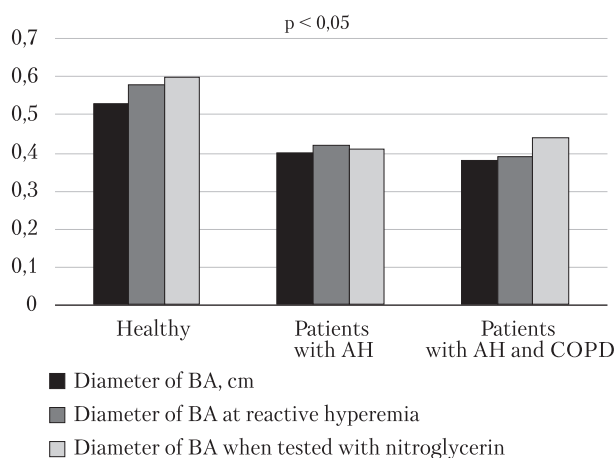


Figure. Endothelial function status in patients with AH and COPD

54.8 and 18.3 %, respectively, and the presence of P pulmonale in 61 % and the Lewis index (RI + SIII > 25 mm) in 58.5 % of patients. In patients with AH and COPD, unlike patients with AH, ECG clearly showed signs of hypertrophy of both ventricles and right atrium, that is a predictor of cardiovascular complications, cardiac arrhythmias, and overall mortality [3]. End-diastolic diameter of the left ventricle (LV) was 12 % higher, the end-systolic volume 13.8 % higher ( $p < 0.001$ ). The diameter of the left atrial cavity in patients with COPD and AH was 43.5 [42.6–44.3] mm, which is 13 % larger than in the control group ( $p < 0.05$ ). Also patients of this group, had increased early transmitral diastolic flow velocity (E) by 10.0 % ( $p < 0.05$ ) and a decrease in late (atrial) transmitral diastolic flow velocity (A) by 4.3 % ( $p < 0.05$ ). Thus, E/A was reduced by 7 % relatively to control ( $p < 0.05$ ). In patients of main group, an increase in the size of the right ventricle (RV), the thickness of the wall of which was 46.0

[45.8–46.2] mm, and the transverse size of the right atrium – 36.0 [35.6–36.3] mm, were significantly higher than in the comparison group ( $p < 0.05$ ) and, together with the clinical signs indicating RV systolic insufficiency, attached to the LV compensatory changes and its diastolic dysfunction.

If the dominant type of LV remodeling in patients with AH was concentric hypertrophy of the LV (in 69 %), then patients with AH and COPD had concentric remodeling (in 70.7 % of cases), and concentric hypertrophy was observed only in 18.3 % of patients and twice as much in patients with eccentric hypertrophy (11 %).

Vascular movement of the endothelium during the Zellermeier–Sorenson test with reactive hyperemia showed a decrease in the diameter of the BA in ultrasound imaging in patients of both groups with AH and in patients with AH and COPD compared with healthy people (Figure). Accordingly, it was 0.39 [0.33–0.45] cm, 0.37 [0.31–0.43] cm and in the group of healthy individuals < 0.53 [0.43–0.62] cm, which was significantly higher than in patients of both groups ( $p < 0.05$ ), and indicated ED in patients in both study groups. In response to sublingual nitroglycerin intake, the meaning of diameters of the BA in patients of both groups and healthy patients increased, respectively, by 5, 19, and 13 % ( $p < 0.05$ ).

The cytokine system, a participant in inflammatory processes, has been found to be most active in patients with combined pathology, even in the absence of a COPD exacerbation phase (Table). The concentration of IL-6 in plasma was 5.8 times higher in patients with AH ( $p < 0.05$ ) than in healthy patients, and 1.4 times higher in patients with combined pathology compared to the control group ( $p < 0.001$ ). Similarly, the activity of TNF- $\alpha$  increased. Plasma ANP was 3.63 times higher in

Table. Effect of L-arginine on the cytokine profile and indicators of neurohumoral regulation in patients with AH and COPD ( $M \pm \sigma$ )

Parameter	Healthy (n = 30)	The patients with AH and COPD					
		BT (n = 40)			BT + L-arginine (n = 42)		
		Before treatment	In 2 weeks	After 3 months	Before treatment	In 2 weeks	After 3 months
IL-6, pg/ml	2.1 [1.2–3.9]	17.3* [7.2–27.7]	16.2* [6.1–28.4]	14.3* [7.6–21.6]	17.3* [9.2–25.3]	14.8* [7.1–23.1]	9.2*# [3.4–16.9]
TNF- $\alpha$ , pg/ml	3.1 [1.9–4.2]	11.8* [4.2–18.7]	10.9* [2.7–18.1]	9.1* [1.2–24.2]	11.8* [4.2–19.5]	9.8* [2.2–16.9]	5.1*# [1.2–10.9]
ANP, nmol/ml	1.46 [1.2–2.3]	8.8* [6.7–10.9]	8.1* [6.8–9.3]	7.9* [2.2–15.2]	8.8* [6.9–10.7]	5.5*# [3.6–7.4]	3.7*# [1.4–5.1]
ET-1, fmol/ml	0.26 [0.2–0.5]	3.8* [1.2–6.0]	3.7* [3.5–3.9]	3.6* [3.3–3.9]	3.8* [3.4–4.1]	2.6*# [2.4–2.7]	1.9*# [1.8–2.0]

Note. BT — basic therapy; \* statistical significance of differences compared to healthy; # statistical significance of differences compared to pre-treatment rates, ( $p < 0.05$ ).

patients with AH and 6 times higher than in healthy patients ( $p < 0.001$ ). The vasoconstrictor ET-1 was in 11.0 times and 14.6 times higher, respectively ( $p < 0.001$ ) than in the healthy. All this indicates about ED – reduction of vasodilators and increase of vasoconstrictors, which in turn changes the structure and function of both ventricles of the heart, HF. This is confirmed by the direct correlation between ET-1 and mean BP in the pulmonary artery ( $r = +0.41$ ,  $p < 0.05$ ).

Using the L-arginine drug as a pathogenetic factor in the acute drug Zellermeier–Sorenson's test instead of nitroglycerin [24] showed that during the test, the expansion of the BA diameter in response to the infusion of L-arginine was 22 % in patients in the main group, 10 % in patients with AH and 17 % in healthy people ( $p < 0.05$ ), indicating the nitrate-like properties of L-arginine and allowed its use in the complex therapy of AH and COPD for functional correction of endothelial dysfunction. Moreover, we found during this acute test DMAT have shown that L-arginine had a pronounced anti-hypertensive effect in the large circulatory system during the infusion and the day after, indicating its vasodilatory capabilities. Since endothelium-dependent vasodilation is due to the action of NO [28, 35, 37], the obtained expansion of the diameter of the BA testified the donor NO properties of L-arginine and confirmed the pathogenetic direction of the suggested treatment.

The inclusion of L-arginine to the treatment of main group patients showed within 2 weeks of therapy a decrease in the average daily SBP and DBP, in drug-resistant patients with COPD on 33 % ( $p < 0.01$ ), while without L-arginine this decrease was 7.5 % ( $p > 0.05$ ). Targeted levels of SBP were maintained at the end of 3 months of therapy.

The clinical status of patients also significantly changed. All the changes described were due to an improvement in endothelial function under the influence of L-arginine. This is evidenced by the increase in the diameter of BA for reactive hyperemia to 0.47 [0.44–0.51] cm ( $p < 0.001$ ) in the main group of patients, unlike in patients who received standard therapy, the diameter of the vessel increased by 0.01 cm ( $p < 0.1$ ). In patients with AH the diameter of BA during reactive hyperemia significantly increased to 0.46 [0.37–0.48] cm ( $p < 0.05$ ) (see Figure). Changes in peripheral hemodynamics under the influence of L-arginine were also reflected in the pressure in the small circulation, which at the end of treatment decreased to 31.5 [29.7–34.2] mm Hg ( $p < 0.01$ ).

L-arginine therapy led to a change in the types of circadian BP profiles. In patients with AH without aggravated disease, 59 % of patients had a «Dipper»

profile, 29 % had «Non-dipper» and 12 % had «Over-dipper»; in patients with COPD the number of patients with the «Non-dipper» profile was 64 %, with a steady increase of BP at night («Night-peaker») – 21 %, the «Dipper» profile share was only 10 %, and the «Over-dipper» was 5 %. 3 months after the complex treatment with L-arginine, the daily BP profiles underwent significant changes and the main group of patients was 45 % with «Dipper» profile, 40 % with «Non-dipper», 10 % with «Night-peaker» and 5 % with «Over-dipper».

The decrease in BP in the small circle of circulation under the influence of treatment contributed to the increase of ventilation and gas exchange, as evidenced by the improvement of vital capacity and especially the increase of Tiffno index, which after 3 months of treatment approached 71.2 [50.4–90.0] %, ( $p < 0.05$ ). Positive reliable correlation of moderate degree was found between the Tiffno index value and SBP daily ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.05$ ), between the systolic pressure in the small circulatory system and the daytime DBP ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.05$ ).

Therapy with the inclusion of L-arginine had an impact on the structural and functional changes of both ventricles – decreased manifestations of its diastolic dysfunction in patients with AH and COPD, the size and volume of the ventricles, which was reliable and prognostically favorable for these patients in terms of diseases and complications that accompany ventricular remodeling – HF, fatal cardiac arrhythmias and more. Thus, in patients with AH and COPD, the time of isovolumic relaxation of the LV increased by 34 % ( $p < 0.05$ ), which increased E/A to 1.22 [0.90–1.54],  $p < 0.05$ ) and indicates a better diastolic function of the LV. The final diastolic size of RV decreased after 3 months of L-arginine treatment from 3.23 [2.85–3.63] cm to 2.65 [2.46–2.84] cm ( $p < 0.001$ ). The size of the left atrium and ventricle, the thickness of the posterior wall of the LV and its myocardial mass index were statistically significantly decreased. This also optimized the contractile capacity of the LV – its stroke volume increased by 21.1 % ( $p < 0.05$ ).

Long-term treatment with L-arginine for 3 months, with baseline therapy, also improved the functional state of the vessels, as indicated by the corrected endothelial function of the BA in the Zellermeier trial: the diameter of the BA increased by 27.7 % versus 7.7 % in patients treated with basic therapy and 6 % in patients with AH. This indicates a higher efficacy of L-arginine in hypoxia and hypercapnia.

L-arginine is a pathogenetically selected donor of NO, which significantly reduces the content of IL-6 in the serum of patients with AH and COPD by 1.9 times, TNF- $\alpha$  – by 2.3 times (see Table). Extremely important is the relationship of these



indicators and changes in geometric patterns of the left ventricle. IL-6 production decreased the most during eccentric LV hypertrophy (1.6 times,  $p < 0.05$ ). The development of HF was slowed by concentric hypertrophy (decrease in the amount of ANP by 2.6 times,  $p < 0.05$ ), as well as apoptosis of the LV myocardium (decrease in TNF- $\alpha$  content by 2.5 times,  $p < 0.05$ ).

Therapy with L-arginine increased the physical activity of patients with AH with COPD by 20 %, their general health status was rated higher by 31.6 % ( $p < 0.05$ ), while basic therapy did not cause such an assessment (tendency to improve). The quality of life of patients in the main group (combination of AH with COPD) was assessed using the St. George questionnaire (SGRQ).

### Discussion

We believe that AH is obviously an independent disease, since AH occurred after the age of 40, as essential hypertension typically begins, in patients with impaired heredity in 89 % of cases, has a stable course and is not associated with exacerbations of COPD [9, 15]. And if some authors [10, 20, 21] believe that the rise in blood pressure in patients with COPD is associated with attacks of bronchospasm and hypoxia, this also denies the existence of pulmonary hypertension in this category of patients [13].

The presence of COPD and pulmonary hypertension, hypoxia and hypercapnia in patients with AH contributed to a change in the daily profile of BP for «Non-dipper» and «Night-peaker», while in patients with essential AH profile «Dipper» dominated in 58.7 % of patients. This provided the conditions for a permanent hemodynamic load, the formation of dysfunction of both ventricles of the heart and hypertension in the small circulatory system in patients with AH and COPD III degree of bronchial obstruction [13, 30].

Structural and functional parameters are defined by us of both ventricles differed significantly in patients of the main group in comparison to patients with AH due to the severity of hypertension in comorbid pathology, due to hypoxia and dystrophic changes in the myocardium due to bronchial obstructive syndrome [10, 20]. There is a close relationship between ED and left ventricular hypertrophy (LVH), in patients with AH ED is an important component in the structure and function of the heart that is defined by us [11, 17, 21].

ED is accompanied by increased secretion of vasoconstrictors and neurotransmitters of the inflammatory response [19, 37]. The cytokine system, as a participant of inflammatory processes [6], has shown itself to be in the most active state in patients with combined pathology, despite the

absence of an exacerbation phase of COPD (see Table). Regulation of vascular tone and atrial status, which affects vascular filling and is regulated by ANP, clearly demonstrates the changes which were observed in patients with AH and COPD and pulmonary hypertension. This is confirmed by the direct correlation between ET-1 and mean BP in the pulmonary artery ( $r = +0.41$ ,  $p < 0.05$ ) and by the data of other authors [26, 31].

Since we have found out that the most important and common pathogenetic link in the development of AH and COPD is an imbalance between vasoconstrictors of different origin and endothelium-releasing factor, we used as a pathogenetic factor arginine drug. Moreover, at high pressure in large and small circles of circulation the work of eNO-synthase is disrupted, availability of arginine reserves for its work is reduced [18, 34]. And in the body, NO is synthesized from the aminoacid arginine by the enzyme NO synthetase by attaching molecular oxygen to the terminal nitrogen atom in the guanidine group of arginine [18, 23].

To confirm the validity of such thoughts, we conducted an acute drug test with the drug L-arginine during the Zellermeier–Sorenson test [14], where the investigational drug was used instead of nitroglycerin [24]. Since endothelium-dependent vasodilation is due to the action of NO [5, 28], the obtained expansion of the diameter of the BA testified the donor NO properties of L-arginine and confirmed the pathogenetic direction of the suggested treatment.

Long-term treatment with L-arginine for 3 months, with baseline therapy, also improved the functional state of the vessels, as indicated by the corrected endothelial function of the BA in the Zellermeier trial. This indicates a higher efficacy of L-arginine in hypoxia and hypercapnia. This judgment is confirmed by the information of other authors [5, 22, 28] and confirms the close dependence of BP on the severity of ventilatory disorders and believe that AH contributes to the frequent exacerbation of COPD, the development of its resistance to treatment, more severe bronchial obstruction [6, 32].

Therefore, L-arginine therapy with NO stimulation at the beginning of remodeling has a positive effect; the eccentrically altered LV improves its structure and function. Hence, L-arginine has an additional effect, apparently, through the regulation of endothelial function, on the intensity of immunoinflammatory mechanisms [28, 35, 37].

The correlated relationships between the condition of the cardiovascular and the respiratory system reveal the mutual encumbrance of diseases and the high dependence of systemic hypertension on endo-

thelial dysfunction, bronchial patency and pressure in the pulmonary artery. This is in line with other studies [4, 20, 26, 33].

## Conclusions

Patients with comorbid pathology: AH II with COPD of III stage bronchial obstruction in the remission phase have chronic HF with preserved LV systolic function, diastolic dysfunction of the left and right ventricles with impaired relaxation, prevalence of concentric LV remodeling and concentric hypertrophy, dilatation of the RA and RV. Test with reactive hyperemia indicates endothelial dysfunction. Indicators of systemic overall response and factors of neurohumoral activation of blood are directly dependent on the severity of the pathological process and from the geometry of the heart.

The inclusion of L-arginine as a functional corrector of endothelial function to the basic therapy of patients with AH and COPD contributes to the improvement of the clinical condition of patients, normalizes BP and its daily profile patients after 3 months of treatment, affecting quality of life. L-arginine therapy improved the state of systolic and functions of both ventricles, final systolic and diastolic size of the LV, increased E/A index of the LV, reduced the thickness of the posterior wall of the LV and caused decrease in mean BP in the pulmonary artery; had a positive impact on the processes of myocardial remodeling, optimized endothelial function. L-arginine improves the volumetric and rapid rates of ventilatory function of the lungs, significantly reduced the content of vasoconstrictors ET-1, ANP and IL in 3 months.

**Ethical Statement & Informed Consent.** The research was approved by the Bioethical Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University. A consent form was signed by each prospective participant before recruitment into the study. All the procedures in the study met bioethical standards according to the Helsinki Declaration.

**Data Availability.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Conflict of Interest.** The authors declare that no conflicts exist. The authors declared no financial support.

**Participation of authors:** conception and design of the study – M.M. Ostrovskyy, I.H. Kupnovytska; acquisition of data – L.A. Dron; analysis and interpretation of data – I.P. Fitkovska, M.O. Kulynych-Miskiv; drafting the article – I.H. Kupnovytska, V.I. Klymenko; critical revising – I.H. Kupnovytska, S.M. Kalugina; final approval – M.M. Ostrovskyy, I.H. Kupnovytska, N.V. Gubina.

## References

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», НАМН України, Київ. 2020. Режим доступу: [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova\\_hozl\\_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpUZr\\_\\_SM-5ZdFQLvZJGppq3SBg](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpUZr__SM-5ZdFQLvZJGppq3SBg).
2. Жарінов ОЙ, Куць ВО. Основи електрокардіографії. 4-те вид., перероб. і доп. К: Четверта хвиля; 2020. 248 с.
3. Потабашний ВА. Новий підхід до визначення геометрії лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих на АГ та ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Медичні перспективи. 2016;21(2):39-46.
4. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Роль аргініну в фізіологічних процесах в нормі і при патологічних станах. Health-ua. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»; 11-12 (432-433), червень 2018 р. [https://health-ua.com/newspaper/med\\_gaz\\_zu/37729-medichna-gazeta-zdorovya-ukrani-21-storchcha--1112-432433-cherven-2018-r](https://health-ua.com/newspaper/med_gaz_zu/37729-medichna-gazeta-zdorovya-ukrani-21-storchcha--1112-432433-cherven-2018-r).
5. Шинетова ЛЕ, Омар А, Елубаева Л і др. Цитокини і артеріальна гіпертензія. Вестник Казанського національного медичного університета. 2017;(1):264-8.
6. Agustí A, Barber JA, Wouters EF. Lungs, bone marrow, and adipose tissue. A network approach to the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1396-406. doi: 10.1164/rccm.201308-1404PP.
7. American Lung Association. COPD Trends Brief: Prevalence. <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/copd-trends-brief/copd-prevalence>.
8. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;174:1240-54. doi: 10.1111/all.13760.
9. Baty F, Putora PM, Isenring B. Comorbidities and burden of COPD: A population based case-control. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 8(5):e63285. doi: 10.1371/journal.pone.0063285.
10. Beijk MAM, de Winter RJ. Predicting the outcomes of pulmonary hypertension is a breathtaking task. *Neth Heart J* 2020 Dec;28(12):623-4. doi: 10.1007/s12471-020-01512-z.
11. Boriak VP, Shut SV, Trybrat TA, et al. Condition of hemodynamics in the pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concurrent with metabolic syndrome with hypertrophy and atrophy of the myocardium. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1491-3. PMID: 32003202.
12. Burmak YuG, Kazakov YuM, Treumova SI, et al. Changes of some immune and metabolic indices as burdening criterion of chronic systemic inflammation in essential hypertension comorbidity. *New Armenian Med J*. 2017;2(11):20-6.
13. Burmak YuG, Petrov YeYe, Treumova SI. The changes of the functional indices of endothelium state and clinicofunctional parallels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in conditions of its comorbidity with essential hypertension. *General Medicine*. 2018;2(XX):3-8. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/8193>.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-5.
15. de Oliveira Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD. *J Bras Pneumol*. 2016 May-Jun;42(3):179-84. doi: 10.1590/S1806-37562015000000121.
16. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med*. 2020;41:405-19. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.002.
17. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, et al. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-Arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol*. 2016;7:74-6. doi: 10.3389/fphys.2016.00074.
18. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345-79. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_15.
19. Giuseppe A, Patrizia R, Maria Grazia Sabbadini, Angelo A Manfredi. Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):16. PMID: 25889488 PMID: PMC4308901.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/www.goldcopd.com>.
21. Hoepfer MM, Bogaar HJ, Condliffe R. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
  22. Ismael A, Brumberg RS, Kirk JS, et al. Oxidative stress and arterial dysfunction in peripheral artery disease. *Antioxidants (Basel)*. 2018;(7):145. doi: 10.3390/antiox7100145.
  23. Jhoseline Medina-Leyte D, Zepeda-Garcia O, Dominguez-Perez M. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8):38-50. doi: 10.3390/ijms22083850.
  24. Kupnovytska IG, Dron LA. Hypertension of both circles and vasodilator properties of L-arginine (sharp medicament test). *Galychyna Medical Announcer*. 2015;22(3):7-9.
  25. Li J, Liu S, Cao G, et al. Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *J Cell Mol Med*. 2018;(22):5406-17. doi: 10.1111/jcmm.13812.
  26. Liu X, Zhu T, Manojlovich M. Racial/ethnic disparity in the associations of smoking status with uncontrolled hypertension subtypes among hypertensive subjects. *Eur Respir J*. 2017;12(8):74-8. doi: 10.1371/journal.pone.0182807.
  27. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, et al. Clinical epidemiology of COPD: insights from 10 years of the COPD Gene study. *Chest*. 2019;156:228-38. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.135.
  28. McRae MP. Therapeutic benefits of L-arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med*. 2016 Sep;15(3):184-9. doi: 10.1016/j.jcm.2016.06.002.
  29. Miravilles M, Sliwinski P, Chin Kook Rhee, Richard W. Costello, Victoria Carter. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology*. 2020; Vol 25:1105-1216.
  30. Miravittles M, Price D, Rabe KF. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:549-64. doi: 10.2147/COPD.S71913.
  31. Morris SM. Arginine metabolism revisited. *J Nutr*. 2016 Dec;146(12):2579S-2586S. doi: 10.3945/jn.115.226621.
  32. Nici L, Mammen MJ, Charbek E. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):e56-e69. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0625ST>.
  33. Ostrovskyy M, Korzh N. Evaluation of the quality of life in chronic obstructive pulmonary disease in overweight patients. *Wiad Lek*. 2020;73(8):1668-70. doi: 10.36740/WLek202008115.
  34. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;(8):2045894018758528. doi: 10.1177/2045894018758528.
  35. Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Hypertension*. 2016;67(5):813-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06778.
  36. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May;53(5). doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
  37. Stasyuk N, Gayda G, Demkiv O. Amperometric Biosensors for L-Arginine Determination Based on L-Arginine Oxidase and Peroxidase-Like Nanozymes. *Appl Sci*. 2021;11(15):7024. doi: 10.3390/app11157024.
  38. Treumova SI, Redchys IV, Trybrat TA, et al. Evaluation of indicators of endothelial dysfunction and intracardiac hemodynamics of the left ventricle in patients with chronic pulmonary heart bronchopulmonary genesis of comorbidity with essential arterial hypertension. *Wiad Lek*. 2019;72,12cz I:2288-92.
  39. Verma N, Singh AK, Singh M. L-arginine biosensors: A comprehensive review. *Biochem Biophys Rep*. 2017;12:228-39. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.10.006.

М.М. Островський, І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь, І.П. Фітковська, Н.В. Губіна,  
М.О. Кулинич-Міський, С.М. Калугіна, В.І. Клименко  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Особливості впливу хронічного обструктивного захворювання легень на структурно-функціональні параметри серця і судин: можливості їхньої корекції

Наявність супутньої серцевої патології обтяжує перебіг хронічного обструктивного захворювання легень і погіршує прогноз обох захворювань.

**Мета роботи** — корекція порушень структурно-функціонального стану серця і судин, системної запальної відповіді у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з хронічним обструктивним захворюванням легень, зокрема в рамках комплексної терапії з L-аргініном.

**Матеріали та методи.** Проведено клінічне обстеження 140 хворих, з них 82 хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень, та 58 хворих на ізольовану гіпертензію. Обидві групи розділили на підгрупи відповідно до лікування (базова терапія та базова терапія в комбінації з L-аргініном).

**Результати та обговорення.** У пацієнтів із поєднаною патологією перебіг захворювань був гіршим. Гостра медикаментозна проба з аргініном показала зниження тиску в малому й великому колах кровообігу та зміну функції ендотелію. Через 3 міс після комплексного лікування L-аргініном у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною обструктивною хворобою легень зареєстрували зниження тиску в малому колі кровообігу, структурно-функціональні зміни обох шлуночків, зменшення виявів діастолічної дисфункції серця, збільшення фізичної активності та ендотелійзалежну вазодилатацію, зменшення активності протизапальних цитокінів. Додавання L-аргініну як коректора функ-

ції ендотелію до базисної терапії хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень сприяє поліпшенню клінічного стану пацієнтів, нормалізації артеріального тиску та його добового профілю, а отже, підвищує якість життя.

**Висновки.** L-аргінін, як патогенетично детермінований донатор оксиду азоту, разом із базовою терапією есенціальній гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень поліпшує стан серця та судин. Його слід використовувати для лікування обох захворювань.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, аргінін, фармакотерапія, ендотеліальна дисфункція.

---

**Контактна інформація:**

**Фітківська Ірина Петрівна**, доц. кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації  
<http://orcid.org/0000-0002-6596-536X>  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2  
E-mail: [ikutynska@ifnmu.edu.ua](mailto:ikutynska@ifnmu.edu.ua)

Стаття надійшла до редакції/Received 10.05.2023.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.08.2023.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Ostrovskyy MM, Kurnovytska IH, Dron LA, Fitkovska IP, Gubina NV, Kulynych-Miskiv MO, Kalugina SM, Klymenko VI. Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:11-19. doi: 10.30978/TB-2023-3-11.
- Ostrovskyy MM, Kurnovytska IH, Dron LA, Fitkovska IP, Gubina NV, Kulynych-Miskiv MO, Kalugina SM, Klymenko VI. Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:11-19. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-11>.



І.Ю. Серякова, С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко,  
Л.О. Палатна, І.В. Шпак, О.О. Воронов,  
В.О. Дорошенко, М.О. Дуднікова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Значення біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей

**Мета роботи** — дослідити наявність зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину з ускладненим перебігом і симптомами з боку нервової системи при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19) у дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено пілотне когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 дітей віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції діагнозом COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні у 2021–2022 рр. У першу добу після госпіталізації визначали рівень у сироватці крові біомаркерів (нейрон-специфічної енолази (NSE), білка S100 та Е-селектину) методом імуноферментного аналізу.

**Результати та обговорення.** Ускладнений перебіг COVID-19 спостерігали у 42 (47,7 %) пацієнтів. Симптоми з боку нервової системи зареєстрували в 46 (52,0 %) хворих. У пацієнтів із неускладненим перебігом середній рівень NSE становив  $(12,1 \pm 1,2)$  мкг/л, S100 —  $(164,0 \pm 8,2)$  нг/л, Е-селектину —  $(12,02 \pm 1,70)$  нг/мл, у хворих з ускладненим перебігом — відповідно  $(16,9 \pm 1,5)$  мкг/л,  $(165,9 \pm 6,9)$  нг/л і  $(15,04 \pm 1,90)$  нг/мл. Величина NSE  $> 15$  мкг/л та Е-селектину  $> 25$  нг/мл асоціювалась зі статистично значущим зростанням ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи та ускладненого перебігу у дітей із COVID-19 ( $p < 0,05$ ), значення показника S100  $> 150$  нг/л — з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ) і тенденцією до виникнення ускладнень ( $p < 0,1$ ). Зростання рівня всіх біомаркерів збільшувало тривалість стаціонарного лікування.

**Висновки.** Ускладнений перебіг і поява симптомів з боку нервової системи у дітей, госпіталізованих із COVID-19, асоціюється з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Визначення цих біомаркерів можна використовувати для прогнозування перебігу та тяжкості хвороби у дітей, що перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19.

### Ключові слова

COVID-19, SARS-CoV-2, S100, NSE, Е-селектин, діти, лабораторно-інструментальна діагностика.

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала викликом для системи охорони здоров'я в усіх країнах. Особливістю хвороби є високий рівень захворюваності та смертності [44].

Станом на початок липня 2023 р. у світі зареєстровано 767 млн лабораторно підтверджених випадків COVID-19, з них 6,9 млн із летальним

наслідком, в Україні — відповідно 5,5 млн і 109 тис. [45].

Інфікування вірусом SARS-CoV-2 може призвести до ускладнень з боку різних органів і систем (пошкодження респіраторної, серцево-судинної, нервової, ендокринної, гепатобіліарної систем, органів шлунково-кишкового тракту, шкіри та нирок) [5].

Ураження нервової системи у пацієнтів із COVID-19 є одним із найтяжчих ускладнень із широким спектром виявів (головний біль, порушення свідомості, аносмія/дисгевзія, судоми, зміни психічного стану, тривалі когнітивні порушення, нервово-психічні розлади, цереброваскулярні ураження, енцефалопатії, менінгоенцефаліт, енцефаломієліт, демієлінізація, гострий дисемінований енцефаломієліт, гіпоксичне ураження, гідроцефалія та синдром Гієна—Барре) [37].

Механізмом ураження центральної нервової системи (ЦНС) при COVID-19 є нейронна ретроградна та гематогенна дисемінація — потенційні шляхи проникнення вірусу SARS-CoV-2. Ураження ЦНС можливе гематогенним шляхом, через волокна нюхового нерва (нюховий шлях, *tractus olfactorius*) і шляхи інших черепних нервів [16].

Нюховий шлях є варіантом поширення волокнами I пари черепних нервів і входними воротами для проникнення у ЦНС представників *Herpesviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Bornaviridae*, *Bunyaviridae*, *Orthomyxoviridae* [18]. Підтвердженням залучення цього шляху є дані, отримані у багатоцентровому дослідженні [22] з участю 417 госпіталізованих осіб із COVID-19. У 85,6% пацієнтів діагностовано нюхову дисфункцію. Гіпосмія/аносмія у пацієнтів із COVID-19 свідчить про вплив вірусу SARS-CoV-2 на нюхову систему. Прикріплення вірусу SARS-CoV-2 до нейронів нюхового рецептора може спричинити виникнення цитокінового шторму та посилення імунологічної відповіді. Вивільнення цитокінів впливає на пошкодження нюхових сенсорних нейронів [24].

Найімовірнішими шляхами є також проникнення вірусу в ЦНС через трійчастий та блукаючий нерви. Нейроінвазія зумовлена ретроградним нейронним транспортом по аферентних шляхах блукаючого нерва. Можуть уражатися також місцеві периферичні нерви, розташовані в ентральній нервовій системі через інфікування клітин шлунково-кишкового тракту. Трійчастий нерв може бути потенційним джерелом ураження ЦНС через ноцицептивні клітини носової порожнини та сенсорні волокна кон'юнктиви. Свідченням цього є виявлення РНК SARS-CoV-2 у пацієнтів із кон'юнктивітом [23, 24, 36].

Іншим імовірним шляхом потрапляння вірусу SARS-CoV-2 у нервову систему є гематогенне поширення та порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Такий варіант вірусної інвазії описано в літературі щодо вірусу грипу та попередніх варіантів коронавірусів [11, 41]. Вірус потрапляє до мозкового кровообігу, пошкоджуючи ендотелій судин, і спричиняє розви-

ток набряку. Важливе значення має зв'язок вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 у ГЕБ, що є передумовою дисфункції ендотелію [15]. Здатність коронавірусу проникати крізь ГЕБ та інфікувати ЦНС продемонстрована С. Bleau та співавт. [8] у дослідженні на моделях вірусу гепатиту у мишей. Дослідження показало, що коронавіруси порушують щільні з'єднання між ендотеліальними клітинами мікросудин мозку, що призводить до підвищення судинної проникності. Унаслідок проникнення вірусу через ендотеліальну дисфункцію можуть виникнути енцефаліт, мієліт і демієлінізуювальні розлади ЦНС.

З огляду на залучення нервової системи в патогенетичний процес і розвиток численних ускладнень COVID-19 поліпшення діагностичних алгоритмів ведення пацієнтів із тяжкими формами COVID-19 є актуальним завданням. Оскільки ранні специфічні діагностичні методи для вчасного визначення та профілактики уражень нервової системи при COVID-19 відсутні, дослідники активно вивчають біомаркери — біологічні сполуки, які можуть надати інформацію про стан патологічного або біологічного процесу в організмі, допомагають із діагностикою, моніторингом прогресування захворювання, реакції на терапію і загального стану пацієнта. Біомаркери поділяють на гематологічні, коагуляційні, біохімічні, запалення, гліально-специфічні та нейрон-специфічні [37].

Ефективність застосування специфічних біологічних маркерів доведена в діагностиці серцево-судинних, онкологічних, урологічних, шлунково-кишкових і неврологічних хвороб. Однак при більшості респіраторних вірусних інфекцій роль специфічних маркерів ураження внутрішніх органів не вивчено. При COVID-19 у процес можуть залучатися різні органи та системи, тому раннє виявлення їхнього ушкодження за допомогою специфічних біомаркерів має діагностичне та прогностичне значення.

Для діагностики ураження нервової системи дослідники використовували різні маркери, залежно від характеру ураження: при пошкодженні тіла нейрона ефективними вважають убіквітин карбокси-кінцеву гідролазу L1 (UCH-L1) і нейрон-специфічну енолазу (NSE), при астрогліальному пошкодженні та автоімунних процесах — гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) і S100, при пошкодженні клітин мозку, некрозі/апоптозі — продукти розпаду спектрину (SBDPs), при пошкодженні аксонів — поліпептиди нейрофіламентів (NF-L, NF-M, NF-H), ТАУ-білки (Тау, Р-Тау). Показником демієлінізації є основний мієліновий білок (MBP), при

постсинаптичному пошкодженні – нейрогранін (NRGN) [40]. Інфекційні ураження можуть бути тригерами більшості зазначених механізмів пошкодження ЦНС, тому всі зазначені маркери є потенційно корисними для діагностичного процесу.

Найпоширенішими маркерами ураження ЦНС є NSE та S100, які позитивно зарекомендували себе при широкому спектрі неврологічної, кардіологічної, онкологічної патології та черепно-мозкових травмах [4, 7, 27, 29].

S100 — це комплекс низькомолекулярних білків, що зв'язують кальцій. У літературі описано 25 комплексів S100, які містять 16 білків S100A (S100A1-S100A16), а також інші види — S100B, S100G, S100P і S100Z [19]. Підвиди S100 беруть участь у різноманітних процесах у здорових клітинах, зокрема у гомеостазі кальцію. Ізоформи S100 відіграють важливу роль в імунній системі та регулюють позаклітинні сигнали. У період пандемії виявлено, що білки сімейства S100 причетні до патофізіології COVID-19, тому запропоновано використовувати S100 як прогностичний маркер для ідентифікації інфекції COVID-19 [35].

Нейрон-специфічна енолаза (NSE) — це фермент, залучений у процеси гліколізу. Складається із трьох імунологічно різних субодиниць —  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .  $\alpha$ -Субодиницю NSE виявлено в різних тканинах,  $\beta$ -субодиницю — у посмугованій мускулатурі та серці,  $\gamma$ -субодиниці — у нейронах, нейроендокринних клітинах та пухлинах. Фермент потрапляє в кров при пошкодженні нейронів через уражені плазматичні мембрани клітин мозку та свідчить про їхні функціональні та деструктивні порушення, тому є корисним маркером ураження нервової системи [14].

Поширення вірусу SARS-CoV-2 спонукало вивчити роль S100 і NSE у діагностиці COVID-19. S. Kokkoris та співавт. [17] визначили рівень маркерів S100 і NSE у 50 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії без ознак неврологічних уражень, а також потенційні кореляційні зв'язки між маркерами системного запалення та тяжкістю і наслідками захворювання. Рівень S100 був підвищеним у 38 % пацієнтів, NSE — у 90 %. Вміст S100 був значно підвищений у пацієнтів з летальним наслідком порівняно із пацієнтами, які одужали: 0,15 [0,10–0,29] і 0,11 [0,07–0,17] мкг/л відповідно ( $p = 0,03$ ). Цей маркер корелював з віком, рівнем інтерлейкіну-6, лактату, тяжкістю захворювання і кількістю лімфоцитів, NSE статистично значуще — з рівнем лактатдегідрогенази. Це підтверджує асоціацію з тяжкістю перебігу COVID-19, зокрема зв'язок із лактатдегідрогеназою може вказувати на наявність дихальної недостатності внаслідок розвитку гіпоксії. В інших досліджен-

нях рівень S100 у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 корелював із тяжкістю й підвищенням рівня внутрішньолікарняної летальності та був раннім предиктором дихальної недостатності. Як і рівень NSE, асоціювався з тяжкістю захворювання [2, 13, 30].

З огляду на роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі COVID-19 актуальним є дослідження специфічних маркерів, які можуть бути корисними в діагностиці уражень судинної ланки, що мають важливе значення в розвитку уражень нервової системи. Таким маркером є E-селектин — глікопротеїн, який належить до протеїнів міжклітинної адгезії. Він забезпечує злиття клітин крові з ендотелієм судин [42]. Під час спалаху COVID-19 E-селектин досліджували як імовірний показник тяжкості захворювання та судинних розладів. A. Oliva та співавт. (2021) показали зв'язок між рівнем E-селектину і тяжкістю перебігу COVID-19 та визначили його прогностичне значення щодо госпіталізації пацієнтів із COVID-19 у відділення інтенсивної терапії [26].

При інфекційних захворюваннях маркери NSE, S100 та E-селектин недостатньо вивчено, особливо у дітей. Роль E-селектину в судинній дисфункції зафіксовано в дослідженнях сепсису, синдрому поліорганної дисфункції, мікоплазмової пневмонії, менінгококової інфекції та рецидивних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей і новонароджених [6, 10, 21, 25, 47].

R. Zonneveld та співавт. (2014) дослідили прогностичну цінність розчинних молекул адгезії в патофізіології сепсису в дітей, а також механізми та потенційну роль селективнів у розвитку запалення. Автори дійшли висновку, що підвищені рівні селективнів корелюють із наявністю сепсису [47].

Роль E-селектину в патогенезі поліорганної недостатності доведено в проспективному пілотному дослідженні за участю 22 пацієнтів віком від 3 днів до 16 років, які перебували у відділенні інтенсивної терапії із синдромом поліорганної дисфункції. Значно вищу концентрацію E-селектину в сироватці крові виявлено при органічній недостатності інфекційного генезу порівняно з недостатністю внаслідок неінфекційних причин (медіана — 131 (112; 146) і 68 (49; 105) нг/мл [21].

У проспективному сліпому клінічному дослідженні китайських учених продемонстровано діагностичну цінність E-селектину при ураженні міокарда у педіатричних пацієнтів із пневмонією, спричиненою *Mycoplasma pneumoniae*. У 138 дітей проаналізували рівень зазначеного маркера, серцевого тропоніну I, ізоферменту МВ креатинкінази, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу

пухлини- $\alpha$  порівняно з показниками контрольної групи (120 здорових дітей). Серед пацієнтів із мікоплазмозом пневмонією у 40 виявлено ураження міокарда. Найвищу концентрацію Е-селектину зареєстровано у пацієнтів з ураженням міокарда —  $(40,22 \pm 4,80)$  нг/мл, тоді як у пацієнтів без ушкодження міокарда —  $(18,55 \pm 2,16)$  нг/мл, у здорових дітей —  $(12,39 \pm 3,27)$  нг/мл [10].

Також користь маркера пошкодження ендотелію визначали у дітей, госпіталізованих із менінгококовою інфекцією та із респіраторними інфекціями верхніх дихальних шляхів, що часто рецидивують. Вищий рівень Е-селектину асоціювався з тяжким перебігом менінгококової інфекції та свідчив про залучення ендотеліальної дисфункції в патологічний процес [6]. У дослідження було залучено 44 дитини з наявністю  $\geq 9$  епізодів респіраторних інфекцій на рік і 34 без рецидивів. Період спостереження за дітьми тривав протягом року. Під час гострої фази в усіх пацієнтів зафіксовано значне підвищення рівня селективнів, але під час подальшого спостереження високі показники зберігалися лише у дітей з рецидивним перебігом. Дослідники припустили залучення в запальний процес і активацію імунної системи розчинних молекул адгезії, зокрема Е-селектину, що має значення при інфекціях у дітей, що часто рецидивують [25].

Нейромаркери NSE та S100 вивчали переважно при ураженні мозку внаслідок травм, дорожньо-транспортної пригоди або нейроонкології. У дітей вивчення цих маркерів продемонстрували позитивні результати в діагностиці та прогнозуванні тяжкості туберкульозного менінгіту, асептичного менінгіту, хвороби Кавасакі та нейробореліозу [12, 39, 46].

Прогностична цінність маркерів NSE та S100 виявлена у пацієнтів з Лайм-бореліозом. Визначали рівень астрогліальних білкових маркерів фібрилярного кислотного білка глії (GFAP), протеїну S100, а також нейрональних маркерів — нейрофіламентного білка (NFL) і NSE. Установлено астрогліальну реакцію на ранніх і пізніх стадіях нейробореліозу, але без ознак руйнування гліальної тканини. Підвищені концентрації біомаркерів до лікування корелювали з несприятливим клінічним наслідком, відображували пошкодження аксонів і залучення нейронної тканини [12].

J. Wang та співавт. (2019) дослідили рівень NSE та S100 у спинномозковій рідині 21 немовляти із хворобою Кавасакі в поєднанні з асептичним менінгітом і 38 випадків гнійного менінгіту для оцінки можливості використання як ранніх діагностичних методів. Контрольну групу утво-

рено із 20 дітей з підозрою на інфекцію центральної нервової системи, результат люмбальної пункції яких був негативним. Вміст білка S100 у дітей із хворобою Кавасакі й асептичним менінгітом був статистично значущо вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівень NSE був найвищим у групі гнійного менінгіту і статистично значущо відрізнявся від показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ) [39].

Діагностична користь маркерів виявлена у дітей із вторинним туберкульозним менінгітом. Дослідники оцінили рівень нейромаркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові у 28 дітей з діагнозом «гострий міліарний туберкульоз + вторинний туберкульозний менінгіт», 25 із діагнозом «гострий міліарний туберкульоз» і 23 з підозрою на менінгіт. Вміст маркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові дітей з міліарним туберкульозом і менінгітом був статистично значущо більшим, ніж в інших групах ( $p < 0,05$ ). Багатофакторний ретроспективний аналіз виявив, що вторинний туберкульозний менінгіт сильно корелює з високою експресією білків S100 та NSE у спинномозковій рідині та сироватці крові. Тому автори дійшли висновку, що раннє виявлення рівня експресії цих маркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові має важливе значення для діагностики туберкульозного менінгіту [46].

Що стосується вивчення зазначених маркерів при COVID-19, дані обмежені, а у дітей таких досліджень не проводили. Проспективне дослідження C.S. Vrettou та співавт. (2022), в якому вивчали прогностичну користь нейромаркерів S100 і NSE у 70 дорослих пацієнтів із COVID-19, продемонструвало найбільший прогностичний зв'язок маркера S100 із летальним наслідком у відділенні інтенсивної терапії з площею під AUC-кривою 0,73 (0,61; 0,83) ( $p = 0,0003$ ). Рівень S100 корелював із концентрацією NSE, ІЛ-8 та ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ) [38].

H. Shi та співавт. (2022) дослідили циркулюючі чинники, що призводять до активації та дисфункції ендотеліальних клітин при COVID-19. Людські ендотеліальні клітини культивували в сироватці або плазмі крові 244 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, і плазмі 100 пацієнтів із сепсисом, не пов'язаним із COVID-19. Вміст молекул клітинної адгезії, зокрема Е-селектину, визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Установлено, що рівень Е-селектину був підвищеним у сироватці крові пацієнтів і корелював із тяжкістю захворювання. У пацієнтів із COVID-19 виявлено циркулюючі антифосфоліпідні антитіла, які були достовірним маркером активації ендотелію. Автори зазначили, що ви-



явлені антитіла у пацієнтів із COVID-19 мають значення в ендотеліопатії, яка підтверджується рівнем E-селектину [33].

З огляду на відсутність аналогічних досліджень маркерів у дітей ми хотіли визначити рівень NSE, S100 та E-селектину й оцінити доцільність їхнього застосування при COVID-19 у дітей.

**Мета роботи** — дослідити наявність зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та E-селектину з ускладненим перебігом і симптомами з боку нервової системи при COVID-19 у дітей.

### Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовано 945 історій хвороби дітей віком від 1 міс до 18 років із підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції діагнозом COVID-19. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні (КМДКІЛ) у період з 2020 до 2022 р.

Для проведення обсерваційного когортного дослідження протягом першої доби перебування у стаціонарі у 88 пацієнтів здійснили забір сироватки крові для проведення планових гематологічних обстежень і визначення рівня біомаркерів NSE, S100 та E-селектину. Лабораторні дослідження виконано в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з використанням наборів CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція) з робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для маркера NSE, CanAg S100 EIA Kit (Fujirebio, Швеція) з робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для маркера S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 0,1–40 нг/мл та чутливістю 0,055 нг/мл.

Пацієнтів розподілили на дві групи за перебігом захворювання: основну — 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19 і контрольну — 46 осіб із неускладненим перебігом захворювання. За віком виділено такі групи: від народження до 12 міс, 1–6, 6–10 і 10–18 років.

Критерії залучення: вік до 18 років, лабораторно підтверджений COVID-19.

Критерії вилучення: вік понад 18 років, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, наявність уроджених або супутніх уражень з боку нервової та серцево-судинної системи, а також онкологічних захворювань в анамнезі.

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Проведення дослідження схвалено етичним комітетом КМДКІЛ. Письмова згода пацієнтів не передбачалась, оскільки дослідження мало ретроспективний ха-

рактер. Використано дані рутинної медичної документації.

Статистичну обробку результатів роботи проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistical software EZR v.1.54. Використано аналітичні, статистичні та емпіричні методи дослідження. Розраховували медіану (M) і стандартне відхилення (SD). Статистичну значущість різниці між непараметричними показниками визначали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Статистично значущою вважали різницю при значенні похибки  $< 0,05$ . Також проводили інтервальну оцінку розподілу, застосували W-критерій Вілкоксона та визначали прогностичне значення біомаркерів за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ).

### Результати та обговорення

Між групами дослідження суттєвої різниці за співвідношенням статей не виявлено ( $p = 0,6$ ), в обох групах переважали хлопчики (табл. 1). У контрольній групі переважали пацієнти віком до 12 міс ( $p = 0,01$ ), в основній групі — діти віком 1–6 років. Вікова група 6–10 років була найменш чисельною. Найбільш значущим був вік від народження до 12 міс (50 % у контрольній групі та 23,8 % в основній групі;  $p = 0,01$ ) та 10–18 років (8,7 та 26,2 % відповідно;  $p = 0,003$ ). Обидві групи були порівнянними за всіма показниками.

Усі діти були виписані із поліпшенням стану, летальних наслідків не зареєстровано.

Також проаналізували такі параметри, як тривалість симптомів до моменту госпіталізації, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні та тривалість захворювання дітей на момент госпіталізації. Пацієнти контрольної групи були госпіталізовані в середньому впродовж перших 2 тиж із моменту захворювання, а діти основної групи — впродовж 1-го тижня ( $p = 0,09$ ). Тривалість перебування в стаціонарі у пацієнтів основної групи була більшою, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p = 0,02$ ).

Частота супутньої патології в обох групах була практично однаковою (21,7 % у контрольній групі та 21,4 % в основній). У дітей обох груп діагностовано анемію, атопічний дерматит, кропив'янку, ротавірусний ентерит, інфекційний мононуклеоз та грип. У жодному випадку супутня патологія не впливала на результати дослідження та перебіг захворювання.

Клінічні симптоми в обох групах були однакові, частота більшості симптомів статистично значущо не відрізнялась (табл. 2). Загальноінтоксикаційні симптоми (лихоманка, слабкість, зниження апетиту) зареєстровано в усіх пацієнтів. Респіраторні симптоми (риніт, кашель, задишка)

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

Параметр	Контрольна група (n = 46)	Основна група (n = 42)	p
Вік			
Від 0 до 12 міс	23 (50,0 %)	10 (23,8 %)	0,01
Від 1 до 6 років	16 (34,8 %)	14 (33,3 %)	0,9
Від 6 до 10 років	3 (6,5 %)	7 (16,7 %)	0,1
Від 10 до 18 років	4 (8,7 %)	11 (26,2 %)	0,003
Стать			
Хлопчики	25 (54,3 %)	25 (59,5 %)	0,6
Дівчатка	21 (45,7 %)	17 (40,5 %)	0,6
День захворювання на момент госпіталізації, дні*	1 (1–14)	2 (1–7)	0,09
Тривалість симптомів до госпіталізації, день*	1 (1–10)	1,5 (1–7)	0,1
Тривалість перебування в стаціонарі, день*	5 (2–9)	6 (2–11)	0,02
Супутня патологія	10 (21,7 %)	9 (21,4 %)	0,9

Примітка: \* М (min—max).

Таблиця 2. Клінічні симптоми в групах дослідження, n (%)

Симптом	Контрольна група (n = 46)	Основна група (n = 42)	p
Лихоманка	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Слабкість	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Зниження апетиту	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Риніт	38 (82,6)	40 (95,2)	0,06
Біль у горлі	6 (13,0)	11 (26,2)	0,1
Кашель	39 (84,8)	42 (100,0)	0,08
Діарея	11 (23,9)	5 (11,9)	0,1
Головний біль	6 (13,0)	18 (42,9)	0,002
Задишка	2 (4,3)	6 (14,3)	0,1
Міалгія	1 (2,2)	7 (17,7)	0,02
Біль у животі	4 (8,7)	3 (7,1)	0,8
Аносмія/агевзія	0 (0)	8 (19,0)	0,002
Судоми	2 (4,3 %)	4 (9,5 %)	0,3

дещо переважали в основній групі, що може бути підтвердженням тяжчого перебігу, оскільки в цій групі були ускладнені випадки ( $p = 0,06$ ;  $p = 0,08$ ;  $p = 0,1$ ). Симптоми з боку нервової системи, а саме: головний біль, міалгія, агевзія/аносмія та судоми, переважали в пацієнтів основної групи ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,02$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,3$ ), що також може свідчити про тяжкість стану.

Із 945 ретроспективно досліджених випадків ускладнення спостерігали у 232 (24,5 %) пацієнтів. У структурі ускладненого перебігу (рис. 1) переважали респіраторні вияви у вигляді пневмоній та гострого ларинготрахеїту (105 (45,3 %) випадків). Ураження нервової системи посідали друге місце за частотою: ураження I та IX пар черепних нервів (85 (36,6 %)) та енцефалопатії із судомним синдромом (23 (9,9 %)). У 10 (4,3 %) пацієнтів діагностовано гнійний туботит, у 5 (2,1 %) — сепсис, у 2 (0,8 %) — мультисистемний запальний синдром (MIS-C), у 1 (0,4 %) —

ускладнення з боку серцево-судинної системи у вигляді тромбозу правої внутрішньої яремної вени, ще в 1 (0,4 %) — інфекційний ендокардит аортального клапана.

У структурі ускладненого перебігу у дітей основної групи (рис. 2) переважали респіраторні ускладнення у вигляді бактеріальних пневмоній та гострого ларинготрахеїту (29 (69 %)). У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено гнійний туботит. Також діагностували ураження нервової системи: енцефалопатію із судомним синдромом (4 (9,5 %)) та ураження I та IX пар черепних нервів (8 (19,1 %)).

Симптоми з боку нервової системи спостерігали у 46 (52 %) випадках (рис. 3). Найчастішим симптомом у дітей з COVID-19 був головний біль (24 (52 %)). Друге місце за частотою посідали міалгії та агевзія/аносмія (по 8 (17 %) випадків). Судоми зареєстровано у 6 (13 %) дітей.

За даними розрахунків (табл. 3), у пацієнтів основної групи були статистично значущо вищі

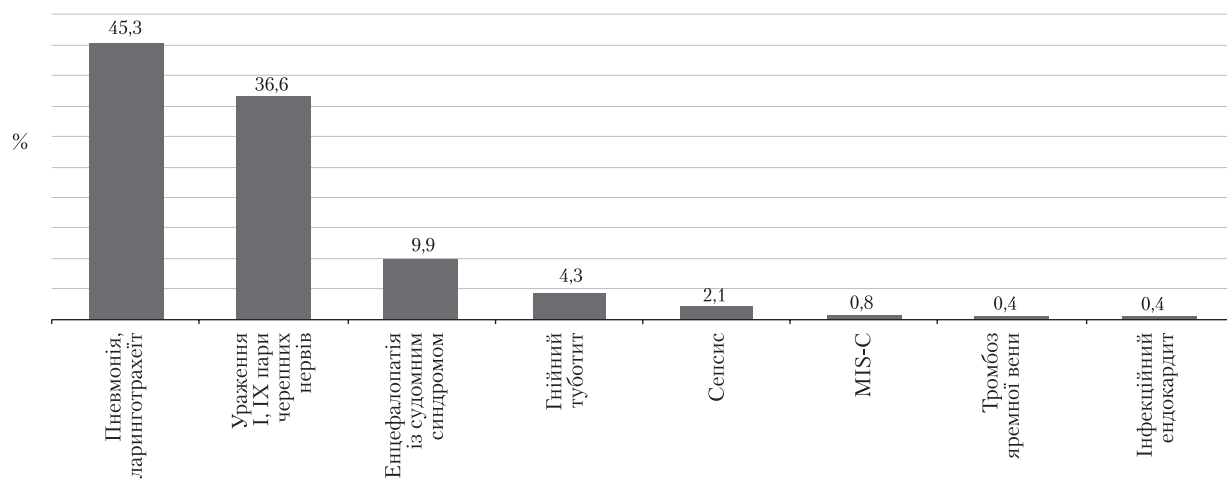


Рис. 1. Структура ускладненого перебігу у пацієнтів із COVID-19 (2020—2022)

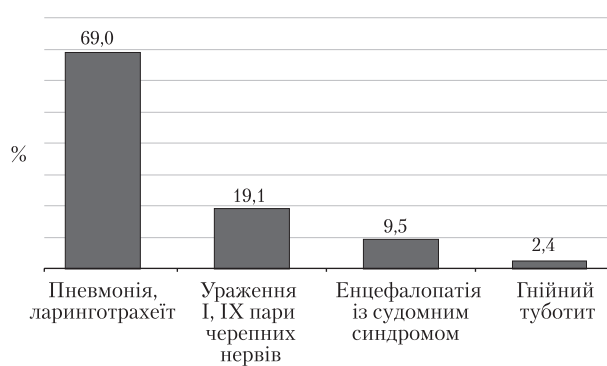


Рис. 2. Структура ускладненого перебігу у пацієнтів основної групи

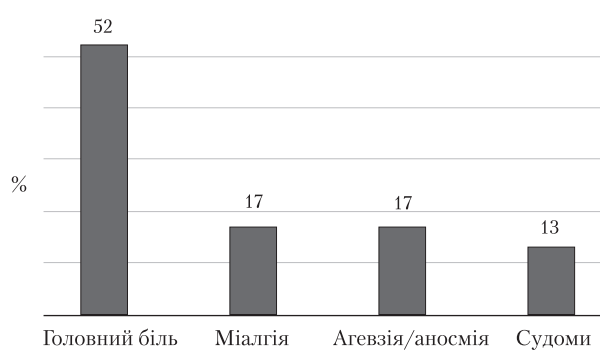


Рис. 3. Неврологічні симптоми у дітей із COVID-19

Таблиця 3. Інтервальна оцінка маркерів у пацієнтів із COVID-19

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

значення біомаркерів NSE та Е-селектину порівняно з контрольною групою ( $p = 0,09$  та  $p = 0,03$  відповідно). Статистично значущої різниці за величиною показника S100 між групами не виявлено, але спостерігалася тенденція до дещо вищих значень в основній групі ( $p = 0,5$ ).

Рівень NSE, S100 та Е-селектину в досліджуваних когортах варіював у широких межах. Проте клінічні симптоми ураження нервової системи спостерігались не в кожному випадку. Ми припустили існування залежності між величиною показників біомаркерів і ризиком появи клінічних симптомів ураження центральної нервової системи. Для перевірки цієї гіпотези розраховано

відношення шансів (ВШ) для діапазонів значень NSE, S100 та Е-селектину.

Для оцінки ризику розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей оцінювали діапазон значень NSE по 5 мкг/л (рис. 4). Установлено, що значення показника NSE  $> 15$  мкг/л має прямо пропорційний зв'язок зі значенням ВШ. Це дає підставу вважати, що зростання рівня NSE асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ).

Проведено кореляційний аналіз зв'язку між NSE та симптомами ураження нервової системи при COVID-19 з використанням критерію Пір-

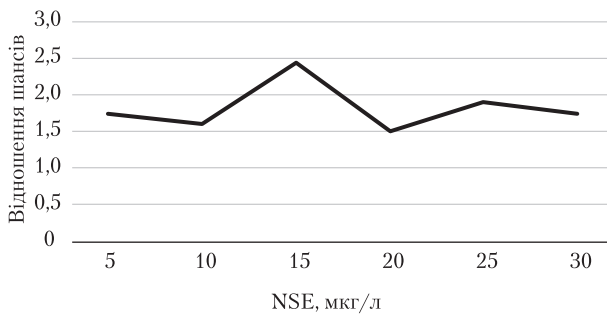


Рис. 4. Прогностичне значення NSE щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

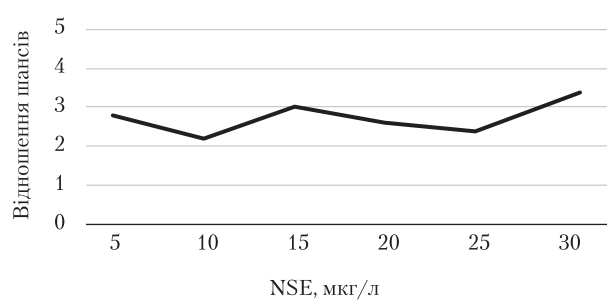


Рис. 5. Прогностичне значення NSE щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

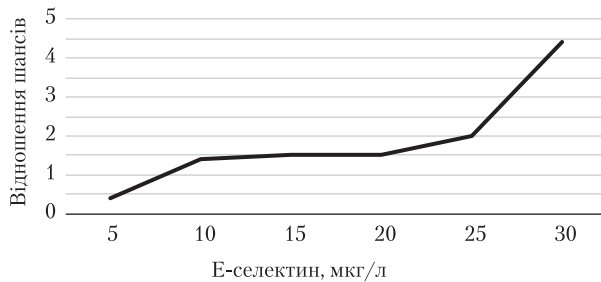


Рис. 6. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

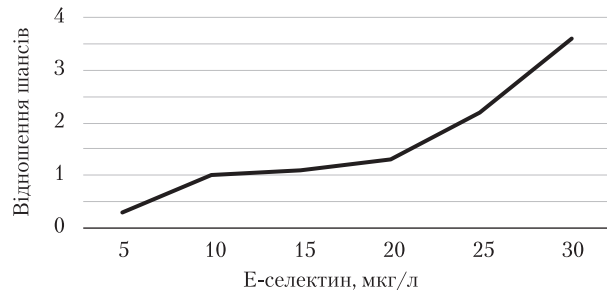


Рис. 7. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

сона. Вищі значення NSE частіше виявляли за наявності неврологічних симптомів у дітей ( $r = +0,171$  (95 % довірчий інтервал (ДІ) —  $0,04 - 0,37$ ;  $p < 0,1$ ).

З огляду на отримані результати досліджено зв'язок між маркером NSE та розвитком ускладнень при COVID-19. Для перевірки гіпотези визначали ВШ розвитку ускладненого перебігу для діапазонів значень NSE по 5 мкг/л (рис. 5).

Результати дослідження показали асоціацію вмісту NSE  $> 15$  мкг/л з чіткою тенденцією до зростання ВШ при ускладненому перебігу захворювання. Отже, збільшення рівня NSE асоціюється з підвищенням ризику появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей ( $p < 0,05$ ). За критерієм Пірсона підтверджено кореляційний зв'язок між NSE та ускладненим перебігом COVID-19 ( $p = 0,02$ ). Вищі значення NSE статистично значущо частіше реєстрували за тяжкого перебігу захворювання ( $r = +0,258$  (95 % ДІ —  $0,05 - 0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

У деяких джерелах літератури описано наявність кореляції між рівнем біомаркерів і тривалістю ліжко-днів [1, 20]. За критерієм Пірсона ми виявили тенденцію до кореляції між рівнем NSE і кількістю ліжко-днів ( $p > 0,1$ ). При збільшенні кількості ліжко-днів частіше фіксували вищі рівні NSE ( $r = 0,119$  (95 % ДІ —  $0,09 - 0,3$ ;  $p > 0,1$ ).

Аналогічні розрахунки проведено для Е-селектину. Рівень Е-селектину у дітей варіював від 0,61 до 33,3 нг/мл.

Установлено, що величина показника Е-селектину  $> 25$  нг/мл має прямо пропорційний зв'язок із значенням ВШ (рис. 6). Це дає підставу вважати, що зростання рівня цього маркера асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи ( $p < 0,05$ ).

За результатом оцінки ВШ розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей при вивченні діапазону рівня Е-селектину по 5 мкг/л (рис. 7) виявлено статистично значущу тенденцію щодо зростання ВШ ускладненого перебігу при рівні Е-селектину  $> 25$  мкг/л. Отже, збільшення рівня Е-селектину асоціюється з підвищенням ризику появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей ( $p < 0,05$ ). За критерієм Пірсона підтверджено наявність кореляційного зв'язку між Е-селектином і кількістю ліжко-днів ( $p = 0,08$ ). Збільшення кількості ліжко-днів статистично значущо частіше реєстрували при вищих показниках біомаркера ( $r = 0,187$  (95 % ДІ —  $0,02 - 0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Рівень S100 у дітей варіював від 107,7 до 309,5 нг/мл. Для оцінки ризику розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей оцінили діапазони значень по 50 нг/л (рис. 8). Значення показника S100  $> 150$  нг/л асоціювалося з підвищенням ризику появи клінічних

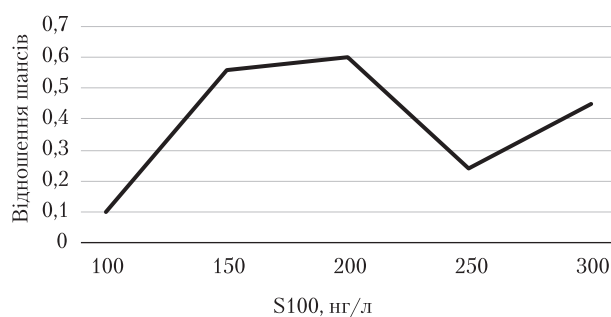


Рис. 8. Прогностичне значення S100 щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

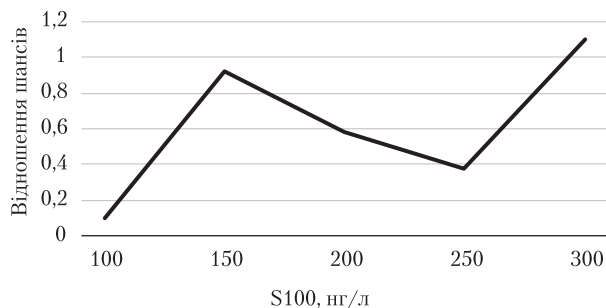


Рис. 9. Прогностичне значення S100 щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ). Зниження ВШ для вмісту S100 250 нг/мл пояснюється недостатнім розміром вибірки пацієнтів із цим рівнем біомаркера, але виявлено статистично значущу тенденцію.

За результатом оцінки ВШ розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей при дослідженні рівня біомаркера S100 (рис. 9), установлено тенденцію до зростання ВШ ускладненого перебігу при значенні вмісту S100  $> 150$  нг/л ( $p < 0,1$ ). Зниження ВШ при рівні біомаркера 250 нг/мл пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів із цим рівнем показника.

За критерієм Пірсона виявлена тенденція до кореляції з кількістю ліжко-днів ( $p = 0,1$ ). Збільшення кількості ліжко-днів статистично значущо частіше траплялося при вищих показниках біомаркера ( $r = +0,175$  (95 % ДІ — 0,04–0,30).

Проведено одноцентрове дослідження на базі КМДКІЛ, яка в період пандемії була одним із центральних профільних госпіталів столиці для дітей із COVID-19. Спостереження великої кількості ускладнених випадків спонукало до вивчення зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та E-селектину й ускладненим перебігом захворювання і симптомами з боку нервової системи при COVID-19 у дітей.

У літературі дані щодо застосування біомаркерів при COVID-19 обмежені. В опублікованому пілотному обсерваційному дослідженні E. Cione та співавт. (2021), в якому взяли участь 323 дорослих пацієнтів з COVID-19, що перебували на стаціонарному лікуванні, визначали рівень NSE при COVID-19 різного ступеня тяжкості. У пацієнтів з дихальною недостатністю та задишкою виявлено значно вищі значення NSE ( $p < 0,05$ ) порівняно з легким перебігом захворювання. Це дало підставу вважати NSE клінічним маркером прогресування COVID-19 [9]. Отримані авторами результати узгоджуються з нашими даними, оскільки у нашому дослідженні вищий рівень NSE зареєстровано в пацієнтів з ускладненим перебігом, переважно з респіратор-

ними ускладненнями (пневмонії та стенозувальний ларинготрахеїт).

R. Silva та співавт. (2023) визначили рівень S100 та NSE у 141 дорослого пацієнта з COVID-19, припускаючи зв'язок між цими показниками та ймовірністю ураження нервової системи. Пацієнти були розподілені на групи залежно від тяжкості стану. У хворих із тяжким перебігом COVID-19 зафіксовано вищі значення S100 та NSE у сироватці крові ( $p = 0,04$ ), але автори зазначають, що клінічні параметри в їхній когорті не корелювали із сироватковою експресією біомаркерів [34]. На відміну від цього дослідження ми виявили кореляцію з тяжкістю COVID-19 та клінічними симптомами ураження нервової системи. Хоча вибірка в нашій роботі була меншою (88), отримано статистично значущі результати. У нашій роботі рівень NSE  $> 15$  мкг/л і S100  $> 150$  нг/л асоціювалися з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи та розвитку ускладненого перебігу ( $p < 0,05$ ).

Аналіз значень біомаркерів з літературних джерел дав підставу для припущення, що при COVID-19 спостерігається підвищення рівня NSE у сироватці або плазмі пацієнтів, яке пов'язане з тяжкістю захворювання, критичним станом і когнітивною дисфункцією [9, 32, 43]. Варте уваги переважання рівня NSE у чоловіків порівняно з жінками, виявлене в роботі J. Savaraj та співавт. (2021), що дало підставу дослідникам припустити ймовірність підвищеної схильності до когнітивної дисфункції при COVID-19, пов'язаної з чоловічою статтю [32]. У нашому дослідженні не встановлено різниці між статями. Ми не аналізували когнітивну дисфункцію, але це може бути напрямом подальших досліджень, зокрема у пацієнтів із пост-COVID-19.

За даними наукових публікацій, маркер S100 асоціюється з тяжкістю стану в пацієнтів із COVID-19, але не корелює із загальними неврологічними симптомами. Хоча виявлено, що експресія S100 у сироватці крові дещо вища у паці-

ентів із комбінацією кількох симптомів ураження нервової системи порівняно з легкими формами хвороби або в осіб з лише одним симптомом [3, 31, 32]. Це може свідчити про користь S100 для діагностики тяжких форм захворювання. Нами виявлено тенденцію до підвищення ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи ( $p < 0,05$ ) та ускладненого перебігу захворювання ( $p < 0,1$ ) у пацієнтів при рівні S100  $> 150$  нг/л. Однак у літературі мало даних про зв'язок між ураженням нервової системи при COVID-19 і маркером S100. В одному дослідженні виявлено підвищення рівня білка S100 у пацієнтів з неврологічною дисфункцією при COVID-19. P. Perrin та співавт. (2021) описали 5 пацієнтів з тяжким ураженням нервової системи, у яких зареєстрована потужна експресія маркера S100 у сироватці під час синдрому вивільнення цитокінів, що вказує на підвищену проникність гепатоенцефалічного бар'єра. У пацієнтів спостерігалися тремор, сплутаність свідомості, афазія, мозочкова атаксія, кома та параліч черепних нервів [28]. Це підтверджує думку, що застосування маркера S100 має значення при виразніших ураженнях нервової системи внаслідок COVID-19. У нашому дослідженні тяжкі симптоми ураження нервової системи не спостерігались, але у 46 (52 %) пацієнтів зареєстровано головний біль, міалгію, агевзію/аносмію та судоми.

Третім досліджуваним нами маркером був Е-селектин. Цей показник дисфункції ендотелію судин використовують у діагностиці серцево-судинних захворювань. У патогенезі COVID-19 Е-селектин аналізується авторами як предиктор судинних розладів. В одноцентровому дослідженні італійських учених оцінювали рівень Е-селектину в 100 госпіталізованих дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19 для порівняння тяжкості захворювання. Автори виявили зв'язок між підвищеним рівнем маркера, ризиком госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та тяжкістю COVID-19. Ці дослідники оцінили кореляцію Е-селектину з кількістю днів від появи симптомів до госпіталізації та виявили, що цей показник статистично значущо асоціюється з експресією Е-селектину ( $p = 0,004$ ), що підтверджує взаємозв'язок між залученням ендотелію в патологічний процес та прогресуванням захворювання [26]. Ми також проаналізували тривалість симптомів до моменту госпіталізації в групах, але не виявили статистично значущої

різниці ( $p = 0,1$ ), тому на відміну від зазначених авторів оцінили кореляцію біомаркерів з кількістю ліжко-днів. Установлено наявність статистично значущого зв'язку між Е-селектином та кількістю ліжко-днів ( $p = 0,08$ ), що також може свідчити про значення маркера в тяжкості COVID-19. Асоціація з підвищеним ризиком появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей у нашому дослідженні зафіксована при рівні Е-селектину  $> 25$  мкг/л ( $p < 0,05$ ). Установлено також зв'язок між кількістю ліжко-днів та маркерами S100 і NSE ( $p = 0,1$  та  $p > 0,1$  відповідно).

У доступній літературі ми не виявили аналогічних досліджень при COVID-19 у дітей. Нашу роботу слід розглядати як пілотне дослідження. Дослідження було ретроспективним та одноцентровим. Розмір вибірки був недостатньо великим для точнішої інтерпретації прогностичного значення маркера S100, хоча виявили тенденцію до зростання ВІШ ускладненого перебігу при рівні  $> 150$  нг/л ( $p < 0,1$ ). Окрім того, ми обстежували пацієнтів лише в гострий період захворювання. Рівень S100, NSE та Е-селектину визначали одноразово в перший день госпіталізації пацієнтів, тому неможливо було проаналізувати динаміку цих показників. Недостатня доказова база та брак аналогічних досліджень неврологічних симптомів та впливу вікового чинника на рівень біомаркерів при COVID-19 також є обмежувальними чинниками.

Ми розглядаємо можливість проведення подальших ґрунтовних досліджень зі збільшенням когорти пацієнтів для динамічного спостереження рівня маркерів у гострий період, обстеження пацієнтів у постковідний період для оцінки неврологічного ураження, а також вивчення когнітивних дисфункцій у дітей, що, на нашу думку, дасть змогу вдосконалити діагностичні алгоритми ускладненого перебігу захворювання.

## Висновки

Результати дослідження продемонстрували, що ускладнений перебіг і поява симптомів з боку нервової системи у дітей, госпіталізованих із COVID-19, асоціюються з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Визначення цих біомаркерів можна використовувати для прогнозування перебігу та тяжкості хвороби у дітей, що перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19.

**Джерело фінансування:** робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проекту.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження – І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко, С.О. Крамарьов; збір та обробка матеріалу – І.Ю. Серякова, Л.О. Палатна, І.В. Шпак; статистична обробка матеріалу – І.Ю. Серякова, О.О. Воронов, В.О. Дорошенко, М.О. Дуднікова; написання тексту – І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко; редагування тексту – С.О. Крамарьов.

## Список літератури

- Abbasoglu A, Sarialioglu F, Yazici N, Bayraktar N, Haberal A, Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):114-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005.
- Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1). doi: 10.1172/jci.insight.144455.
- Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in Covid-19 patients. *Sci Rep* 2020;10:18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0.
- Allgöwer C, Kretz AL, von Karstedt S, Wittau M, Henne-Bruns D, Lemke J. Friend or Foe: S100 Proteins in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 24;12(8):2037. doi: 10.3390/cancers12082037.
- Amar DD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(1):1-11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
- Baines PB, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Riordan FA, Hart CA. Endothelial cell adhesion molecules in meningococcal disease. *Arch Dis Child.* 1999;80(1):74-6. doi: 10.1136/adc.80.1.74.
- Bangshøj J, Liebetrau B, Wiberg S, et al. The value of the biomarkers neuron-specific enolase and S100 calcium-binding protein for prediction of mortality in children resuscitated after cardiac arrest. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1659-65. doi: 10.1007/s00246-022-02899-9.
- Bleau C, Filliol A, Samson M, Lamontagne L. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *J. Virol.* 2015;89:9896-908.
- Cione E, Siniscalchi A, Gangemi P, et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251819. doi: 10.1371/journal.pone.0251819.
- Deng MH, Lin CW, Sun YN, Zeng XL, Wen F. Role of E-selectin for diagnosing myocardial injury in paediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(1):49-54. doi: 10.1177/00045632166631570.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
- Dotevall L, Hagberg L, Karlsson JE, Rosengren LE. Astroglial and neuronal proteins in cerebrospinal fluid as markers of CNS involvement in Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 1999 Mar;6(2):169-78. doi: 10.1111/j.1468-1331.1999.tb00010.x.
- Guadiana Romualdo de LG, Mulero MDR, Olivo MH, et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: a case series. *The Journal of Infection.* 2021;82(2):e40-e42. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.010.
- Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125-43.
- Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscience.* 2020;1-13. doi: 10.1177/1073858420941476.
- Keyhanian K, Umerton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
- Kokkoris S, Stamatakis E, Emmanouil G, et al. Serum inflammatory and brain injury biomarkers in COVID-19 patients admitted to intensive care unit: A pilot study. *eNeurologicalSci.* 2022;29:100434. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100434.
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist L. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013;13:379-93.
- Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. *Methods in Molecular Biology.* 2019;1929:275-90. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_18.
- Krnjak L, Trunk P, Gersak B, Osredkar J. Correlation of serum S100B concentration with hospital stay in patients undergoing CABG. *Acta Clin Croat.* 2008;47(4):221-6.
- Krueger M, Heinzmann A, Nauck M. Adhesion molecules in pediatric intensive care patients with organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2007;33:359-63. doi: 10.1007/s00134-006-0453-6.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
- Lima M, Siokas V, Aloizou A-M, Liampas I, Mentis A-FA, Tsouris Z. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(11):37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
- Malaponte G, Bevelacqua V, Li Volti, et al. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res.* 2004;55:666-73. doi: 10.1203/01.PDR.0000113770.22794.DF.
- Oliva A, Rando E, Al Ismail D, et al. Role of serum E-selectin as a biomarker of infection severity in coronavirus disease 2019. *J Clin Med.* 2021;10(17):4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
- Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen LO. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain Inj.* 2015;29:446-54.
- Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):248-58. doi: 10.1111/ene.14491.
- Polyakova M, Mueller K, Arelin K, et al. Increased serum NSE and S100B indicate neuronal and glial alterations in subjects under 71 years with mild neurocognitive disorder/mild cognitive impairment. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:788150. doi: 10.3389/fncel.2022.788150.
- Sahin BE, Celikbilek A, Kocak Y, et al. Neurological symptoms and neuronal damage markers in acute COVID-19: Is there a correlation? A pilot study. *J Med Virol.* 2023 Jan;95(1):e28240. doi: 10.1002/jmv.28240.
- Sahin BE, Celikbilek A, Kocak Y, Saltoglu GT, Konar NM, Hizmali L. Plasma biomarkers of brain injury in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci.* 2022 Aug 15;439:120324. doi: 10.1016/j.jns.2022.120324.
- Savarraj J, Park ES, Colpo GD, et al. Brain injury, endothelial injury and inflammatory markers are elevated and express specific alterations after COVID-19. *J Neuroinflamm.* 2021; 18:277. doi: 10.1186/s12974-021-02323-8.
- Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7): 1132-8. doi: 10.1002/art.42094.
- Silva RC, da Rosa MM, Leão HI, et al. Brain damage serum biomarkers induced by COVID-19 in patients from northeast. Brazil. *J Neurovirol.* 2023 Apr;29(2):180-186. doi: 10.1007/s13365-023-01119-1.
- Singh P, Ali SA. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: an update. *Cells.* 2022;11(15):2274. doi: 10.3390/cells11152274.
- Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020 Sep;27(9):e52. doi: 10.1111/ene.14227.
- Tyagi M, Kapoor I, Mahajan C, Gupta N, Prabhakar H. Brain biomarkers in patients with COVID-19 and neurological manifestations: a narrative review. *J Neuroanaesthesiol Crit Care.* 2022;9:10-15. doi: 10.1055/s-0042-1744395.
- Vrettou CS, Vassiliou AG, Pratikaki M, et al. Comparative evaluation and prognostic utility of neuronal injury biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study. *Shock.* 2022; 58(6):507-13. doi: 10.1097/SHK.0000000000002017.
- Wang J, Chen S, Wang X, et al. Value of NSE and S100 protein of kawasaki disease with aseptic meningitis in infant. *Open Life Sci.* 2019;14:358-62. doi: 10.1515/biol-2019-0040.

40. Wang KK, Yang Z, Zhu T et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(2):165-80. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089.
41. Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J Infect Dis.* 2010;202:991-1001.
42. Wayne Smith C. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):S375-S379; quiz S414. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
43. Wei X, Su J, Yang K, et al. Elevations of serum cancer biomarkers correlate with severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2036-2041. doi: 10.1002/jmv.25957.
44. WHO Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 2023. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
45. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. <https://covid19.who.int/>
46. Zhang CX, Zhang DJ, Wang YL, Han W, Shi GC, Zhang HQ. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute miliary phthisis and secondary tubercular meningitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1474-8.
47. Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, et al. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care.* 2014;18:204. doi: 10.1186/cc13733.

I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, L.O. Palatna,  
I.V. Shpak, O.O. Voronov, V.O. Doroshenko, M.O. Dudnikova  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## The Value of NSE, S100, and E-Selectin Biomarkers for Predicting the Course and Severity of COVID-19 in Children

**Objective** – to investigate the relationship between the level of NSE, S100 and E-selectin biomarkers with the complicated course and symptoms of the nervous system in children with COVID-19.

**Materials and methods.** We conducted a pilot, cohort, observational, retrospective study involving 88 children aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by the PCR method, who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital in 2021–2022. During the first day of hospital stay, blood serum was collected from patients and the level of NSE, S100 and E-selectin biomarkers was determined by enzyme immunoassay.

**Results and discussion.** A complicated course was observed in 42 (47.7 %) patients. Symptoms from the nervous system were noted in 46 (52 %) patients. In patients with an uncomplicated course, the average level of NSE on the first day of inpatient treatment was ( $12.1 \pm 1.2$ )  $\mu\text{g/l}$ , S100 – ( $164 \pm 8.2$ )  $\text{ng/l}$ , E-selectin ( $12.02 \pm 1.7$ )  $\text{ng/ml}$ . In patients with a complicated course, the average levels of biomarkers were, respectively: ( $16.9 \pm 1.5$ )  $\mu\text{g/L}$ , ( $165.9 \pm 6.9$ )  $\text{ng/L}$ , and ( $15.04 \pm 1.9$ )  $\text{ng/mL}$ . An increase in the level of NSE above 15  $\mu\text{g/L}$  and E-selectin above 25  $\text{ng/ml}$  was associated with a significant increase in the risk of clinical symptoms from the nervous system and a complicated course in children with COVID-19 ( $p < 0.05$ ). The value of the S100 index above 150  $\text{ng/l}$  was associated with an increased risk of clinical symptoms of nervous system damage ( $p < 0.05$ ) and a tendency to complications ( $p < 0.1$ ). The level of all biomarkers was also associated with an increase in the duration of inpatient treatment.

**Conclusions.** Complicated course and onset of nervous system symptoms in children hospitalized with COVID-19 are associated with increased levels of the biomarkers NSE, S100, and E-selectin. Determination of these biomarkers can be used in diagnostics to predict the course and severity of the disease in children undergoing inpatient treatment for COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, S100, NSE, E-selectin, children, laboratory-instrumental diagnostics.

### Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції/Received 9.05.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 19.07.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Серякова ІЮ, Крамарьов СО, Євтушенко ВВ, Палатна ЛО, Шпак ІВ, Воронів ОО, Дорошенко ВО, Дуднікова МО. Значення біомаркерів NSE, S100 та E-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;3:20-31. doi: 10.30978/TB-2023-3-20.
- Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Palatna LO, Shpak IV, Voronov OO, Doroshenko VO, Dudnikova MO. [The Value of NSE, S100, and E-Selectin Biomarkers for Predicting the Course and Severity of COVID-19 in Childre]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2023;3:20-31. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-20>.





М.С. Опанасенко, Л.І. Леванда, О.В. Терешкович,  
С.М. Шалагай, Б.М. Конік, М.І. Калениченко,  
В.І. Лисенко, О.Д. Шестакова, М.Ю. Шамрай

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Роль інвазивної діагностики системних захворювань сполучної тканини при ураженні органів дихання

Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) — це група хвороб, спричинених неадекватними аутоімунними або імунокомплексними реакціями, що виявляються пошкодженнями різних органів і систем.

**Мета роботи** — представити власний досвід та запропонувати алгоритм діагностики системних захворювань сполучної тканини.

**Матеріали та методи.** Проведено клінічний аналіз вперше діагностованих 55 випадків СЗСТ у пацієнтів, що перебували на лікуванні на базі відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, з 2010 до 2023 рр. Серед хворих переважали жінки — 41 (74,5 %). Для гістологічної верифікації діагнозу 55 пацієнтам проведено 57 інвазивних втручань: 55 відеоторакоскопічних (VATS) та 2 ендобронхіальні (EBUS) біопсії.

**Результати та обговорення.** Ураження серцево-судинної системи мали місце у 30 (54,5 %) пацієнтів, ураження нирок — у 26 (47,3 %), набряковий синдром — у 31 (56,4 %), гіпертермія — у 22 (40,0 %), анемія — у 23 (41,8 %), підвищення ШОЕ — у 34 (61,8 %). У результаті 57 інвазивних втручань отримано 79 біоптатів різних тканин: 41 (51,9 %) плеври, 25 (31,6 %) легені, 11 (13,9 %) перикарду, 2 (2,5 %) внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Запропоновано алгоритм діагностики СЗСТ.

**Висновки.** Вперше виявлених хворих із поєднаним ураженням дихальної, серцево-судинної систем та нирок без наявності в анамнезі хронічного ураження будь-якої з них слід розглядати як групу ризику щодо подальшої діагностики СЗСТ. Застосування VATS-біопсії уражених тканин має бути стандартом дослідження разом з імунологічним підтвердженням при встановленні виду СЗСТ. Ідентифікацію виду СЗСТ слід проводити з урахуванням клінічних виявів за результатами патоморфологічного дослідження та серологічної верифікації діагнозу профільними спеціалістами.

### Ключові слова

Системні захворювання сполучної тканини, VATS-біопсія, інтерстиційне захворювання легень.

Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) — це група хвороб, спричинених неадекватними аутоімунними або імунокомплексними реакціями, що виявляються пошкодженнями різних органів та систем. Вони можуть спричинити багато легеневих ускладнень, зокрема бронхіоліт, бронхоектази, плеврит і легенеvu гіпертензію. На тлі СЗСТ розвивається інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ), яке є поширеною та серйозною формою ураження легень і характеризується різними моделями запалення

та фіброзу, що виявляють при спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) та в біоптатах із легень [5]. До системних захворювань сполучної тканини, які можуть виявлятися розвитком ІЗЛ, належать системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія, що прогресує, дерматоміозит, поліміозит, анкілозувальний спондиліт, синдром Шегрена і змішане захворювання сполучної тканини. Серед пацієнтів із ревматоїдним артритом ІЗЛ виявляють у 20–60 % осіб, прогресування захворювання за дани-

ми СКТ — у 35–45 % із них [8]. Вчасна діагностика дає змогу забезпечити належний нагляд і почати лікування для поліпшення показників захворюваності та смертності внаслідок СЗСТ. Відомо понад 200 ІЗЛ від дуже рідкісних до відносно поширених. Більшість з них характеризуються запаленням або фіброзом інтерстиційного простору, основним наслідком якого є порушення газообміну, що призводить до задишки, зниження толерантності до фізичних навантажень та якості життя. Прогноз відрізняється залежно від виду ІЗЛ. У деяких випадках може виникнути спонтанний зворотний розвиток або стабілізація, але у багатьох осіб, особливо з легенеvim фіброзом, що прогресує, розвивається дихальна недостатність, що призводить до летального наслідку [7]. За даними патогістологічного дослідження ІЗЛ, пов'язані із СЗСТ, різноманітні (неспецифічна інтерстиційна пневмонія, пневмонія, що організує (апикальний фіброз, дифузне альвеолярне пошкодження та лімфоїдна інтерстиційна пневмонія)) [2]. Незважаючи на те, що СЗСТ, пов'язані з ІЗЛ, часто розглядають разом через їхню спільну аутоімунну природу, існують суттєві відмінності за клінічними виявами і лікуванням ІЗЛ. Ця неоднорідність і міждисциплінарний характер лікування ускладнюють проведення проспективних багатоцентрових досліджень лікування, що не дає змоги отримати уявлення про розвиток ІЗЛ у пацієнтів із СЗСТ [1, 6]. Ця патологія становить великий мультидисциплінарний інтерес як у науковому плані, так і з практичного погляду, оскільки клінічно може маніфестувати ураженням будь-якого одного органа-мішені або кількох органів і систем. Крім того, СЗСТ переважно вражають осіб працездатного віку, тому проблема має медико-соціальне значення, оскільки зазначені захворювання мають хронічний прогресивний перебіг і системний характер ураження з розвитком недостатності життєво важливих органів. Прогресування може бути поступовим або з епізодами загострень. Деякі пацієнти із СЗСТ ревматичного генезу відчують загострення з раптовим прогресуванням і високою смертністю під час або відразу після нього, що супроводжується низьким рівнем 1-річної виживаності. При ідіопатичному фіброзі легень загострення визначається як гостре погіршення або розвиток задишки, пов'язаної з новими двобічними матовими затемненнями та/або ущільненнями на комп'ютерних томограмах, які накладаються на фонову картину, що відповідає фіброзу [4].

**Мета роботи** — представити власний досвід та запропонувати алгоритм діагностики системних захворювань сполучної тканини.

Таблиця. Види оперативних втручань у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини

Оперативні втручання	Кількість	
	Абс.	%
VATS-біопсія плеври	16	28,1
VATS-біопсія плеври з фенестрацією перикарда та його біопсією	11	19,3
VATS-біопсія легені, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, плеври	27	47,4
VATS-резекція S4–S5 лівої легені	1	1,8
EBUS-біопсія легені	2	3,5
Разом	57	100,0

## Матеріали та методи

Проведено клінічний аналіз вперше діагностованих 55 випадків СЗСТ у пацієнтів, які перебували на лікуванні на базі відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, з 2010 до 2023 рр. Серед хворих переважали жінки — 41 (74,5 %).

Пацієнти були госпіталізовані з такими діагнозами: дисеміноване захворювання легень (ДЗЛ) — 18 (32,7 %) випадків, ДЗЛ у поєднанні з плевритом — 13 (23,6 %), ДЗЛ у поєднанні з плевритом і внутрішньогрудною лімфаденопатією — 2 (3,6 %), округле утворення легені — 1 (1,8 %), ексудативний плеврит — 10 (18,2 %), плеврит із перикардитом — 11 (20,0 %).

Усім хворим у доопераційний період проведено загальноклінічне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ниркових показників, коагулограма), СКТ органів грудної порожнини, електрокардіографія (ЕКГ), доплер-ехокардіографічне дослідження (для виявлення стану камер серця і клапанного апарату, наявності систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, виразності легеневої гіпертензії). Для гістологічної верифікації діагнозу 55 пацієнтам проведено 57 інвазивних втручань: 55 відеоторакоскопічних (VATS) та 2 ендобронхіальні (EBUS) біопсії (таблиця).

Для імунологічної діагностики системної патології всім пацієнтам проведено скринінгові тести — визначення антинуклеарних антитіл (АНА). Ідентифікацію кожного випадку захворювання проводили разом із ревматологом на підставі результатів додаткових імунологічних досліджень (проведення підтверджувальних серологічних тестів) та відповідної кількості діагностичних критеріїв згідно із міжнародними та вітчизняними протоколами.

## Результати та обговорення

Аналіз історії хвороби пацієнтів виявив, що 37 (67,3 %) попередньо проходили лікування за місцем проживання з приводу таких нозологій: саркоїдозу — 9 (16,4 %), туберкульозу — 10 (18,2 %), серцевої недостатності — 9 (16,4 %), хронічного плевриту — 4 (7,3 %), пневмонії після гайморитомії — 2 (3,6 %), інтерстиційної пневмонії — 2 (3,6 %), кісти верхньої частки лівої легенеї — 1 (1,8 %). Усім хворим проведено лікування на підставі клініко-рентгенологічних даних. На етапі лікування 25 (45,5 %) пацієнтів були консультовані ревматологами без відповідного дообстеження. Лише негативна динаміка після терапії стала приводом для дообстеження. За результатами обстеження, проведеного в нашій клініці, виявлено ураження серцево-судинної системи у 30 (54,5 %) пацієнтів, з них у 11 (23,4 %) за даними ехокардіографії діагностували порушення клапанного апарату, у 8 (14,5 %) — ознаки дисфункції лівого шлуночка, у 6 (10,9 %) — ознаки легеневої гіпертензії. За даними електрокардіографії, порушення провідності мало місце в 14 (25,4 %) хворих, порушення ритму — у 10 (18,2 %). Ураження нирок зафіксували у 26 (47,3 %) пацієнтів, протеїнурію — у 22 (40,0 %), підвищення рівня креатиніну — у 18 (32,7 %), мікро-і макрогематурію — у 12 (21,8 %) випадках, набряковий синдром — у 31 (56,4 %), гіпертермію — у 22 (40,0 %), анемію — у 23 (41,8 %), підвищення ШОЕ — у 34 (61,8 %).

За результатами аналізу випадків СЗСТ, можливість ураження сполучної тканини запідозрили в 32 (58,2 %) хворих ще на етапі збору анамнезу та за даними лабораторних і рентгенологічних досліджень. При ретельнішому опитуванні виявлено симптоми, притаманні зазначеній патології, які не мали особливої виразності та значною мірою не порушували загального стану пацієнтів, а маніфестували лише після вірусних чи бактеріальних інфекцій, стресу, інсоляції, переохолодження, тому сприймалися пацієнтами як нормальний реконвалесцентний або адаптаційний період.

Найчастіше в нашій клініці виконували біопсію шляхом використання відеоасистованої торакальної хірургії (VATS), оскільки вона дає змогу взяти достатньо матеріалу з різних уражених тканин для дослідження. Перевагами VATS є невелика травматизація (низький об'єм крововтрати, больовий синдром, мінімальний косметичний дефект), рання активізація хворих, зменшення медикаментозного навантаження. Загалом у результаті проведених 57 інвазивних втручань отримано 79 біоптатів різних тканин: 41 (51,9 %) — плеври, 25 (31,6 %) — легенеї, 11 (13,9 %) — перикарда, 2 (2,5 %) — внутрішньогрудних лімфатич-

них вузлів. У більшості випадків були уражені легені та плевра. При морфологічному дослідженні плеври, перикарда та легень виявлено ознаки васкуліту та інтерстиційного пневмоніту. Васкуліт характеризувався деструктивно-проліферативними процесами в стінках судин з фібриноїдним некрозом, тромбозом і розвитком аневризм уражених судин, крововиливами в паренхіму легень, серозних оболонки. *Інтерстиційний пневмоніт* характеризувався продуктивними і склеротичними змінами міжальвеолярних перегородок, інфільтрацією їх лімфоїдними і плазматичними клітинами з частковою або повною облітерацією. У внутрішньогрудних лімфатичних вузлах виявлено реактивні зміни.

Морфологічне дослідження дає змогу встановити особливості змін, притаманних СЗСТ, стадію хвороби, варіант перебігу, зробити прогноз перебігу захворювання.

Проведення біопсії та адекватна оцінка морфологічних змін зумовлює раціональний підхід в терапії.

Імунологічну діагностику проводили згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR), Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [3] (рис. 1).

Швидкість зсідання еритроцитів та реактивний протеїн, які не є діагностичними маркерами СЗСТ, але мають важливе значення для моніторингу СЗСТ, дають змогу оцінити запальну активність хвороби, прогресування, прогноз перебігу хронічного запального процесу, ефективність терапії. За результатами проведених досліджень усі хворі були проконсультовані ревматологом та додатково дообстежені, згідно з наданими рекомендаціями. На підставі сумарної оцінки клініко-лабораторних даних, серологічних та патогістологічних досліджень діагностовано такі СЗСТ:

- системні васкуліти — 25 (45,5 %) випадків, з них гранульоматоз Вегенера — у 11 (20,0 %), синдром Гудпасчера — 3 (5,5 %), вузликовий періартеріїт — 5 (9,1 %), мікроскопічний поліангіїт — 2 (3,6 %), геморагічний васкуліт — 4 (7,3 %) спостереження;
- недиференційоване захворювання сполучної тканини — 16 (29,1 %) хворих (стани, що характеризуються клінічними виявами аутоімунних процесів з наявністю позитивних АНА, але при цьому не має достатньої сукупності симптомів, які б дали змогу діагностувати певне захворювання сполучної тканини);
- системний червоний вовчак — 8 (14,5 %) пацієнтів;
- системна склеродермія — 5 (9,1 %) хворих;
- синдром Шегрена — 1 (1,8 %).

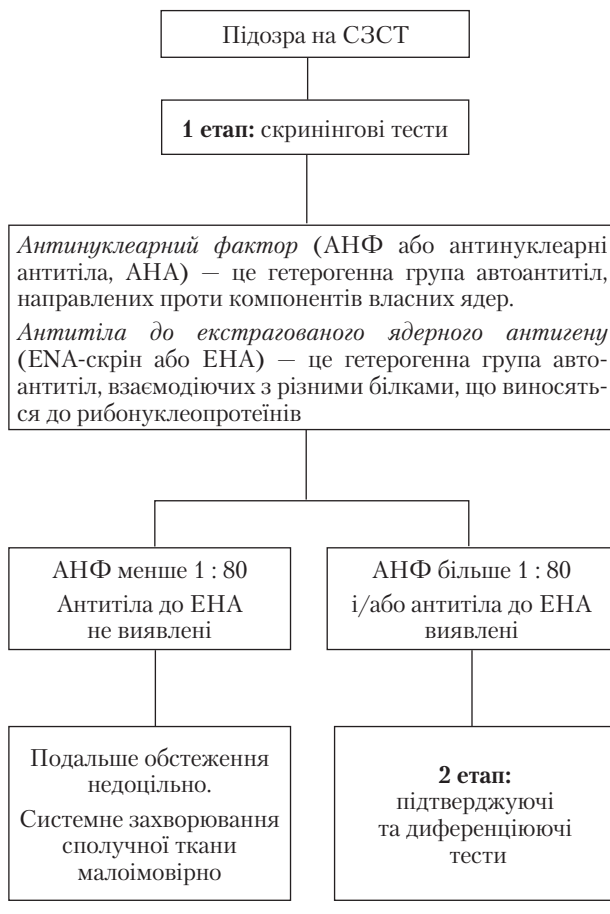


Рис. 1. Імунологічна діагностика системних захворювань сполучної тканини



Рис. 2. КТ органів грудної порожнини хворої П.

Так, 7 пацієнтам з огляду на клінічну картину одразу призначили імунотерапію, чотирьом — трохи пізніше, ще троє перебувають під ретельним наглядом профільних спеціалістів.

#### Клінічний випадок

Хвора П., 55 років, госпіталізована у відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України з діагнозом «кіста верхньої частки лівої легені». Стан хворої відносно задовільний. Скарги на незначну слабкість, швидко втому, сухий кашель. В анамнезі — хронічний риніт, наявність якого хвора пояснювала роботою з маленькими дітьми. Рентгенологічно має місце округла тінь в язичкових сегментах лівої легені, яка спостерігається кілька років. За останній рік вона збільшилася в розмірах, що викликало сумнів наявності кістозного ураження. Хвору спрямовано на хірургічне лікування з підозрою на онкологічний процес (рис. 2).

Хворій проведено хірургічне лікування: виконана VATS типова резекція S4—S5 лівої легені. У післяопераційний період виникла гектична

лихоманка без візуальних та лабораторних ознак запального процесу. Двічі було змінено режим антибактеріальної терапії, проте нормалізувати температурну реакцію не вдалося. На 8-й день після оперативного втручання отримано гістологічний висновок з чіткими ознаками гранульоматозного ураження, які становлять собою вияви васкуліту, що є прямими ознаками гранульоматозу Вегенера. Одразу хвора була проконсультована ревматологом. Призначено додаткове імунологічне дообстеження та преднізолон у дозах 1 мг/кг маси. Температура тіла нормалізувалася на 2-гу добу. Антибактеріальні препарати відмінено. Імунологічно діагноз СЗСТ підтверджено. Остаточний діагноз: Системний васкуліт (гранульоматоз Вегенера) з ураженням лівої легені (інфільтрат верхньої частки лівої легені). На 16-й день хвору в задовільному стані виписано за місцем проживання під нагляд ревматолога.

Аналіз власного досвіду виявив, що головними помилками несвоєчасної діагностики були: недостатньо зібраний анамнез, недооцінка патогномонічних скарг і симптомів захворювання, обмежена можливість провести спеціальні лабораторні дослідження чи інструментальні обстеження,

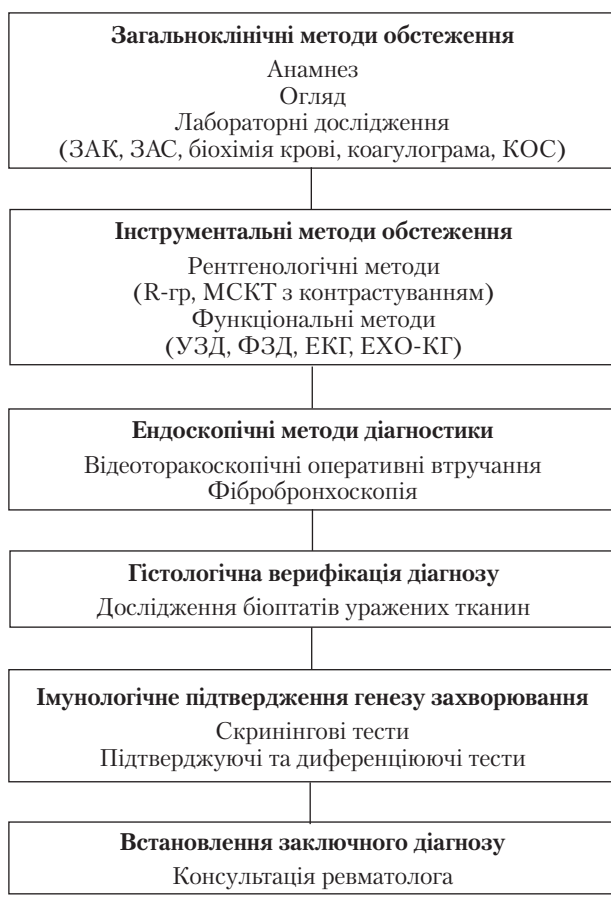


Рис. 3. Алгоритм діагностики системних захворювань сполучної тканини

ЗАК — загальний аналіз крові; ЗАС — загальний аналіз сечі; КОС — кислотно-основний стан; R-гр — рентгенографія.

неточне або неправильне трактування результатів додаткових методів обстеження, відсутня або недостатньо об'єктивна патоморфологічна верифікація діагнозу.

Проблеми із вчасною діагностикою СЗСТ зумовлені такими чинниками:

- СЗСТ характеризуються значним продромальним періодом, який не має чітких критеріїв;
- СЗСТ не мають патогномічної клінічної картини на початку захворювання та характеризуються поліморфізмом (ураження різних внутрішніх органів, судин, нервової системи, шкіри, м'язів, суглобів і кісток);
- СЗСТ часто «маскуються» іншими хворобами;
- СЗСТ мають тривалий прогресивний перебіг, непередбачуваний розвиток загострень і ремісій.

Тому нами було розроблено алгоритм діагностики СЗСТ (рис. 3).

**Джерело фінансування.** Роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — М.С. Опанасенко, О.В. Терешкович; збір даних — С.М. Шалагай, Л.І. Леванда, Б.М. Конік, О.Д. Шестакова, М.І. Калениченко, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай; інтерпретація даних — С.М. Шалагай, Л.І. Леванда; написання статті — С.М. Шалагай, Л.І. Леванда; редактування статті — Б.М. Конік, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай.

Для поліпшення і пришвидшення діагностики застосовують нові неінвазивні методи. Так, S. Ahmed повідомив, що скринінг на ІЗЛ був розширений завдяки використанню штучного інтелекту, СКТ грудної клітки з ультранизькими дозами та ультразвуковому дослідженню грудної клітки. Сироваткові біомаркери не впроваджено в клінічну практику. Виявлення пацієнтів, які потребують лікування, і вибір адекватної терапії мають важливе значення для мінімізації ризику пов'язаної з терапією токсичності. Спіральна комп'ютерна томографія високої роздільної здатності є методом вибору. Рішення щодо лікування має бути індивідуальним та ґрунтуватися на симптомах пацієнта, функції легень, радіологічних відхиленнях і ризику прогресування захворювання. Прецизійна медицина може відіграти важливу роль у визначенні оптимальної терапії для пацієнта в майбутньому. Хоча не всі пацієнти потребуватимуть лікування, сучасні підходи до лікування СЗСТ, що прогресує, зосереджені на використанні імуносупресивної терапії (циклофосфамід і мікофенолат мофетилу) [3].

Останніми роками в дослідженні СЗСТ досягнуто важливих успіхів зі схваленням препаратів для лікування ІЗЛ, пов'язаних із системним склерозом, легеневої гіпертензії, пов'язаної з інтерстиційним захворюванням легень, і різних форм легеневого фіброзу, що прогресує [5]. Однак первинна діагностика потребує вдосконалення.

## Висновки

1. Уперше виявлені хворі із поєднаним ураженням дихальної, серцево-судинної систем та нирок без наявності в анамнезі їхнього хронічного ураження слід розглядати як групу ризику щодо подальшої діагностики СЗСТ.

2. Застосування VATS-біопсії уражених тканин має бути стандартом дослідження разом з імунологічним підтвердженням при визначенні виду СЗСТ.

3. Ідентифікацію виду СЗСТ слід проводити з урахуванням клінічних виявів за результатами патоморфологічного дослідження та серологічної верифікації діагнозу профільними спеціалістами, оскільки вчасне встановлення типу нозології сприяє виявленню імунопатологічних синдромів і дає змогу запобігти формуванню імунозалежних ускладнень шляхом адекватно призначеного, патогенетично обґрунтованого лікування.

## Список літератури

1. Опанасенко МС та ін. Актуальність ендоскопічних методів первинної діагностики при встановленні виду системних захворювань сполучної тканини з маніфестуючим ураженням органів дихання. Хірургія України. 2019;(2):61-8. doi: 10.30978/SU2019-2-61.
2. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7. PMID: 30658650; PMCID: PMC6389436.
3. Felson DT, et al. American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573-86.
4. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ.* 2016 Feb 24;352:h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819. PMID: 26912511; PMCID: PMC6887330.
5. Ruano CA, Grafino M, Borba A, et al. Multimodality imaging in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Clin Radiol.* 2021 Feb;76(2):88-98. doi: 10.1016/j.crad.2020.07.035. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32868089.
6. Schulte JJ, Husain AN. Connective tissue disease related interstitial lung disease. *Surg Pathol Clin.* 2020 Mar;13(1):165-88. doi: 10.1016/j.path.2019.11.005. PMID: 32005430.
7. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013 Mar;143(3):814-24. doi: 10.1378/chest.12-0741. PMID: 23460159; PMCID: PMC3590889.
8. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet.* 2022 Sep 3;400(10354):769-86. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35964592.
9. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, Chung MP, Lee KS. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open.* 2020 Dec 16;8:100311. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100311. Retraction in: *Eur J Radiol Open.* 2022 Feb 11;9:100402. PMID: 33364263; PMCID: PMC7750149.

M.S. Opanasenko, L.I. Levanda, O.V. Tereshkovych, S.M. Shalagay, B.M. Konik,

M.I. Kalenychenko, V.I. Lysenko, O.D. Shestakova, M.Yu. Shamray

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## The Role of Invasive Diagnostics of Systemic Connective Tissue Diseases in Respiratory Inflammation

Systemic connective tissue diseases (SCDs) are a group of diseases caused by inadequate autoimmune or immune complex reactions, manifested by damage to various organs and systems.

**Objective** – to present our own experience and to propose an algorithm for the diagnosis of CTDs.

**Materials and methods.** We carried out a clinical analysis of 55 newly diagnosed cases of CTDs in patients who were treated at the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods, from 2010 to 2023. For the purpose of histological verification of the diagnosis, 57 invasive interventions were performed on 55 patients, – 55 video thoroscopic (VATS) and 2 endobronchial (EVUS) biopsies.

**Results and discussion.** lesions of the cardiovascular system occurred in 30 (54.5%) patients, kidneys – in 26 patients (47.3 %), edematous syndrome – in 31 (56.4 %) patients, hyperthermia – in 22 (40.0 %), anemia – in 23 (41.8 %), increased erythrocyte sedimentation rate – in 34 (61.8 %) cases. As a result of 57 invasive interventions, 79 biopsies of various tissues were obtained: 41 (51.9 %) of the pleura, 25 (31.6 %) of the lung, 11 (13.9 %) of the pericardium, 2 (2.5 %) of the intrathoracic lymph nodes. An algorithm for the diagnosis of SCDs is proposed.

**Conclusions.** Newly diagnosed patients with combined damage to the respiratory, cardiovascular and kidney systems without a history of chronic damage to any of them should be considered as a risk group for further diagnosis of SCDs. The use of VATS biopsies of affected tissues should be the standard of investigation along with immunological confirmation for establishing the type of SCDs. Identification of the type of SCDs should be carried out taking into account clinical manifestations based on the results of pathomorphological examination and serological verification of the diagnosis by specialized specialists.

**Keywords:** connective tissue diseases, VATS biopsy, interstitial lung disease.

### Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції/Received 26.05.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.07.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко МС, Леванда ЛІ, Терешкович ОВ, Шалагай СМ, Конік БМ, Калениченко МІ, Лисенко ВІ, Шестакова ОД, Шамрай МЮ. Роль інвазивної діагностики системних захворювань сполучної тканини при ураженні органів дихання. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:32-37. doi: 10.30978/TB-2023-3-32.
- Opanasenko MS, Levanda LI, Tereshkovych OV, Shalagay SM, Konik BM, Kalenychenko MI, Lysenko VI, Shestakova OD, Shamray MYu. [The Role of Invasive Diagnostics of Systemic Connective Tissue Diseases in Respiratory Inflammation]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2023;3:32-37. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-32>. Ukrainian.



Ю.О. Матвієнко, О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова,  
В.М. Жадан, С.Г. Ясирь

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Диференційований підхід до лабораторної діагностики алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень

Установлення імунологічних особливостей алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень з урахуванням специфічних реакцій клітин імунної системи до препаратів допоможе розробити нові методи їхньої діагностики з визначенням лабораторних маркерів.

**Мета роботи** — виявити лабораторні маркери алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень для прогнозування їхнього розвитку шляхом комп'ютерної обробки результатів імунологічних та біохімічних досліджень.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 68 хворих залежно від наявності/відсутності клінічних ознак алергійних реакцій на протитуберкульозні препарати на основі комплексного імунологічного обстеження з наступною комп'ютерною обробкою даних. Вік хворих — від 19 до 76 років, середній вік —  $(38,2 \pm 1,8)$  року. Серед обстежених було 30 (45 %) жінок та 38 (55 %) чоловіків. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом хворим призначали стандартну 4-компонентну схему лікування (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол).

**Результати та обговорення.** Розраховано співвідношення імунологічних показників для використання їх як маркерів активності реакцій гіперчутливості організму до протитуберкульозних препаратів. Усі показники за точкою найбільшої інформативності умовно розподілили на «лімфоцитарно-алергійні» (коефіцієнт гіперчутливості (КГ), лімфоцитарно-алергійний коефіцієнт) і «токсико-алергійні» (коефіцієнт з використанням реакції седиментації еритроцитів до протитуберкульозних препаратів (ТАК<sub>РСЕ</sub>) та коефіцієнт з використанням КГ (ТАК<sub>КТ</sub>), які розраховували з використанням показників функції печінки (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази) коефіцієнти.

**Висновки.** Підвищення ТАК<sub>РСЕ</sub> > 1,6 у. о. або ТАК<sub>КТ</sub> > 0,4 у. о. можна використовувати як маркер токсико-алергійної реакції у хворих на туберкульоз.

### Ключові слова

Лабораторна діагностика, алергійні реакції, токсико-алергійні реакції на лікарські препарати, туберкульоз легень.

Незадовільна переносність протитуберкульозних препаратів (ПТП) є важливою причиною неповноцінного лікування хворих на туберкульоз (ТБ) легень, що може призвести до формування медикаментозної резистентності мікобактерій ТБ і невиліковних форм хвороби [9, 14].

В Україні, як і в інших країнах, немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики побічних реакцій (ПР) ПТП. Є лише клінічні та біохімічні лабораторні діагностичні методи, які дають змогу запобігти подальшому погіршенню стану хворого при вилученні з комплексного лікування причинного

препарату. Найчастіше ПР виникають при застосуванні ПТП I ряду: піразинамід (33 %), рифампіцину (25 %), ізоніазиду (14 %), етамбутолу (6 %) [16, 17]. Токсичні вияви ПР зумовлені вибіркоким впливом ПТП на функцію різних органів і систем організму та значною мірою залежать від дози препарату й вихідного функціонального стану органів і систем, у яких він метаболізується [8]. Токсико-алергійні реакції (ТАР) спостерігають у пацієнтів з обтяженим перебігом ТБ, порушенням функції печінки з різних причин (гепатотоксичні реакції на ПТП, вірусний гепатит В та/або С, алкогольне ураження печінки, вагітність, дефіцит маси тіла). Такі реакції виникають у перші тижні лікування [16].

Алергійні реакції (АР) на ПТП виникають більше ніж у половини хворих на ТБ з побічними реакціями на лікарські препарати [4]. Медикаментозна алергія може перебігати за будь-яким із 4 типів імунологічних реакцій за класифікацією Джелла і Кумбса [6]. Найчастіше у хворих спостерігають поєднання кількох типів АР, один з яких домінує, але нерідко ПР на лікарські засоби мають змішаний або токсико-алергійний характер.

Найпоширенішим методом етіологічної діагностики медикаментозної алергії є шкірні проби з розчинами лікарських препаратів [4, 21, 22]. Із лабораторних методів діагностування медикаментозної алергії використовуються тести імуноферментного аналізу [1], тест активації базофілів, в якому за допомогою проточної цитометрії оцінюють експресію CD63<sup>+</sup>-клітин [20], але вони не завжди дають змогу диференціювати АР і ТАР.

**Мета роботи** — визначити лабораторні маркери розвитку алергійних і токсико-алергійних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень з урахуванням специфічних реакцій клітин імунної системи на препарати для прогнозування їхнього розвитку шляхом комп'ютерної обробки результатів імунологічних та біохімічних досліджень.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз даних обстеження 68 хворих на ТБ легень, які проходили стаціонарне лікування у Національному інституті фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Вік хворих — від 19 до 76 років, середній вік —  $(38,2 \pm 1,8)$  року. Серед обстежених було 30 (45 %) жінок та 38 (55 %) чоловіків.

Уперше діагностовано ТБ у 52 (77 %) хворих, рецидив ТБ — у 16 (23 %). У 37 (54 %) хворих були наявні деструктивні процеси в легенях, у 31 (45 %) — інфільтративна форма ТБ, у 28 (41 %) — дисемінована, у 2 (3 %) — вогнищева, у 7 (11 %) — інші форми ТБ.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом [15] хворим призначали стандартну 4-компонентну схему лікування (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол).

Залежно від наявності клінічних та лабораторних ознак токсичних і алергійних реакцій до ПТП пацієнтів розподілили на чотири групи: група 1 — 12 пацієнтів з клінічними ознаками АР на тлі нормальних показників функції печінки в крові, група 2 — 16 пацієнтів з ТАР (клінічними ознаками АР за наявності лабораторних ознак токсичних реакцій (підвищені показники функції печінки в крові), група 3 — 25 пацієнтів з ознаками токсичних реакцій (підвищені показники функції печінки в крові без клінічних ознак АР), група 4 — 15 хворих без клініко-лабораторних ознак АР і ТАР до ПТП. Контроль — відповідні показники 16 умовно здорових осіб (донорів крові), середній вік яких становив  $(36,5 \pm 2,2)$  року.

Усім хворим проводили стандартне клінічне, рентгенологічне, лабораторне (з обчисленням лейкограми на гемааналізаторі АВХ-mscros 60 (Франція)), біохімічне (визначення у крові рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінаміно-трансферази (АЛТ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГТПП) [11]), мікробіологічне, а також комплексне імунологічне обстеження (визначення рівня Т-лімфоцитів, їхніх основних субпопуляцій у периферичній крові за допомогою проточного цитофлуориметра FACS Calibur (Канада) шляхом їхнього фенотипування моноклональними антитілами до поверхневих мембранних диференціювальних антигенів CD (США) (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> (пан Т-клітини), CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> (Т-хелпери/індуктори), CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> (Т-супресори/цитотоксичні)) з розрахунком імунорегуляторного індексу (ІРІ)) [13].

Для специфічної діагностики, яка передбачала виявлення специфічних антитіл до ПТП, проводили оцінку сенсibilізації клітин різними методами з визначенням:

- швидкості седиментації еритроцитів (у реакції седиментації еритроцитів — РСЕ) з ПТП [5], оскільки доведено здатність еритроцитів адсорбувати на їхній поверхні чужорідні антигени, що дає підставу вважати еритроцити клітинами-інформаторами індуктивної фази АР, а також посередниками в процесах нейтралізації антигенного матеріалу на різних стадіях імунної відповіді [19];
- реакції інгібування міграції лімфоцитів (ІМЛ) з ПТП [7];
- тесту вивільнення іонів калію з лейкоцитів (ВІК) з ПТП, оскільки відомо, що із сенсibilізованих лейкоцитів при взаємодії з причинним алергеном виходять іони калію (у результаті взаємодії алергену з антитілами класу IgE



на поверхні базофілів, а також взаємодії алергену зі специфічними антитілами класу IgG, що зв'язані з нейтрофілами) [3, 18]. За приростом концентрації іонів калію в надосадовій рідині суспензії лейкоцитів, інкубованих з алергеном, можна судити про стан сенсibiliзації лейкоцитів [19].

Діагностику чутливості клітин крові хворих до ПТП рифампіцину (R), ізоніазиду (H) й етамбутолу (E) у тестах *in vitro* проводили за кінцевої концентрації препаратів 1,0 мг/мл [12].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою програми «Minitab 21» з використанням вбудованих бібліотек статистики та проведенням параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA), який застосовують для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною, непараметричного аналогу однофакторного дисперсійного аналізу – критерію оцінки контрастів Kruskal–Wallis та методом Tukey [10], критерію  $\chi^2$  для аналізу частот, р-значення якого розраховували за допомогою двостороннього точного критерію Фішера. Обчислення критеріальних значень та довірчих інтервалів проводили при заданому рівні значущості  $p < 0,05$ .

Комп'ютерну обробку даних з використанням ранжованих рядів даних з однаковою кількістю рангів (5) [10] проводили для розрахунку показників, які можуть бути використані як маркери активності АР/ТАР.

## Результати та обговорення

Для виявлення найхарактерніших ознак ТАР на підставі комп'ютерної обробки одержаних даних з урахуванням специфічних реакцій клітин імунної системи на ПТП розраховували співвідношення найхарактерніших показників, що дало змогу виявити маркери активності різних реакцій організму за участю імунної системи. Отримані показники за точкою найбільшої інформативнос-

ті умовно розподілили на так звані лімфоцитарно-алергійні коефіцієнти (коефіцієнт гіперчутливості (КГ), лімфоцитарно-алергійний коефіцієнт (ЛАК)) і токсико-алергійні коефіцієнти (коефіцієнти ТАК<sub>РСЕ</sub> і ТАК<sub>КГ</sub>, розраховані з урахуванням клітинної відповіді на ПТП у тестах РСЕ, ВІК та ІМЛ та використанням показників функції печінки АЛТ, АСТ і ГГТП).

### Лімфоцитарно-алергійні коефіцієнти

#### 1. Коефіцієнт гіперчутливості

Коефіцієнт гіперчутливості (КГ, у.о.) обчислювали з використанням показників трьох реакцій та оцінкою сенсibiliзації клітин до трьох ПТП різними методами: РСЕ, ІМЛ та ВІК, за формулою 1:

$$КГ = (\sum РСЕ_{ПТП} + \sum ВІК_{ПТП} + \sum ІМЛ_{ПТП}) : 9,$$

де  $\sum РСЕ_{ПТП}$  – сума рангів показників РСЕ з ПТП (у.о.);  $\sum ВІК_{ПТП}$  – сума рангів показників ВІК (збільшення вивільнення іонів калію з лейкоцитів крові, у.о.) з ПТП;  $\sum ІМЛ_{ПТП}$  – сума рангів показників ІМЛ (у.о.) з ПТП.

Найвищим КГ був у групі 1 ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). У хворих інших груп він був статистично значущо нижчим, але перевищував референтні значення ( $p < 0,05$ ). Отже, КГ був консолідованим показником гіперчутливості клітин крові до ПТП, індикатором сукупності різних механізмів АР на ПТП. Ці механізми можуть бути зумовлені імунологічними ефектами, які можуть виникати внаслідок тривалого застосування препаратів через місяці або роки після лікування (через наявність клітин пам'яті) та клінічно виявляються АР [2].

З огляду на значення довірчих інтервалів значущою точкою є величина КГ 8 у.о., оскільки максимальне значення довірчого інтервалу цього показника у групі 4 становило 8 у.о. (табл. 2). З цього випливає, що значення КГ  $> 8$  у.о. (група 1 та 2) може свідчити про розвиток АР/ТАР, що підтверджено найвищими значеннями КГ в групі 1 (див. табл. 1). Отже, при значеннях КГ

Таблиця 1. Лімфоцитарно-алергійні коефіцієнти як маркери активності алергійних реакцій у хворих на туберкульоз легень

Група обстежених	n	Лімфоцитарно-алергійні коефіцієнти		ІРІ
		КГ	ЛАК	
1	12	8,41 ± 0,41* <sup>□♦</sup>	6,27 ± 0,09*	1,49 ± 0,21
2	16	7,33 ± 0,43* <sup>♦</sup>	6,93 ± 1,00 <sup>□♦</sup>	1,42 ± 0,24 <sup>□</sup>
3	25	6,84 ± 0,26* <sup>♦</sup>	3,97 ± 0,33*	1,87 ± 0,26* <sup>□</sup>
4	15	7,11 ± 0,42* <sup>♦</sup>	6,20 ± 0,63*	1,28 ± 0,14 <sup>□♦</sup>
Здорові особи	16	5,17 ± 0,21* <sup>□</sup>	2,82 ± 0,33* <sup>□</sup>	1,80 ± 0,20 <sup>□</sup>

Примітка. Різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) за методом Tukey: \* з показником 1-ї групи; \* з показником 2-ї групи; <sup>□</sup> з показником 3-ї групи; <sup>□</sup> з показником 4-ї групи; <sup>♦</sup> з показником групи здорових осіб. Так само в табл. 3.

Таблиця 2. Значення довірчих інтервалів коефіцієнта гіперчутливості та лімфоцитарно-алергійного коефіцієнта у хворих на туберкульоз легень, у. о.

Коефіцієнт	Хворі на туберкульоз легень (n = 68)				Здорові особи (n = 16)
	Група 1 (n = 12)	Група 2 (n = 16)	Група 3 (n = 25)	Група 4 (n = 15)	
КГ	7,5–9,3	6,4–8,3	6,3–7,4	6,2–8,0	4,6–5,7
ЛАК	4,4–7,9	3,8–8,1	3,0–4,5	4,0–6,6	2,3–3,7

> 8 у.о. його можна використовувати як маркер гіперчутливості клітин крові до ПТП й алергії.

Також показник КГ використано для розрахунку інших коефіцієнтів (ЛАК, ТАК<sub>КГ</sub>).

## 2. Лімфоцитарно-алергійний коефіцієнт

Лімфоцитарно-алергійний коефіцієнт (ЛАК, у.о.) розраховували з використанням КГ (тобто з урахуванням алергійної відповіді клітин імунної системи на ПТП у тестах РСЕ, ВІК та ІМЛ) та ІРІ (співвідношення абсолютного вмісту у крові ( $10^9$ /л) CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup>-лейкоцитів, у.о.) за формулою:

$$\text{ЛАК} = \text{КГ} : \text{ІРІ}.$$

З огляду на значення довірчих інтервалів значущою точкою є величина ЛАК близько 4 у.о., оскільки максимальне значення довірчого інтервалу цього показника у групі здорових осіб, які не приймали ПТП (у яких не може виникнути сенсibilізації клітин до ПТП), становило 3,7 у.о. (див. табл. 2). Це підтверджено найвищими значеннями ЛАК, які були статистично значущо вищими, ніж у групі здорових осіб (див. табл. 1), у групах 1 – ( $6,27 \pm 0,09$ ) у.о. та 2 – ( $6,93 \pm 1,00$ ) у.о., тобто з клінічними виявами алергії, а також у групі 4 – ( $6,20 \pm 0,63$ ) у.о., що могло свідчити про наявність сенсibilізації клітин (навіть «прихованої»).

Отже, при значеннях ЛАК > 6 у.о. його можна використовувати як маркер сенсibilізації/гіперчутливості клітин крові до ПТП.

## Токсико-алергійні коефіцієнти

### 1. Токсико-алергійний коефіцієнт з використанням РСЕ до ПТП

Токсико-алергійний коефіцієнт з використанням РСЕ до ПТП (ТАК<sub>РСЕ</sub>, у.о.) розраховували за формулою:

$$\text{ТАК}_{\text{РСЕ}} = \text{ППк} : \sum \text{РСЕ}_{\text{ПТП}},$$

де  $\sum \text{РСЕ}_{\text{ПТП}}$  – сума рангів показників РСЕ з ПТП (у.о.); ППк (у.о.) – печінковий показник, який розраховували за формулою:

$\text{ППк} = (\text{rangALТ} + \text{rangACT} + \text{rangГГТП}) : 3$ , де rangALТ – ранжовані дані ALТ (у.о.); rangACT – ранжовані дані ACT (у.о.); rangГГТП – ранжовані дані ГГТП (у.о.).

Таблиця 3. Токсико-алергійні коефіцієнти як маркери активності токсико-алергійних реакцій у хворих на туберкульоз легень

Група обстежених	n	Токсико-алергійні коефіцієнти	
		ТАК <sub>РСЕ</sub>	ТАК <sub>КГ</sub>
1	12	$0,55 \pm 0,07^{*o}$	$0,13 \pm 0,01^{*o}$
2	16	$1,75 \pm 0,30^{*o\blacklozenge}$	$0,42 \pm 0,04^{*o\blacklozenge}$
3	25	$1,21 \pm 0,20^{*o\blacksquare}$	$0,30 \pm 0,03^{*o\blacksquare}$
4	15	$0,60 \pm 0,07^{*o\blacksquare}$	$0,14 \pm 0,01^{*o}$
Здорові особи	16	$0,84 \pm 0,05^*$	$0,21 \pm 0,01^*$

Установлено, що у хворих груп 1 та 4 ТАК<sub>РСЕ</sub> був нижчим за показники у здорових осіб на 35,0 та 28,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 3), а у хворих груп 2 і 3 – вищим на 108,0 і 44,0 % ( $p < 0,05$ ), що дає підставу вважати його маркером ТАР.

З огляду на величину довірчих інтервалів найбільше значення ТАК<sub>РСЕ</sub> для групи 3 становило 1,6 у.о. (табл. 4), тоді як у групі 2 – 2,4 (найвищий показник серед груп). Отже, значущою точкою є значення ТАК<sub>РСЕ</sub> 1,6 у.о. Цей показник можна використовувати як маркер ТАР.

### 2. Токсико-алергійний коефіцієнт з використанням КГ

Токсико-алергійний коефіцієнт з використанням КГ (ТАК<sub>КГ</sub>, у.о.) розраховували з урахуванням даних трьох реакцій (РСЕ, ІМЛ, ВІК) з оцінкою сенсibilізації клітин до трьох ПТП у кожній реакції за формулою:

$$\text{ТАК}_{\text{КГ}} = \text{ППк} : \text{КГ}.$$

Щодо коефіцієнта ТАК<sub>КГ</sub> спостерігалася тенденція, аналогічна такій у ТАК<sub>РСЕ</sub> (див. табл. 3). У хворих груп 1 та 4 він був нижчим на 38,1 та 33,4 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), у хворих групи 2 – удвічі вищим, у хворих групи 3 – вищим на 42,8 % ( $p < 0,05$ ).

З огляду на значення довірчих інтервалів значущою точкою є величина ТАК<sub>КГ</sub> 0,4 у.о., оскільки максимальне значення довірчого інтервалу цього показника у групі 3 становило 0,37 у.о., але в групі 2 зареєстровано максимальне значення довірчого інтервалу цього показника (0,51 у.о.) (див. табл. 4). Отже, значення

Таблиця 4. Значення довірчих інтервалів  $TAK_{PCE}$  і  $TAK_{KT}$  у хворих на туберкульоз легень, у. о.

Коефіцієнт	Хворі на туберкульоз легень (n = 68)				Здорові особи (n = 16)
	Група 1 (n = 12)	Група 2 (n = 16)	Група 3 (n = 25)	Група 4 (n = 15)	
$TAK_{PCE}$	0,4–0,7	1,1–2,4	0,8–1,6	0,4–0,8	0,7–0,9
$TAK_{KT}$	0,13–0,15	0,33–0,51	0,22–0,37	0,12–0,16	0,20–0,23

$TAK_{KT} > 0,4$  у. о. (група 2) могли свідчити про розвиток ТАР, що підтверджено найвищими значеннями  $TAK_{KT}$  у групі 2 (див. табл. 3). При значеннях  $TAK_{KT} > 0,4$  у. о. його можна використовувати як маркер ТАР.

Значення токсико-алергійних коефіцієнтів були найнижчими в групах 1 та 4, а найвищими – у групі 2 ( $p < 0,05$ ), що логічно й дає змогу використовувати ці показники як маркери ТАР на ПТП у хворих на ТБ.

Отже, визначення коефіцієнтів, розрахованих на підставі показників клітинного імунітету та печінкових показників крові у хворих на ТБ легень, можна використовувати як маркери АР/ТАР для прогнозування їхнього розвитку та відповідної корекції лікування.

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

**Конфлікт інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко; пошук літератури, збір і обробка матеріалу – О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, В.М. Жадан, С.Г. Ясирь, статистична обробка даних – О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, В.М. Жадан; написання тексту – О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко.

**Етичні аспекти.** Усі процедури, виконані в дослідженнях із залученням пацієнтів, проводили відповідно до етичних стандартів Національного інституту фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України щодо клінічної практики і Гельсінської декларації 1964 р. з поправками. На проведення дослідження отримано дозвіл комітету з етики (протокол № 6/2017 від 12.05.2017). Пацієнти підписали форму інформованої згоди на проведення лікування та всі необхідні діагностичні процедури.

## Список літератури

- Бабаджан ВД, Кузнецова ЛВ, Кравчун ПГ та ін. Лабораторна діагностика медикаментозної алергії. Частина 1. Методики визначення специфічних імуноглобулінів до ліків, медіаторів і цитокінів. Астма та алергія. 2013;3:21-27. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm\\_2013\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm_2013_3_4).
- Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля для всех специальностей. 4 изд. доп. К.; 2010. 552 с.
- Жадан ВМ та ін. Частота позитивних реакцій тесту викиду іонів калію лейкоцитами крові у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2(41):83. doi: 10.30978/TB2020-2-79.
- Иванова ДА, Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(6):22-29. [https://www.researchgate.net/publication/318438305\\_Profile\\_and\\_risk\\_factors\\_of\\_adverse\\_reactions\\_in\\_new\\_tuberculosis\\_cases\\_receiving\\_treatment](https://www.researchgate.net/publication/318438305_Profile_and_risk_factors_of_adverse_reactions_in_new_tuberculosis_cases_receiving_treatment)
- Каганович ДИ, Анисичкина ЗФ. Эритрограммы как метод выявления малых концентраций химических веществ на организм подростков. Гигиена и профзаболевания. 1972: 131-134.
- Кайдашев ИП. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей. К.: Медкнига; 2016. 288 с.
- Ковальчук ЛВ и др. Иммунология. Практикум: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 176 с.
- Кужко ММ, Мельник ВМ, Гуменюк МІ та ін. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати і шляхи їх усунення. Інфузія & Хіміотерапія. 2020;4:13-16. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/infch\\_2020\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/infch_2020_4_4) doi: 10.32902/2663-0338-2020-4-13-16.
- 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: 82-88. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/3105>.
- Обробка результатів багаторівневих експериментів. [https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka\\_rezultativ\\_bagatorivnevih\\_eksperimentiv](https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimentiv) (дата звернення 19.08.2022).
- Окусок О, Гришук Л, Кравець Н та ін. Функціональні порушення печінки у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень. Інфекційні хвороби. 2017;4(90):23-29.
- Панасюкова ОР, Рекалова ОМ, Матвієнко ЮО та ін. Застосування лабораторних методів для визначення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4(32):9-14. doi: 10.30978/TB2019-4-9.
- Пинегин БВ и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. М.: ГНЦИММРФ; 2001;53:13.
- Просветов ЮВ. Побічна дія протитуберкульозних препаратів алергійного характеру у хворих на туберкульоз легень (гормонально-метаболічні й імунні аспекти патогенезу, профілактики та лікування): автореф. дис. ...д-ра мед. наук. К:

- ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»; 2009. 31 с.
15. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 / МОЗ України. Київ; 2014. 128 с.
  16. Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Процик ЛМ та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:13-24.
  17. Феценко ЮІ, Черенько СО, Красільнікова НП та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. Укр пульмонолог журн. 2008;4: 8-13. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/08/pdf08-4/8.pdf>.
  18. Янченко ВВ, Новиков ДК. Применение теста выброса ионов калия для диагностики и профилактики аллергических осложнений лекарственной терапии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999;1:67-70.
  19. Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2018;15;11(1);1-13. doi: 10.1186/s40413-018-0197-0.
  20. Marraccini P, et al. Basophil Activation Test Application in Drug Hypersensitivity Diagnosis: An Empirical Approach. Arch Allergy Immunol. 2018;177(2):160-166. doi: 10.1159/000490116.
  21. Zaikov S, Bogomolov A, Grishilo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. Allergy. 2019;74:749-749.
  22. Zaikov S, Bogomolov A, Gryshylo A. Hypersensitive reactions to antituberculosis drugs. Allergy. 2018;73:211-212.

Yu.O. Matvienko, O.M. Rekalova, O.R. Panasyukova, V.M. Zhadan, S.G. Yasyr

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Differentiated Approach to Laboratory Diagnostics of Allergic and Toxic-allergic Reactions to Medications in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Determination of laboratory markers of allergic and toxic-allergic reactions to medicines will help to develop new methods of their diagnosis based on the specific immune cells reactions to medicines in patients with pulmonary tuberculosis.

**Objective** – to identify laboratory markers of allergic and toxic-allergic reactions to medications through computer processing of the results of immunological and biochemical studies in patients with pulmonary tuberculosis to predict their development.

**Materials and methods.** The results of the complex clinical, immunological and biochemical examination of 68 patients were analyzed depending on the presence/absence of clinical signs of allergic reactions to anti-tuberculosis drugs based on computer processing of the data.

**Results and discussion.** The ratios of immunological indicators were calculated for their use as the markers of activity of hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs. All indicators were conditionally divided into «lymphocyte-allergic» coefficients (hypersensitivity coefficient (CG), lymphocyte-allergic coefficient (LAK) and «toxic-allergic» coefficients (TAC<sub>RSE</sub> and TAC<sub>KG</sub> coefficients), which were calculated using liver function indicators ALT, AST and GGT) according to the point of greatest informativeness. coefficients, which were calculated using liver function indicators ALT, AST and GGT).

**Conclusions.** It is possible to use an increase to 1.6 units TAC<sub>RSE</sub> or to 0.4 units TAC<sub>KG</sub> as markers of toxic-allergic reaction in patients with tuberculosis.

**Keywords:** laboratory diagnostics, allergic reactions, toxic-allergic reactions to medicines, pulmonary tuberculosis.

### Контактна інформація:

Матвієнко Юлія Олександрівна, к. біол. н., ст. наук. співр. лабораторії клінічної імунології  
<http://orcid.org/0000-0002-8539-8999>  
 03038, м. Київ, вул. Амосова, 10. E-mail: matvienkoyl@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 07.06.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 17.08.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Жадан ВМ, Ясирь СГ. Диференційований підхід до лабораторної діагностики алергічних і токсико-алергічних реакцій на лікарські препарати у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:38-43. doi: 10.30978/TB-2023-3-38.
- Matvienko YuO, Rekalova OM, Panasyukova OR, Zhadan VM, Yasyr SG. [Differentiated Approach to Laboratory Diagnostics of Allergic and Toxic-allergic Reactions to Medications in Patients with Pulmonary Tuberculosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:38-43. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-38>. Ukrainian.



R.I. Vereshchako, S.V. Zemskov, V.I. Petrenko, P.V. Ivanchov  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

# The Significance of Reconstructive Tracheal and Bronchial Surgery in the Context of Malignant Pulmonary Tumours

Lung cancer holds a prominent position in the malignant mortality rates. Despite the rapid advancement of pharmacological approaches to the lung malignancy treatment, surgical interventions remain relevant and pertinent in contemporary practice. The choice of an appropriate therapy for local lung cancer presents a particularly acute dilemma. This issue gives rise to contradictions as it necessitates a tailored approach for each individual case. In such instances, the only radical treatment methods for lung cancer involve surgical interventions, namely pneumonectomy and lobectomy/bilobectomy. The preference leans towards lobectomy, given that this choice mitigates disability, thereby enhancing the patient's quality of life. Organ-preserving surgery holds a distinct significance for patients with compromised functional reserves, where complete lung resection is intolerable. However, at the time of identifying centrally located lung neoplasms, tumors or metastatic lymph nodes often extend to the orifices of the segmental and main bronchi. A lobectomy is feasible only with the resection (wedge-shaped or circumferential one) of the main bronchus and subsequent bronchoplasty. Tumor invasion of the pulmonary artery presents a formidable obstacle to organ-preserving surgery.

In cases where pneumonectomy is intolerable, bronchoangioplastic lobectomy/bilobectomy stands as the sole viable radical intervention. Pneumonectomy with wedge-shaped or circumferential resection of the trachea, followed by tracheobronchoplasty, represents one of the most intricate procedures in thoracic surgery. However, when the tumor extends to the tracheal bifurcation, only this operation allows for a radical surgical approach. Notably, in circumstances where the tumor (carcinoid) affects the main bronchus, partial circumferential bronchial resection with subsequent bronchoplasty becomes feasible. Thus, the entire pulmonary ventilation capacity is preserved. Clinical observations of such procedures have been documented in patients with diminished functional reserves.

## Keywords

Lung cancer, tracheobronchoplastic surgery, organ-preserving interventions, local cancer, lymphadenopathy.

Respiratory tract malignancies remain a significant global concern, of which, according to contemporary literature, in 2018, more than 2 million new cases were diagnosed. Unfortunately, 1.8 million individuals died from this pathology [5]. Lung cancer (LC) is characterized by rapid growth and metastasis. According to the cancer registry data in Ukraine for 2020, cancer of the trachea, bronchi, and lungs was identified in 8,222 men and 2,129 women [1]. In 2022, the incidence of malig-

nant lung neoplasms in Ukraine was 40.5 per 100,000 population [6]. The World Health Organization (WHO) reports that about 10 million people worldwide die annually from oncological diseases. Malignant diseases claim the lives of every sixth inhabitant of the planet [2]. LC holds the first place in oncological mortality. Despite the variety of modern diagnostic methods, this pathology is typically diagnosed at advanced stages (III–IV). The authors claim that only 20–25 % of patients diag-

nosed with non-small cell LC are potentially operable. However, recurrence of the disease is diagnosed in 30–55 % of patients who undergo surgical treatment, and ultimately, patients die from LC [3]. Patients with local LC require a specialized approach to treatment. Since surgical intervention is the only radical treatment method today, each potentially operable case must be considered in a multidisciplinary manner, especially in cases where the patient has limited functional capacities. In this paper, clinical cases of patients who underwent radical tracheobronchoplastic surgery are presented.

### Clinical case 1

A 75-year-old *patient P.*, was admitted on January 17, 2016, with complaints of hemoptysis, a persistent dry cough, and dyspnea during physical activity. Fibrobronchoscopy revealed the presence of a tumor in the upper lobe bronchus of the left lung, along with the bronchial passage obturation. A chest Computer tomography (CT) with contrast (Fig. 1) showed a new malformation in the upper left lung. This growth extended towards the upper lobe bronchus and was closely situated near a branch of the left pulmonary artery possibly indicating invasive characteristics.

According to the patient's medical history, two decades ago, he underwent an upper right lobectomy to address a tumor located in the upper region of the right lung. This prior surgical intervention renders the option of performing a left-sided pneumonectomy (necessary due to the current tumor's location) unviable, as the upper lobe on the right side is absent. Consequently, the proposed course of action involved a left-sided thoracotomy, accompanied by an intraoperative assessment, with possibility of a reconstructive, organ-preserving procedure (Fig. 2).

A left lateral thoracotomy was performed. Upon revision, it was observed that the tumor was localized at the root of the upper portion, and did not extend into the structures of the lower portion. After separating the interlobar fissure, ligating and transecting the arteries of the anterior and posterior-apical segments of the upper portion, an invasion was found at the artery's orifice in the lingular segments of the upper portion. The upper pulmonary vein was ligated and divided manually. Subsequently, a circumferential resection of the left main bronchus and the lower lobar bronchus was performed at its division into the bronchus of the sixth segment and the stem of the basal segments. This allowed for a peripheral instrumental resection of the pulmonary artery within the tumor invasion zone, while preserving the unchanged vessel wall (macroscopically) (Fig. 3).

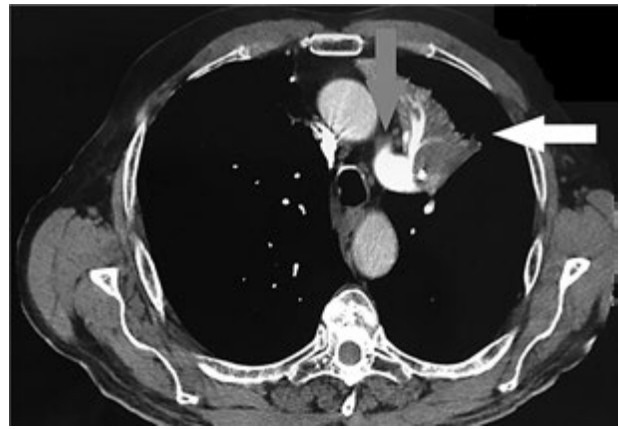


Fig. 1. CT of patient P. The white arrow indicates the tumor in the upper left lung, while the gray arrow indicates the left pulmonary artery

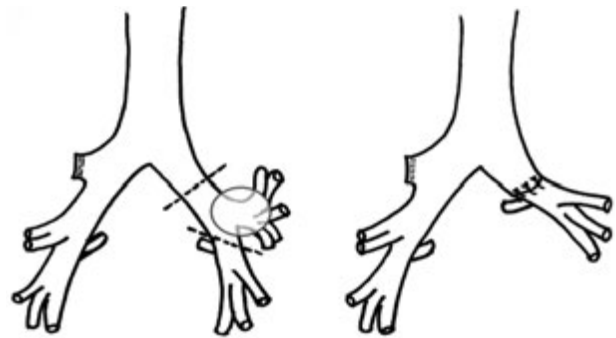


Fig. 2. Scheme of the operation

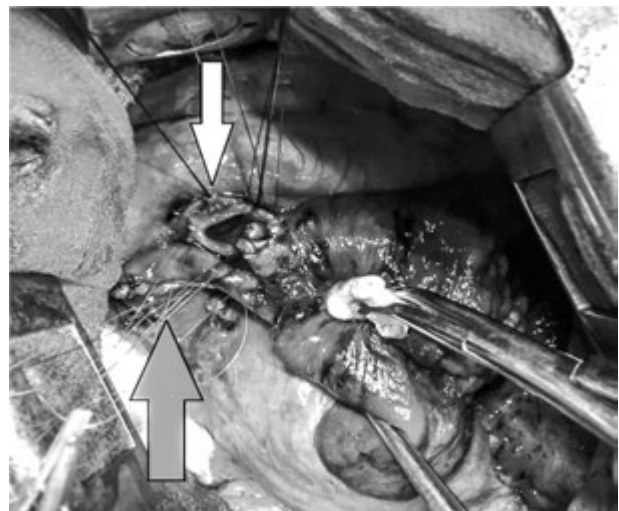


Fig. 3. Intraoperative photo: the area of pulmonary artery resection is indicated by the gray arrow, and the initial stage of forming an anastomosis between the left main bronchus and the segmental bronchi is indicated by the white arrow

After completing the anastomosis, the latter was checked for tightness and the ventilation of the lower part of the left lung was restored (Fig. 4).

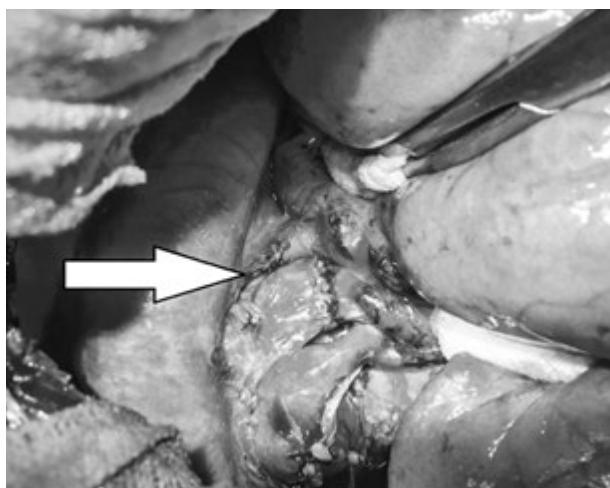


Fig. 4. Intraoperative photo: the white arrow indicates the final appearance of the formed anastomosis

The postoperative period was without complications. Histological conclusion: squamous cell lung carcinoma pT2pN1M0, G2. The resection margins of the bronchial tree and pulmonary artery are clear. On the 22<sup>nd</sup> day after the surgery, the patient was discharged in satisfactory condition. Chest X-ray before discharge (Fig. 5).

#### Clinical case 2

A 30-year-old *patient T.*, referred to the clinic of Bogomolets National Medical University, Department of Oncology, based at Kyiv Clinical Hospital No. 3, in September 2016. She complained of a cough and dyspnea during moderate physical exertion. Prior to her visit, she had undergone chest CT and FBS (Fig. 6) at one of the medical facilities in Kyiv. A malignant tumor (carcinoid) of the right main bronchus was diagnosed, and a right-sided pneumonectomy was suggested. The patient refused the proposed treatment.

We proposed an organ-preserving surgical option (Fig. 7).

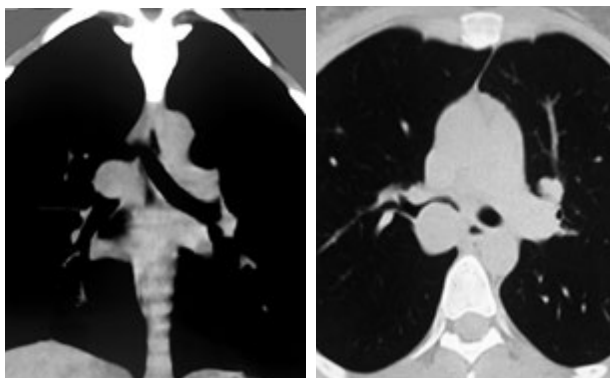


Fig. 6. CT scans of the chest of patient T.



Fig. 5. Chest X-ray of patient P. before discharge

On September 19, 2016, a right-sided lateral thoracotomy was performed. A circumferential resection of the right main bronchus was performed, leaving one-half of a bronchial ring from the carina (proximal margin) and in the region of the division of the right main bronchus into the upper lobar and intermediate bronchi (distal margin) (Fig. 8 and 9).

After the circumferential resection of the right main bronchus, an anastomosis was created between the tracheal bifurcation and the upper lobar and intermediate bronchi (Fig. 10).

As for the specifics: the tumor (Fig. 11) did not extend beyond the boundaries of the right main bronchus, regional lymph nodes, and there was a significant amount of mucopurulent sputum in the right lung (sanitation during the operation).

Postoperative period proceeded without complications. Histological conclusion: atypical carcinoid of the right main bronchus, bronchial margins are ablative, no metastases in regional lymph nodes detected. The patient regularly

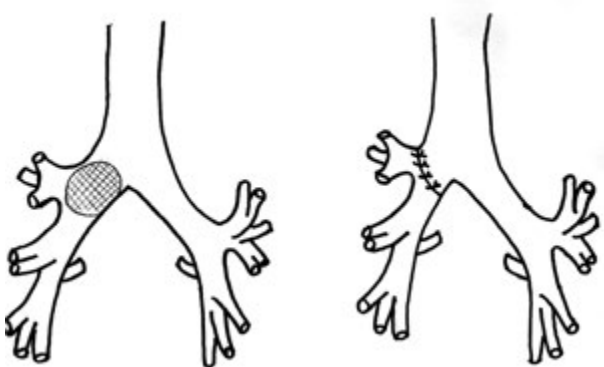


Fig. 7. Proposed surgical procedure scheme for patient T.

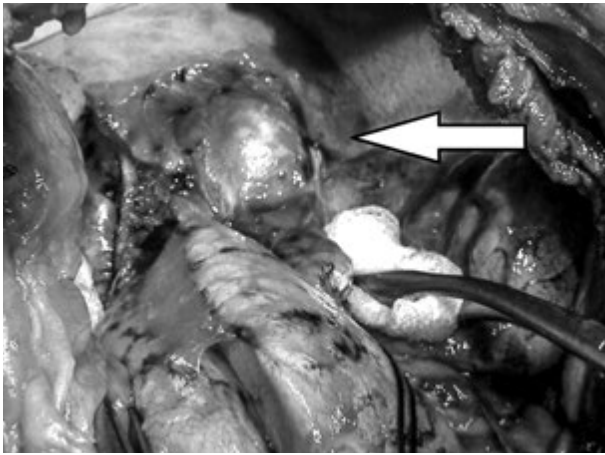


Fig. 8. Intraoperative photo: the white arrow indicates the carcinoid tumor of the right main bronchus

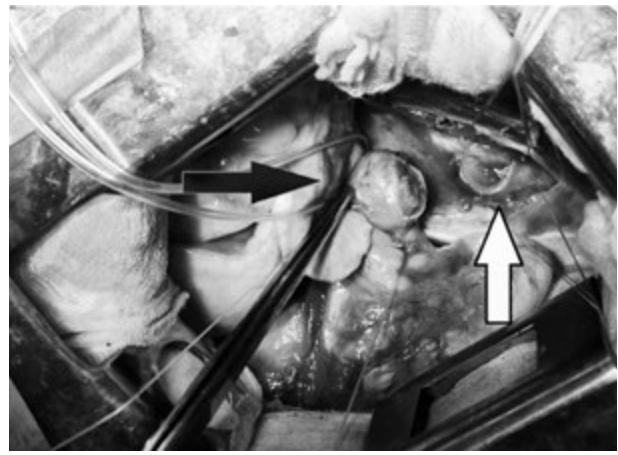


Fig. 9. Intraoperative photo: the white arrow indicates the transected right main bronchus, the gray arrow indicates the tumor within the lumen of the resected right main bronchus



Fig. 10. Intraoperative photo: the stage of forming an anastomosis between the tracheal bifurcation and the upper lobar, intermediate bronchi



Fig. 11. Macroscopic specimen, tumor of the right main bronchus

undergoes follow-up examinations (chest X-ray, fibrobronchoscopy), and there is no evidence of disease recurrence.

### Clinical case 3

A 65-year-old *patient S.*, was admitted on January 9, 2018, to the clinic of the Bogomolets National Medical University, Department of Oncology, at Kyiv Clinical Hospital No. 3. The patient complained of cough and shortness of breath during moderate physical exertion. CT of the chest revealed signs of central endobronchial cancer of the upper lobe of the right lung with invasion into the right main bronchus (Fig. 12).

We offered the patient surgical intervention for the right lung resection, and a wedge resection of the tracheal bifurcation (Fig. 13).

On January 15, 2018, the patient underwent a right posterior-lateral thoracotomy. A pneumonec-

tomy with a wedge resection of the tracheal bifurcation was performed (Fig. 14).

After mobilizing the tracheal bifurcation, a through-the-pleura breathing shunt was used (Fig. 15).

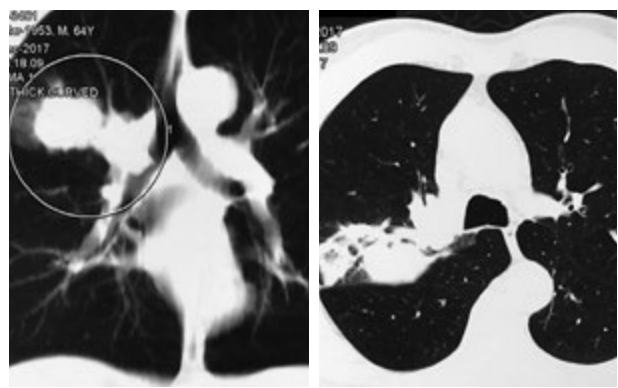


Fig. 12. Chest CT scan of patient S.



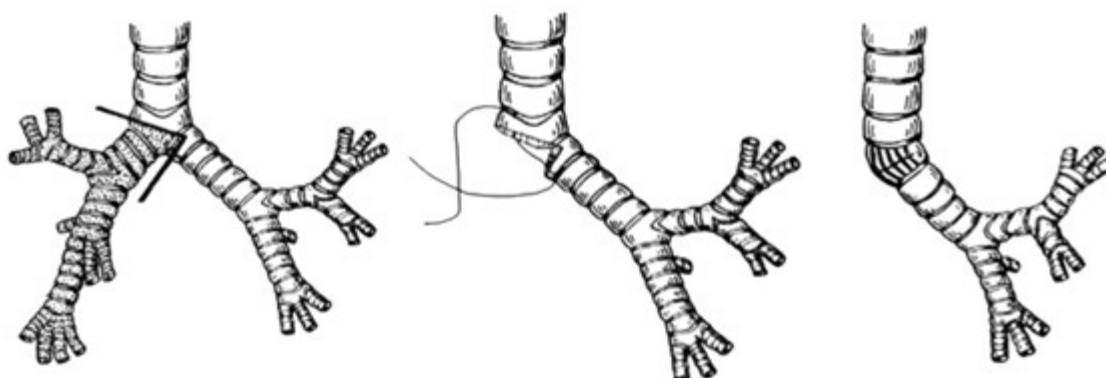


Fig. 13. Proposed treatment plan for patient S.

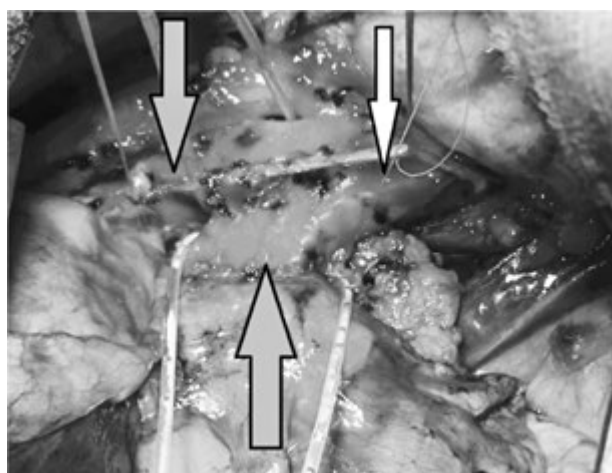


Fig. 14. Intraoperative photo: tracheal bifurcation dissected — white arrow, right and left main bronchi — gray arrows

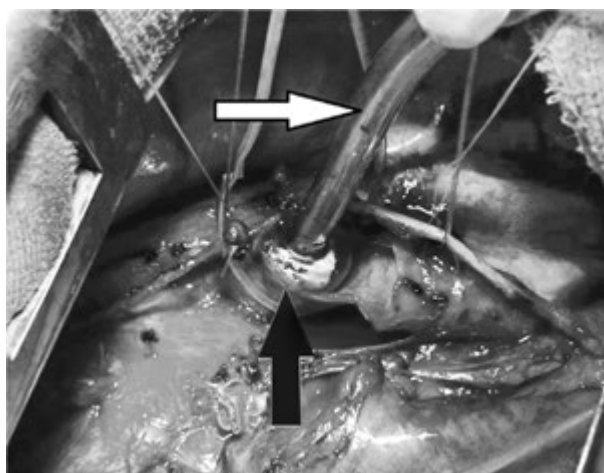


Fig. 15. Intraoperative photo: tracheal bifurcation dissected. The white arrow indicates the through-the-pleura shunt used to provide ventilation to the left lung. The black arrow points to the left main bronchus

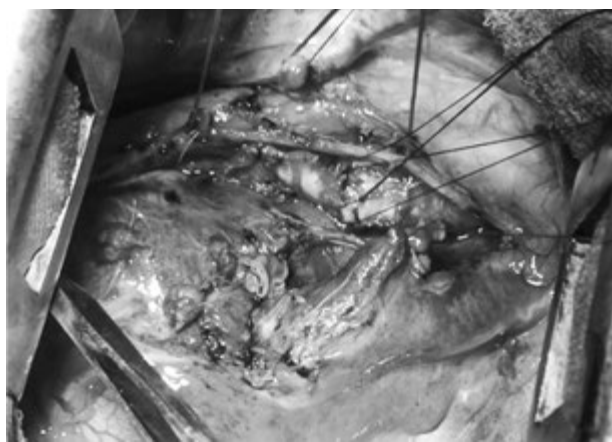


Fig. 16. Intraoperative photo: final appearance of the formed anastomosis

Tracheobronchial tree integrity was restored by a «three-quarters» anastomosis between the left main bronchus and the trachea. (Fig. 16).

The postoperative period proceeded without complications. Patient S. was discharged on the 11<sup>th</sup> day.

### Conclusions

The presented clinical observations vividly demonstrate the necessity for an individual approach to the surgical treatment of oncological pathology. This is particularly crucial in lung surgeries, given its direct impact on preserving the patient's respiratory function, as evidenced in the case of the young female patient. The proposed pneumonectomy, while potentially radical from an oncological standpoint, would have considerably compromised the respiratory function, limited physical activity, and diminished the quality of life for a 30-year-old patient, with a risk of cardiac failure. Conversely, in the case of the patient described in the first clinical observation, the surgical procedure adopted proved to be oncologically radical, facilitating the retention of a healthy lower portion of the left lung and an improved quality of life. Importantly, this approach successfully averted the need for palliative chemoradiotherapy, mirroring the course of action taken with patient S.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: participation of the authors: authors have equal shares of participation in the article.

## References

1. Федоренко ЗП та ін. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюлетень національного канцер-реєстру України № 23. Київ: Національний канцер-реєстр України; 2022. [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/index.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm).
2. Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIASTrial study group. Endosonography with or without confirmatory mediastinoscopy for resectable lung cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2023;(5):220. doi: 10.1200/JCO.22.01728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018653/>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer.* 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
4. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
5. Franco F, Carcereny E, Guirado M, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. *PLoS One.* 2021;16(6):e0251761. Published 2021 Jun 2. doi: 10.1371/journal.pone.0251761.
6. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, et al. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiol.* 2020 Apr;65:101663. doi: 10.1016/j.canep.2019.101663.

Р.І. Верещако, С.В. Земсков, В.І. Петренко, П.В. Іванчов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Роль реконструктивної хірургії трахеї та бронхів при злоякісних пухлинах легень

Рак легень посідає провідне місце в смертності від злоякісних захворювань. Незважаючи на стрімкий розвиток медикаментозних методів лікування онкологічних уражень легень, хірургічні підходи досі застосовують. Актуальним є питання щодо вибору методу лікування місцево поширеного раку легень, оскільки потрібен індивідуальний підхід. Єдині радикальні методи лікування – хірургічні втручання з приводу раку легень (пневмонектомія та лобектомія/білобектомія). Перевагу віддають лобектомії, оскільки це зменшує інвалідизацію, а отже, поліпшує якість життя хворого. У пацієнтів із низькими функціональними резервами, коли видалення цілої легені небажане, виконують органощадні операції. Однак на момент виявлення центрально розташованого новоутворення легені пухлина або метастатичні лімфовузли часто поширюються на устя часткового й головного бронха. Виконання лобектомії можливе лише з резекцією (клиноподібною або циркулярною) головного бронха та бронхопластиком. Інвазія пухлиною легеневої артерії – серйозна перешкода для органощадної операції. За неможливості виконання пневмонектомії бронхоангіопластична лобектомія/білобектомія – єдине можливе радикальне втручання. Пневмонектомія з клиноподібною або циркулярною резекцією трахеї та трахеобронхопластиком належить до найскладніших операцій у торакальній хірургії. Однак якщо пухлина поширюється на біфуркацію трахеї, то лише ця операція дасть змогу виконати радикальне втручання. Якщо пухлина (карциноїд) уражає головний бронх, то можливе виконання парціальної циркулярної резекції бронха з подальшою бронхопластиком. Це дає змогу зберегти весь дихальний об'єм легені. Наведено клінічні спостереження таких операцій у хворих із низькими функціональними резервами.

**Ключові слова:** рак легень, трахеобронхопластичні операції, органощадні втручання, місцево поширений рак, лімфоаденопатія.

### Контактна інформація:

Верещако Роман Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри онкології  
<https://orcid.org/0000-0002-5706-6823>  
 01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
 E-mail: sanko.piskora@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 15.05.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 21.07.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Vereshchako RI, Zemskov SV, Petrenko VI, Ivanchov PV. The Significance of Reconstructive Tracheal and Bronchial Surgery in the Context of Malignant Pulmonary Tumours. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2023;3:44-49. doi: 10.30978/TB-2023-3-44.
- Vereshchako RI, Zemskov SV, Petrenko VI, Ivanchov PV. The Significance of Reconstructive Tracheal and Bronchial Surgery in the Context of Malignant Pulmonary Tumours. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2023;3:44-49. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-44>.



O.V. Stopolyanskiy

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

# Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients with Central Nervous System Tuberculosis

**Objective** – to identify risk factors associated with the development of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-infected patients with central nervous system tuberculosis. The analysis assessed the relationship between the risk of developing TB-IRIS with neurological manifestations and the following factors: 1) viral load before antiretroviral therapy (ART) initiation; 2) CD4<sup>+</sup> lymphocyte of blood before ART initiation; 3) duration of antituberculosis therapy before starting ART; 4) presence of active tuberculosis at the time of ART initiation.

**Materials and methods.** 112 cases of neurological TB-IRIS were analyzed. These patients were treated and observed during the 1 year in anti-tuberculosis facilities in Kyiv and Kyiv region in 2017–2021. All patients received ART in accordance with the HIV treatment protocols adopted in Ukraine. Treatment according to the standard of tuberculosis treatment adopted in Ukraine. The logistic regression model construction method was used to analyze.

Statistical processing of the obtained data was carried out using free software – the EZR package (version 1.61; <https://www.jichi.ac.jp/>).

The study was carried out as part of the applied research work 0121U107800 «Predicting the development of the incidence of tuberculosis in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic», funded by the Ministry of Health of Ukraine.

**Results and discussion.** After calculations, two factor signs were identified, associated with the of developing TB-IRIS with neurological manifestations: the baseline level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes in 1 μl of blood at the beginning of treatment and the presence of active tuberculosis at the time of ART initiation.

**Conclusions.** It was found that the risk of developing TB-IRIS with neurological manifestations is significantly associated ( $p < 0.05$ ) with the following factors: 1) the level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes in 1 μl at the beginning of treatment; 2) presence of active tuberculosis at the time of ART initiation.

## Keywords

Tuberculosis, HIV, tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, antiretroviral therapy.

Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) is an intensified inflammatory immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens due to the restoration of the immune system in HIV-infected patients. It is observed during antiretroviral therapy within 6 months of initiation. TB-IRIS represents the most

common form of Immune Reconstitution Syndrome (IRS), occurring in 25–50 % of cases [6, 8]. In HIV-infected patients with a history of tuberculosis at the time of antiretroviral therapy (ART) initiation, TB-IRIS occurs in 15.7 % of cases [8], rising to 35 % among pediatric patients [4]. TB-IRIS with neurological disorders is observed in 10–12 % of all

TB-IRIS cases [2]. Mortality rates vary but range from 0–15 % for all forms of IRS [9], reaching 75 % in cases involving central nervous system (CNS) tuberculosis [7]. Additionally, TB-IRIS with neurological manifestations often leads to persistent disability [2].

Understanding key risk factors is crucial and greatly facilitates the diagnosis of TB-IRIS. The presence of infection in the body at the time of initial antiretroviral therapy administration in the setting of pronounced immunodeficiency increases the likelihood of TB-IRIS development. TB-IRIS is more frequently seen in young males. Different ART regimens have varying effects on the frequency of TB-IRIS occurrence. Genetic predisposition also plays a significant role [3].

Risk Factors for the Development of TB-IRIS in Order of Significance [3]:

- Active tuberculosis presence at the onset of ART.
- Severe immunosuppression.
- Simultaneous initiation (or a short time gap) of tuberculosis treatment and ART commencement.
- Social factors: drug addiction, alcoholism.
- Genetic predisposition.

Among the primary factors contributing to the development of TB-IRIS, the presence of localized or disseminated forms of active tuberculosis in patients starting ART is considered significant [1]. A substantially increased risk of TB-IRIS is associated with a low baseline CD4<sup>+</sup> lymphocyte count (below 50 cells/ $\mu$ L) and a high baseline viral load (greater than 100,000 RNA copies/ $\mu$ L).

**Objective** – to identify risk factors associated with the development of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-infected patients with central nervous system (CNS) tuberculosis.

## Materials and methods

The study was carried out as part of the applied research work 0121U107800 «Predicting the development of the incidence of tuberculosis in Ukraine in connection with the COVID-19 pandemic», funded by the Ministry of Health of Ukraine.

We conducted an analysis of 112 confirmed cases of central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients who had recently (within 6 months) initiated ART.

All patients received treatment at tuberculosis facilities in Kyiv and the Kyiv region from 2017 to 2021.

All patients received ART according to established HIV treatment protocols.

Tuberculosis treatment was administered in accordance with the sensitivity of the pathogen to antituberculosis therapy, following tuberculosis treatment standards.

The outcome was considered negative if TB-IRIS with confirmed CNS tuberculosis developed in patients within 1 year from the start of ART.

Excluded from the study were cases where:

- 1) patients voluntarily discontinued ART or had ART discontinued for other reasons;
- 2) patients withdrew from the study (transferred);
- 3) patients died during the observation period from causes unrelated to HIV and TB (accidents, etc.).

For the analysis of risk factors associated with the development of CNS TB-IRIS, logistic regression models were constructed and analyzed. A multifactorial (four-factor) prediction model for assessing the risk of developing CNS TB-IRIS was developed.

Statistical data processing was performed using the free software package EZR [2] package (version 1.61; <https://www.jichi.ac.jp/>).

## Results and discussion

To determine the relationship between the risk of developing TB-IRIS with central nervous system (CNS) tuberculosis, a multifactorial mathematical model of linear logistic regression was assessed and analyzed.

This model was constructed based on four factorial features:

- 1) viral load before initiating ART treatment (RNK HIV);
- 2) CD4<sup>+</sup> lymphocyte count per microliter of blood before initiating ART treatment (CD4<sup>+</sup>);
- 3) duration of antituberculosis therapy before commencing ART (durationART);
- 4) presence or absence of active tuberculosis at the time of ART initiation (ActivTB).

The analysis was conducted on the results of examining 112 patients. When constructing the four-factor model, a dependency of the development of TB-IRIS with CNS tuberculosis on the specified factorial features was identified. The area under the ROC curve was 0.96 (95 % CI 0.914–1.000), which is statistically significant ( $p < 0.05$ ) exceeding 0.5, indicating the adequacy of the constructed model (Fig. 1).

Table 1 presents the coefficients evaluation results of the model.

To select the minimal set of predictor variables related to the outcome variable, we used the Stepwise variable selection method and the Bayesian Information Criterion (BIC). After calculations, two predictor variables associated with the risk of fatal outcomes were identified:

- 1) CD4<sup>+</sup> (baseline CD4<sup>+</sup> lymphocyte count per microliter of blood at the beginning of treatment);
- 2) ActivTB presence of active tuberculosis at the time of ART initiation.

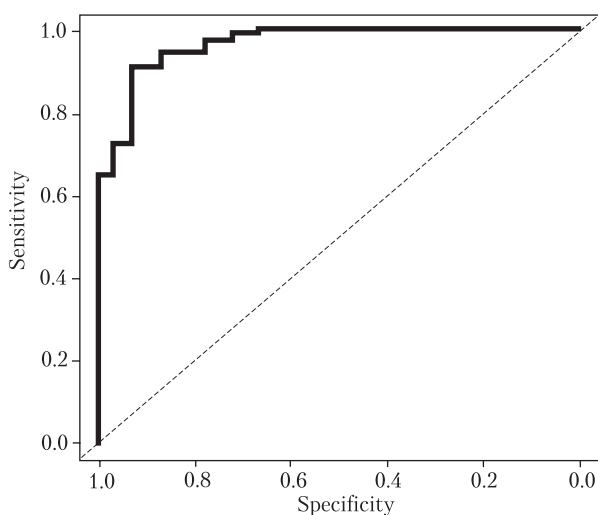


Fig. 1. ROC Curve of the four-factor logistic regression model for predicting the development of TB-IRIS with CNS tuberculosis

Table 1. Coefficients of the four-factor logistic regression model for predicting the development of TB-IRIS with CNS tuberculosis

Indicator	Model coefficient values, $b \pm mb$	Significance level of coefficient difference from 0, $p$
Duration ART	$0.88 \pm 1.12$	0.1
RNK HIV	$1.26 \pm 1.28$	0.32
CD4 <sup>+</sup>	$-0.02 \pm 0.008$	0.01*
ActivTB	$0.000007 \pm 0.000003$	0.037*

Note. \* The difference of the model parameter from 0 is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Table 2. Coefficients of the two-factor logistic regression model for predicting the risk of developing TB-IRIS with CNS tuberculosis

Indicator	Model coefficient values, $b \pm mb$	Significance level of coefficient difference from 0, $p$
CD4 <sup>+</sup>	$-0.017 \pm 0.007$	0.019*
Activ TB	$0.000008 \pm 0.000009$	0.01*

Note. \* The difference of the model parameter from 0 is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

There is no conflict of interest.

## References

- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 20;365(16):1471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
- Bovijn L, Solomons R, Marais S. Neurological TB in HIV. In: Sereti I, Bisson GP, Meintjes G (eds). *HIV and Tuberculosis.*

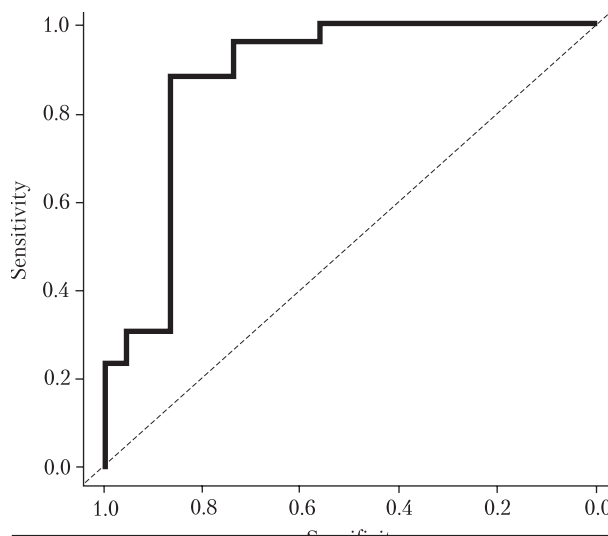


Fig. 2. ROC Curve of the two-factor logistic regression model for predicting the development of TB-IRIS with CNS tuberculosis

A logistic prediction model was constructed based on the selected predictor variables (the area under the ROC curve was 0.96, 95 % CI 0.912–1.000), which is statistically significant ( $p < 0.05$ ), exceeding 0.5, indicating the adequacy of the constructed model. When comparing the predictive characteristics of the two-factor model with the quality of the model built on five variables, no deterioration was observed.

Table 2 presents the results of the coefficients evaluation of the two-factor model.

Fig. 2 shows the ROC curve of the two-factor logistic regression model for predicting the risk of developing TB-IRIS with CNS tuberculosis.

## Conclusions

Thus, it has been established that the risk of developing TB-IRIS with central nervous system tuberculosis is associated ( $p < 0.05$ ) with the initial level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes in 1  $\mu$ l of blood and the presence of active tuberculosis at the time of ART initiation. It has been found that the risk of developing TB-IRIS with central nervous system tuberculosis higher in patients with active tuberculosis at the time of ART initiation and a low level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes in 1  $\mu$ l of blood.

Springer, Cham; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2\_13.

- Chakrabarti LA, Boucherie C, Bugault F, et al. Biomarkers of CD4<sup>+</sup> T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2014 Jul 17;28(11):1593-602. doi: 10.1097/QAD.0000000000000311.
- French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):101-107. doi: 10.1086/595006.

5. Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD. Biostatistics guide. Analysis of the results of medical research in the EZR package (R-statistics): tutorial. Kyiv: Vistka, 2018. 208 p.
6. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2016;3:6-9. doi: 10.1016/j.jctube.2016.03.002.
7. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2012 Sep;9(3):238-50. doi: 10.1007/s11904-012-0129-5.
8. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Apr;10(4):251-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
9. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. Clin Infect Dis. 2009 Jun 1;48(11):e96-107. doi: 10.1086/598988.
10. Sereti I, Bisson GP, Meintjes G. The Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS). In: Sereti I, Bisson GP, Meintjes G (eds). HIV and Tuberculosis. Springer, Cham; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-29108-2\_6.

О.В. Стополянський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Прогнозування ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи з туберкульозним ураженням центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

**Мета роботи** — виявити фактори ризику розвитку туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи (ТБ-СВІС) з туберкульозним ураженням центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Аналізувався зв'язок ризику розвитку ТБ-СВІС з неврологічними виявами та такими факторами: 1) вірусне навантаження перед початком антиретровірусної терапії (АРТ); 2) кількість CD4<sup>+</sup> лімфоцитів перед початком АРТ; 3) тривалість протитуберкульозної терапії до початку АРТ; 4) наявність або відсутність активного туберкульозу на момент початку АРТ.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 112 випадків неврологічного ТБ-СВІС. Хворі проходили лікування та спостерігалися протягом 1 року в протитуберкульозних закладах м. Києва та Київської області у 2017–2021 рр. Усі пацієнти отримували АРТ згідно з прийнятими в Україні протоколами лікування ВІЛ-інфекції. Лікування туберкульозу проводили відповідно до прийнятого в Україні стандарту лікування туберкульозу. Для аналізу використано метод побудови моделі логістичної регресії.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою безкоштовного програмного забезпечення — пакета EZR (версія 1.61; <https://www.jichi.ac.jp/>).

Дослідження виконано в рамках прикладної науково-дослідної роботи 0121U107800 «Прогнозування розвитку захворюваності на туберкульоз в Україні у зв'язку з пандемією COVID-19», що фінансується МОЗ України.

**Результати та обговорення.** Після розрахунків виявлено дві факторні ознаки, пов'язані з розвитком ТБ-СВІС з неврологічними виявами: вихідний рівень CD4<sup>+</sup> лімфоцитів в 1 мкл крові на початку лікування та наявність активного туберкульозу на момент початку АРТ.

**Висновки.** Встановлено, що ризик розвитку ТБ-СВІС з неврологічними виявами вірогідно пов'язаний ( $p < 0,05$ ) з такими факторами: 1) рівнем CD4<sup>+</sup> лімфоцитів у 1 мкл на початку лікування; 2) наявністю активного туберкульозу на момент призначення АРТ.

**Ключові слова:** туберкульоз, ВІЛ, туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи, антиретровірусна терапія.

### Контактна інформація:

Стополянський Олександр Вікторович, асист. кафедри фізйотрії та пульмонології  
<https://orcid.org/0000-0002-4354-226X>  
 E-mail: stopolyanskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 14.07.2023.  
 Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 21.08.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Stopolyanskiy OV. Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients with Central Nervous System Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:50-53. doi: 10.30978/TB-2023-3-50.
- Stopolyanskiy OV. Predicting the Risk of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients with Central Nervous System Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:50-53. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-50>.



O.M. Raznatovska<sup>1</sup>, V.I. Petrenko<sup>2</sup>, O.S. Shalmin<sup>1</sup>,  
R.M. Yasinskyi<sup>1</sup>, A.V. Fedorets<sup>1</sup>, O.A. Svitlytska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

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

## Multifocal Tuberculosis with Pre-Extensive Drug Resistance (Clinical Case)

We present our own observation of the multifocal tuberculosis with pre-extensive drug resistance (pre-XDR-TB) development in a patient who was treated in the pulmonary tuberculosis department No. 2 of the Zaporizhzhia' regional phthisio-pulmonology clinical treatment and diagnostic center. Multifocal pre-XDR-TB developed in the patient 2.5 months after the initial diagnosis of destructive disseminated pulmonary tuberculosis. The patient was treated during 2 months with deforming arthrosis, which turned out to be tuberculosis of the left knee joint until the specified changes in the lungs were detected, which indicates its late diagnosis. The patient was not tested for HIV infection when tuberculosis was detected in the primary care, and after 2.5 months it was firstly found and accompanied by severe immunosuppression (CD4 lymphocytes count was 94 cells). This fact also indicates a late diagnosis of HIV infection. As a result of untimely diagnosis and treatment of disseminated pulmonary tuberculosis in the pre-XDR-TB patient with combined HIV infection, there was a rapid generalization of a specific process with the development of multifocal tuberculosis involving not only the bronchopulmonary system, but also the left eye (focal chorioretinitis), the heart (exudative pericarditis), brain (meningoencephalitis) and the left knee joint. The presented clinical case also shows the irresponsibility of the patient to his healthy and the poor work of the family doctor in explaining to the patient the importance of timely tuberculosis treatment. Thus, in the described clinical case, a late-diagnosed HIV infection with severe immunosuppression may have been the trigger for the development of multifocal tuberculosis with extensive drug resistance in the patient and untimely treatment of disseminated pulmonary tuberculosis led to rapid generalization of the specific process. More responsible work of family doctors with tuberculosis patients is also necessary. Therefore, timely diagnosis of multifocal tuberculosis and the earliest appointment of antimycobacterial therapy will allow not only to achieve positive results in treatment, but also to prevent the complications' development.

### Keywords

Multifocal tuberculosis, pre-extensive drug resistant tuberculosis.

Multifocal tuberculosis is tuberculosis, which is characterized by the presence of foci of specific inflammation in different organs at the same time (at least 2 extrapulmonary localizations, both with and without lung lesions) [1, 5, 6, 10]. Multifocal tuberculosis is rare, and the involvement of other organs and systems in the process adds symptoms that significantly viel the clinical manifestation, making diagnostics more difficult [2, 3, 11]. Therefore, the difficulties of diagnosis, considering other diseases, can lead to a delay in the timely diagnosis of multifocal tuberculosis [4, 6].

J.A. Al-Tawfiq described clinical cases of multifocal tuberculosis in 3 patients in his study [6]. Thus, in the first case, the patient had simultaneous tuberculosis lesion of the lungs, lumbar muscle, and vertebral bodies. In the second case, there was simultaneous lesion of the brain, mediastinal, and retroperitoneal lymph nodes by a specific process. In the third case, there were lesions, lymphadenopathy, and colon lesions that mimicked cancer metastases. Diagnosis of extrapulmonary forms of tuberculosis was made by histological examination of biopsy material of the affected organ. Timely appointment

of antimycobacterial therapy (AMBT) made it possible to obtain positive results of treatment.

A. Rezgui et al. in a retrospective analysis [10] described the features of the course of multifocal multifocal tuberculosis in 10 patients. The authors concluded that a timely diagnosis of such a specific process and a timely appointment of AMBT allow these patients to achieve positive results in treatment and prevent the development of complications.

C. Wang et al. [11] described a clinical case of their own observation of multifocal tuberculosis with simultaneous specific damage of the intestines, lymph nodes, bones, and soft tissues adjacent to the Th7–8 vertebrae. The authors indicated that the patient had no classical manifestations of tuberculosis, and the process mimicked a metastatic systemic malignant neoplasm. To make a diagnosis of tuberculosis, the authors used a diagnostic complex, including histological examination of biopsy material from the affected organs. The researchers also point out the relevance of timely diagnosis of multifocal tuberculosis and the earliest appointment of AMBT.

R. James et al. [8] described a clinical case of multifocal tuberculosis in a 50-year-old patient with simultaneous lesions of the lungs, genitourinary system, and lymph nodes. At the same time, this process initially simulated kidney failure. AMBT was added to the treatment, which gave a good response to treatment.

After analyzing of 20 clinical cases over 7 years, L. Ali Chaudhry and S. Al-Solaiman [5] established that multifocal tuberculosis was observed both in immunocompetent individuals and in immunocompromised individuals, including those infected with HIV. The authors found that AMBT alone was not always; there was surgical intervention necessity in some cases.

P. Kumar et al. [9] described a case of serpiginoid choroiditis in a patient with isolated tuberculosis of the spleen. The authors emphasize the connection of such extrapulmonary foci and the difficulty of diagnosis. Therefore, a thorough examination to rule out primary choroiditis was suggested in the routine examination protocol, and it was recommended to use complex treatment (AMBT + corticosteroids) for the treatment of tuberculous choroiditis in order to preserve the patient's vision [7, 9].

Thus, multifocal tuberculosis is a rare disease that is manifested by a completely different combination of simultaneous lesion of organs and systems by a specific process. In all the clinical cases described in the literature, drug-susceptible tuberculosis occurred, and the development of multifocal tuberculosis was observed both in immunocompetent and in immunocompromised individuals.



Fig. 1. Chest X-ray from 24.08.2022

Focal dissemination is determined in all lung fields, which merges in some areas. There is destruction up to 2.5 cm in diameter in the upper lobes of both lungs with infiltrated walls. The roots of the lungs are deformed, pulled up.

All researchers point to the relevance of early and timely diagnosis and treatment of multifocal tuberculosis, which is the key to effective treatment. We did not find in the available literary sources described clinical cases of multifocal tuberculosis in patients with pre-XDR-TB, which highlights the relevance of this research.

**Objective** — our own observation of the multifocal tuberculosis with pre-XDR-TB development in a patient who was treated in the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of the Zaporizhzhia Regional Phthisio-pulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center.

#### Clinical Case

*Patient B.*, 46 years old, did not suffer from tuberculosis before. He noted a worsening of his condition since June 2022 when pain, swelling, and dysfunction of the left knee joint appeared. He received treatment of deforming arthrosis without effect. Since August 2022, he has experienced general weakness, loss of body weight, and an increase in body temperature up to 40 °C. During the examination with his family doctor, the patient was diagnosed with disseminated pulmonary tuberculosis with destruction visible on the chest X-ray. (Fig. 1). He was then referred for consultation with a phthisiologist. However, the patient did not believe the diagnosis and did not consult at a phthisiologist.

In November 2022, the general condition of the patient significantly worsened. Complaints of severe headache, nausea with periodic vomiting, heart pain, blurred vision and sensitivity to light in the left eye were added to the existing complaints from August. Therefore he came to a phthisiologist.





Fig. 2. Chest X-ray from 10.11.2022

The lungs are spread out, unevenly pneumatized due to focal dissemination, that merged in the upper lobes. Focal shadows are defined, and some of them have a heterogeneous structure due to destruction up to 2.5 cm in diameter, there is fibrosis. The roots are structural. The shadow of the heart is expanded, triangular in shape.

Thus, after 2.5 months, negative X-ray dynamics (Fig. 2) due to the expansion of the heart's shadow was determined on the Chest X-ray.

The patient underwent a bronchological examination, ulcerative tuberculosis of the larynx and infiltrative tuberculosis of B2 on the right side were diagnosed. The molecular genetic test (MG) for mycobacterium tuberculosis (MBT) was positive, resistance to rifampicin (Rif)<sup>+</sup> was detected, the genotypic drug sensitivity test (gDST) revealed resistance to isoniazid (H), levofloxacin (Lfx) and moxifloxacin (Mfx) in the bronchoalveolar lavage (BAL). MBT<sup>+</sup> were detected in the sputum also by Zhiehl–Neelsen test (acid fast bacilli (AFB) were detected).

In December, a culture (C) of MBT was obtained, resistance of MBT to drugs of the 1<sup>st</sup> line (H, rifampicin (R), ethambutol (E)) and 2<sup>nd</sup> line (LfxMfx) in phenotypic DST (phDST) was found. Drug sensitivity (resistance<sup>-</sup>) of MBT has been detected to such antimycobacterial drugs as amikacin (Am),

bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd), clofazimine (Cfz) and delamanid (Dlm).

The result of a rapid test for viral hepatitis C (HCV) is negative.

The result of a blood test for HBsAg is negative.

The result of a rapid HIV test is negative.

The result of blood analysis for CD4 lymphocytes – 94 cells (15.8 %).

Conclusion of an infectious disease specialist: HIV infection (B 20.0), IV clinical stage.

The blood glucose level is 4.93 mmol/l.

The results of blood tests in dynamic are presented in Tables 1 and 2.

Spirography: ventilatory insufficiency of the III degree.

Electrocardiogram (ECG) conclusion: The voltage is sufficient (reduced in standard leads). The rhythm is atrial fibrillation, heart rate 162/min. Heart electrical axis (HEA) is not deviated, signs of left ventricular myocardial hypertrophy. Diffuse changes in the myocardium, QTcF = 467 msec.

Ultrasound examination (UE): There are ultrasound signs of hydropericardium (echonegative pericardial space at the apex of 23 mm during diastole), diffuse changes in the liver and pancreas.

The therapist's conclusion: Metabolic cardiopathy with heart rhythm disturbances (atrial flutter). Exudative pericarditis. Pulmonary insufficiency (PI) of the III degree. Heart failure (HF) of I stage.

Considering the patient's complaints of severe headache, nausea with periodic vomiting, decreased vision in the left eye, a decision was made to perform magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with intravenous contrast enhancement (Fig. 3).

The result the cerebrospinal fluid analysis: protein – 0.33 g/l, Nonn-Appelt reaction (+), Pandy's reaction (+++), cytosis – 10 cells: lymphocytes – 70 %, neutrophils – 30 %. Atypical cells, MTB, cryptococci, toxoplasma were not detected. Glucose – 3.57 mmol/l, chlorides – 107.5 mmol/l.

Table 1. Blood analysis in dynamics in the clinical case

Date	Blood analysis indicators									
	Hb, g/l (RV = 110–160)	Er, × 10 <sup>12</sup> /l (RV = 3.9–5.3)	WBC, × 10 <sup>9</sup> /l (RV = 4–9)	pl, × 10 <sup>9</sup> /l (RV = 150–390)	Ef, % (RV = 2–4)	b/n, % (RV = 1–4)	s/n, % (RV = 52–72)	Lf, % (RV = 19–37)	m, % (RV = 3–10)	ESR, mm/h (RV = 1–10)
11.11.2022	117	3.77	6.9	278	0	24	62	4	10	45
20.11.2022	128	4.01	11	362	0	7	75	12	6	12
09.12.2022	128	4.04	12.8	269	0	19	67	9	5	18

Note. RV — Reference values; Hb — hemoglobin; Er — erythrocytes; WBC — leukocytes; pl — platelets; Ef — eosinophils; b/n — band neutrophils; s/n — segmented neutrophils; Lf — lymphocytes; m — monocytes; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

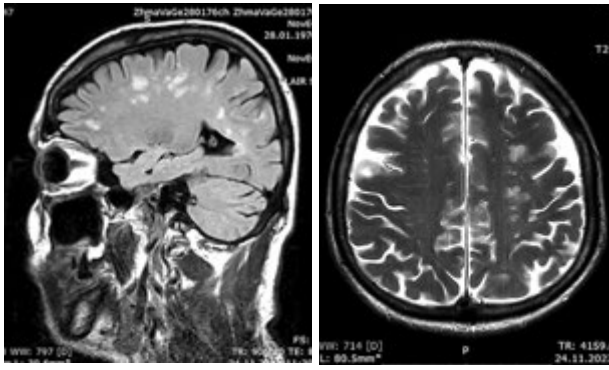


Fig. 3. MRI of the brain with intravenous contrast enhancement

MRI picture of multiple cortical, subcortical and periventricular foci in the left hemisphere of the brain, of round and ovoid in shape from 23 mm to 6–7 mm, some of them with slight perifocal edema, most of them with diffusion limitation, with small areas of pathological signal in the adjacent soft shell. Considering the anamnesis, neurotuberculosis was likely to be manifested.

The result of MG test of cerebrospinal fluid for MBT was negative.

Neuropathologist's conclusion: tuberculous meningo-encephalitis.

Considering complaints of blurred vision and sensitivity to light from the left eye, the patient was examined by an ophthalmologist. Ophthalmologist's conclusion: tuberculosis of the left eye (focal chorioretinitis).

Considering the patient's complaints such as pain, swelling, and dysfunction of the left knee joint, an ultrasound and X-ray of the left knee joint were performed in 2 projections (Fig. 4).

The conclusion of the UE of the left knee joint: there is a pathological component of medium granularity, increased echogenicity, mushroom-shaped, which has a connection with the joint cavity in the lower-medial turn of the knee joint in the soft tissues.

Conclusion of the orthopedist: ET of the left knee joint (synovitis).



Fig. 4. X-ray of the left knee joint in 2 projections

The joint surfaces are deformed, the joint space is unevenly narrowed, there are subchondral sclerosis, marginal bone growths.

Thus, during the follow-up examination in November 2022, multifocal tuberculosis with multiple drug resistance was already diagnosed and HIV infection was detected for the first time.

Considering these results, next diagnosis was made: Pre-XDR-TB (11.2022) disseminated of lung. Destruction+, MBT+, MG+, Rif+, gDST (H, Lfx, Mfx), AFB+, C+, pHST-I (H, R, E), pHST-II (Lfx, Mfx). Resistance– (Am, Bdq, Lzd, Cfz, Dlm). Extrapulmonary tuberculosis (ET) ulcerative tuberculosis of larynx, infiltrative tuberculosis of B2 on the right; focal chorioretinitis of the left eye; exudative pericarditis; meningoencephalitis; tuberculosis of left knee joint. Histology 0 (new case of TB). PI of the III degree. HF of I stage. B 20.0, IV clinical stage.

Complex treatment was prescribed in the hospital:

- a course of AMBT according to the scheme of an individual treatment regimen (2 months: Bdq, Lzd, Cfz, cycloserine (Cs), meropenem (Mpn), later: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm), a port system was implanted into the right lung (Fig. 5);

Table 2. Biochemical analysis of blood in dynamics in the clinical case

Date	Biochemical analysis of blood indicators														
	Bilirubin, mmol/l (RV = up to 21)	ThT, units (RV = up to 4)	ALAT, mmol/l/h (RV = 0.16–0.44)	ASAT, mmol/l/h (RV = 0.91–1.75)	TP, g/l (RV = 64–85)	Creatinine, μmol/l (RV = 62–115)	Urea, mmol/l (RV = 2.5–8.3)	RUN, mmol/l (RV = 12.5–25)	α-amylase, g/lh (RV = 2–4)	Potassium, mmol/l (RV = 2–4)	Sodium, mmol/l (RV = 2–4)	Calcium, mmol/l (RV = 2–4)	Chlorine, mmol/l (RV = 2–4)	Magnesium, mmol/l (RV = 2–4)	
11.11.2022	11.5	21.53	0.31	0.24	83.3	137.5	6.86	3.2	10.6	4.08	144.6	1.48	107.4	0.82	
28.11.2022	11.9	16.8	1.45	0.75	62	159.7	8.47	3.95	14.2	4.28	136.3	1.56	109.9	0.95	
05.12.2022	9.6	6.2	0.66	0.48	58.6	118.5	10.93	5.09	13.8	4.93	139.5	1.36	108.7	0.75	

Note. RV — Reference values; ThT — thymol test; ALAT — alanine aminotransferase; ASAT — aspartate aminotransferase; TP — total protein; RUN — residual urea nitrogen.

- treatment of arrhythmia recommended by the therapist;
- antiretroviral therapy, prevention and treatment of opportunistic infections.

Thereby, multifocal pre-XDR-TB developed in the patient 2.5 months after the initial diagnosis of destructive disseminated pulmonary tuberculosis. The clinical case represents the difficulty of timely diagnosis of extrapulmonary forms of tuberculosis, which confirms data from literary sources [5, 6, 9–11]. It should be noted the patient was treated for 2 months with deforming arthrosis, which turned out to be tuberculosis of the left knee joint, indicating its late diagnosis. The patient was not tested for HIV infection in August, and in November, it was firstly found and accompanied by severe immunosuppression (CD4 lymphocytes count was 94 cells), which may have become the trigger for the development of multifocal tuberculosis. This fact also indicates a late diagnosis of HIV infection. As a result of untimely diagnosis and treatment of disseminated pulmonary tuberculosis in the pre-XDR-TB patient with combined HIV infection, there was a rapid generalization of a specific process with the development of multifocal tuberculosis involving not only the bronchopulmonary system, but also the left eye (focal chorioretinitis), the heart (exudative pericarditis), brain (meningoencephalitis) and the left knee joint. Therefore, timely diagnosis and treatment of disseminated pulmonary tuberculosis and HIV infection would prevent the development of generalization of the specific process [4, 5]. The presented clinical case also shows the irresponsibility of the patient towards his healthy and the poor work of the family doctor in



Fig. 5. Chest X-ray (a port system was implanted into the right lung)

explaining to the patient the importance of timely tuberculosis treatment.

### Conclusions

Thus, in the described clinical case, a late-diagnosed HIV infection with severe immunosuppression may have been the trigger for the development of multifocal tuberculosis with extensive drug resistance in the patient and untimely treatment of disseminated pulmonary tuberculosis led to rapid generalization of the specific process. More responsible work of family doctors with tuberculosis patients is also necessary. Therefore, timely diagnosis of multifocal tuberculosis and the earliest appointment of antimycobacterial therapy will allow not only to achieve positive results in treatment, but also to prevent the complications' development.

**There is no conflict of interest.**

**Participation of the authors:** research concept and design – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; collection of material – A.V. Fedorets, O.A. Svitlytska; data analysis – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; writing the text and statistical data processing – O.M. Raznatovska, R.M. Yasinskyi; 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. Частина 1. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1(32):90-100.
2. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Частина 2. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;2(33):61-73.
3. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Частина 3. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3(34):87-97.
4. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Частина 5. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;1(36):86-99.
5. Ali Chaudhry L, Al-Solaiman S. Multifocal tuberculosis: Many faces of an old menace. *Int J Mycobacteriol.* 2013 Mar;2(1):58-69. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212553113000046>.
6. Al-Tawfiq JA. Multifocal systemic tuberculosis: the many faces of an old nemesis. *Med Sci Monit.* 2007 Apr;13(4):CS56-60. PMID: 17392657.
7. Belmonte Grau M, Acebes García M, Jacobo González Guijarro J. Multifocal choroiditis and choroidal tuberculoma: Signs of presumed ocular tuberculosis. *Eur J Ophthalmol.* 2023 Jan;33(1):NP15-NP18. doi: 10.1177/11206721211103 9938.
8. James R, Avudaiappan S, et al. Multifocal tuberculosis. *J Assoc Physicians India.* 2016 Sep;64(9):83-4. PMID: 27762524.

9. Kumar P, Kakkar P, Ravani R, et al. Splenic tuberculosis and multifocal serpiginoid choroiditis. *Int Ophthalmol*. 2018 Oct;38(5):2191-4. doi: 10.1007/s10792-017-0689-x.
10. Rezgui A, Fredj FB, Mzabi A, et al. Tuberculose multifocale chez les immunocompétents [Multifocal tuberculosis in immunocompetent patients]. *Pan Afr Med J*. 2016 May 4;24:13. French. doi: 10.11604/pamj.2016.24.13.6030.
11. Wang C, Luan Y, Liu S, et al. Multifocal tuberculosis simulating a cancer-a case report. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 10;20(1):495. doi: 10.1186/s12879-020-05209-x.

О.М. Разнатовська<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, О.С. Шальмін<sup>1</sup>, Р.М. Ясінський<sup>1</sup>,  
А.В. Федорець<sup>1</sup>, О.А. Світлицька<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя

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

## Мультифокальний туберкульоз з пре-широкою лікарською стійкістю (клінічний випадок)

Представлено власне спостереження розвитку мультифокального туберкульозу з пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) у пацієнта віком 46 років, який перебував на лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 2 Запорізького регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру. У пацієнта за 2,5 міс від початкової діагностики деструктивного дисемінованого туберкульозу легень розвинувся мультифокальний пре-ШЛС-ТБ. До виявлення зазначених змін у легенях пацієнт 2 міс лікував артроз, що деформує, який виявився туберкульозом лівого колінного суглоба, що вказує на пізню його діагностику. Під час виявлення туберкульозу на первинній ланці пацієнту не проводили тесту на ВІЛ-інфекцію. Через 2,5 міс виявлено її наявність. ВІЛ-інфекція супроводжувалася тяжкою імуносупресією (CD4-лімфоцити – 94 клітини). Це також свідчить про пізню діагностику ВІЛ-інфекції. Через несвоєчасну діагностику та лікування дисемінованого туберкульозу легень у пацієнта з пре-ШЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції розвинувся мультифокальний туберкульоз із залученням у процес не лише бронхолегеневої системи, а і лівого ока (вогнищевий хоріоретиніт), серця (ексудативний перикардит), головного мозку (менінгоенцефаліт), лівого колінного суглоба. Представлений клінічний випадок також свідчить про безвідповідальне ставлення пацієнта до здоров'я та погану роботу сімейного лікаря щодо пояснення пацієнту актуальності вчасного виявлення та лікування туберкульозу. В описаному клінічному випадку пусковим механізмом розвитку мультифокального туберкульозу з пре-ШЛС-ТБ у пацієнта, можливо, стала недиагностована вчасно ВІЛ-інфекція з тяжкою імуносупресією. Є потреба у відповідальнішій роботі сімейних лікарів із хворими на туберкульоз. Вчасна діагностика мультифокального туберкульозу з якомога ранішим призначенням антимікобактеріальної терапії дасть змогу не лише досягти позитивних результатів лікування, а і запобігти розвитку ускладнень.

**Ключові слова:** мультифокальний туберкульоз, туберкульоз із множинною лікарською стійкістю.

### Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції/Received 20.02.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 14.04.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorets AV, Svitlytska OA. Multifocal Tuberculosis with Pre-Extensive Drug Resistance (Clinical Case). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;3:54-59. doi: 10.30978/TB-2023-3-54.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorets AV, Svitlytska OA. Multifocal Tuberculosis with Pre-Extensive Drug Resistance (Clinical Case). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:54-59. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-54>.



M.S. Opanasenko, B.M. Konik, O.V. Tereshkovych, A.M. Stepaniuk,  
L.I. Levanda, V.B. Bychkovskiy, S.M. Shalagay, M.I. Kalenychenko,  
V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray, O.D. Shestakova, S.M. Bilokon

SI «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky  
NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Lung Volume Reduction Surgery (Clinical Cases)

Emphysema is a chronic lung disease in which the walls of the alveoli in the lungs weaken and collapse, leaving abnormally large residual spaces filled with air even when the patient exhales. The most common symptoms of emphysema are shortness of breath (dyspnea), cough, fatigue, and weight loss. Emphysema often coexists with chronic obstructive pulmonary disease. The treatment of emphysema requires a multidisciplinary approach, including education, exercise, tobacco cessation, oral and inhaled medications, oxygen therapy, and lung transplantation. Lung volume reduction surgery (LVRS) may be an option for patients who experience shortness of breath and whose pulmonary function tests show severe obstruction and enlarged lungs. The surgery aims to remove the least functional part of the lung to improve airflow, diaphragm, and chest wall mechanics, as well as alveolar gas exchange in the remaining lung.

**Objective** – to familiarize doctors with the clinic's experience in reducing lung volume in patients with bullous emphysema.

**Materials and methods.** Our clinic performed the following surgical interventions to reduce lung volume: VATS resection of large (giant) lung bullae – 14 (77.7 %) cases, VATS lobectomy – 2 (11.1 %), lobectomy through thoracotomy – 1 (5.6 %), VATS sublobar resection – 1 (5.6 %).

**Results and discussion.** There were no fatalities. The following postoperative complications were recorded: prolonged under-expansion of the operated lung in 5 (27.7 %) cases, empyema of the residual pleural cavity with bronchial fistula in 1 (5.6 %). The overall incidence of postoperative complications was 33.3 %. Two patients with prolonged underdistension of the operated lung required reoperation (VATS revision of the pleural cavity and redilation). The patient who developed pleural empyema with a bronchial fistula underwent bronchial blockage with a satisfactory result. In all cases of LVRS, a positive clinical effect was recorded in the first 3 months after surgery. During the follow-up period of up to 2 years, only 2 (11.1 %) patients showed no clinical effect and signs of progression of chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure were observed.

**Conclusions.** Lung volume reduction surgery is a method of treating bullous lung disease that allows achieving overall treatment effectiveness in the follow-up period of up to 3 months in 100 % of cases, and in the follow-up period of up to 2 years – in 89.9 %. The high rate of postoperative complications in LVRS requires a physician to carefully select patients for surgery and monitor their condition daily in the postoperative period.

### Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, broncho-blockage, lung volume reduction surgery, video-assisted thoracoscopy.

Emphysema is a chronic lung disease in which the alveoli walls in the lungs weaken and collapse, leaving abnormally large residual spaces which are filled with air even when the patient exhales. The most common symptoms of emphysema are shortness of breath (dyspnea), cough, fatigue, and weight loss. Emphysema often coexists with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [3].

Treatment of emphysema involves a multidisciplinary approach that includes education, exercises,

breathing retraining, smoking cessation, oral and inhaled medications, oxygen therapy, and lung transplantation.

Lung volume reduction surgery (LVRS) can be an option for patients who experience shortness of breath and have pulmonary function tests that show severe obstruction and enlarged lungs. The main principle of LVRS consists in the fact that various surgical methods are used to remove over-inflated, emphysematously changed, practically non-func-

tioning parts of the lung, thereby freeing up space for still preserved and functionally suitable parts of the lung [1, 2].

LQRS aims at removing the least functional part of the lung to improve airflow, diaphragm and chest wall mechanics, alveolar gas exchange in the rest of the lung [7].

Access to the diseased part of the lung can be reached by using various methods, including median sternotomy, video-assisted thoracoscopy (VATS), or thoracotomy. LQRS aims to reduce the volume of each lung by an average of 20–30 % [6].

Mandatory examinations of patients before LQRS are the following [2]:

- external breathing function;
- computerized tomography (CT) of the thoracic organs (CT of the thoracic cavity) with intravenous enhancement;
- blood gas analysis;
- echocardiography;
- electrocardiography;
- general clinical examinations.

**Objective** – to familiarize doctors with the clinic's experience in lung volume reduction surgery in patients with bullous emphysema.

LQRS can be performed by marginal (atypical) resection of bullous-changed parts of the lung, coagulation of bullae, its suturing, etc. Lobectomy is less often performed on patients. It is also possible to achieve a lung volume reduction by using bronchoblockage. The latter is a relatively non-traumatic method; however, it is impossible in case of widespread bullous disease. Also, very often, after removal of the broncho blocker, the bullae are inflated again and the symptoms of COPD return [4].

Scientists and practicing physicians are even now discussing the feasibility of using LQRS. This is due to the development of the pharmacological branch and the emergence of more effective inhaled drugs for the treatment of COPD [6]. On the other hand, LQRS carries considerable risk. Thus, according to the reports from various sources, the level of postoperative complications after LQRS is 35–47 %, and postoperative mortality reaches 5.5 % [5]. LQRS does not bring relief to 30.0 % of operated patients, therefore the question of selecting patients for the use of LQRS is relevant [1]. Unfortunately, there are no criteria for selecting patients for LQRS in Ukraine. As for foreign clinics, they more often use regional clinical recommendations, which warn the patient in detail about the possible risks and effectiveness of LQRS.

The most frequent complications after LQRS are long-term underexpansion of the operated lung; according to some authors, it occurs to 45.0 % of all operated patients [5]. And 4.6 % of patients require

repeated operations due to long-term underexpansion of the operated lung [5]. The second most frequent complication after LQRS is hospital-acquired pneumonia, including pleural empyema with bronchial fistula. Often these complications occur to one patient simultaneously, which significantly worsens the postoperative prognosis [4].

In the Department of Thoracic Surgery and Invasive Research Methods, for the last 20 years, LQRS was performed on 18 patients. The criteria for selecting patients for LQRS were as follows:

- localization of bullous changes within a lobe of the lung (on one side), while the operation was performed on the side of the larger lesion;
- no thromboembolic complications in the past;
- the patient quitted smoking at least 6 months ago;
- absence of decompensated states from other organs and systems;
- satisfactory compliance with the patient.

In the preoperative period, patients underwent spirometry, SpO<sub>2</sub> and blood gas measurements. According to spirometry, 15 (83.3 %) patients had mixed-type ventilatory disorders, which corresponded to respiratory failure of II–III degree; 3 (16.7 %) patients had respiratory failure of III degree. In 12 (66.7 %) patients the SpO<sub>2</sub> level was < 90 %; in 6 (33.3 %) – SpO<sub>2</sub> > 90 %. All patients showed severe signs of hypercapnia and hypoxemia (reference values of PaCO<sub>2</sub>: 32–45 mm Hg; PaO<sub>2</sub>: 75–100 mm Hg). In 15 (83.3 %) patients – PaCO<sub>2</sub> > 50 mm Hg, PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg; in 3 (16.7 %) – PaCO<sub>2</sub> > 65 mm Hg, PaO<sub>2</sub> < 40 mm Hg. Plethysmography and 6-minute walking test (6MWT) were not performed.

The operations which were used for LQRS were as follows: VATS resection of large (giant) lung bullae – 14 (77.7 %) cases; VATS lobectomy – 2 (11.1 %) cases; lobectomy through thoracotomy – 1 (5.6 %) case; VATS sublobar resection – 1 (5.6 %) case.

There were no fatalities. Postoperative complications were as follows: long-term underexpansion of the operated lung – 5 (27.7 %) cases; empyema of residual pleural cavity with bronchial fistula – 1 (5.6 %) case. Two patients with long-term underexpansion of the operated lung required repeated surgery in the form of VATS revision of the pleural cavity and redrainage. A patient who had developed empyema of the pleura with a bronchial fistula used bronchoblockage; the result of the treatment was satisfactory. The overall level of postoperative complications was 33.3 %. It should be noted that 100 % of LQRS had a positive clinical effect in the first 3 months after surgery. During the follow-up period of up to 2 years, only 2 (11.1 %) patients had no clinical effect, even signs of progression of COPD and respiratory failure were observed.

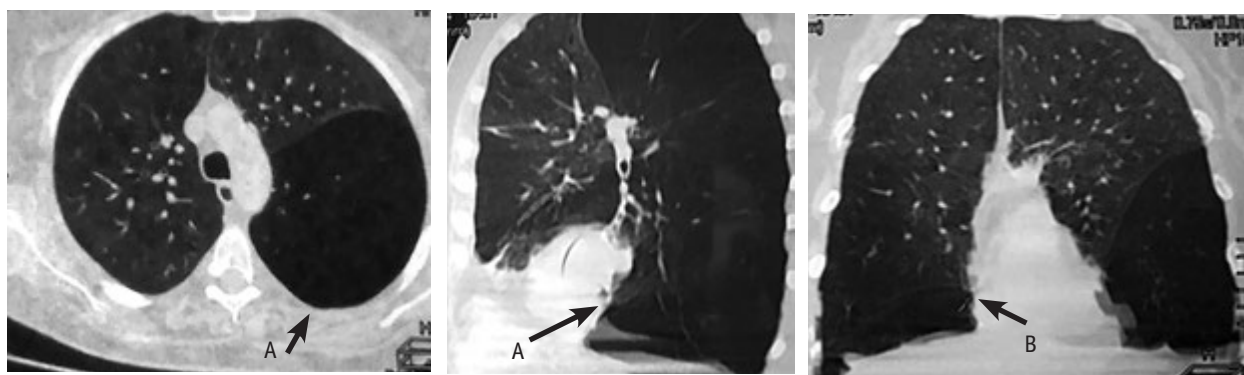


Fig. 1. CT scan of patient K. upon admission to the hospital

A — lower lobe of the left lung; B — lower lobe of the right lung.

Recently, we increasingly began to use bronchoblockage as a test variant of LVRS. For a patient who meets the selection criteria for LVRS, we first installed a bronchial blocker in the part of the lung that is planned to be resected. Such patient is under observation for 3–24 months, and if his quality of life improves, then after removal of the bronchial blocker and CT scan of the chest organs (the blocked part of the lung must re-inflate), the patient is performed LVRS. If, after the removal of the bronchial blocker, we record the lack of ventilation of the blocked part of the lung, then such patients are discharged under the supervision of a family doctor.

We provide an example of the use of LVRS when bronchoblockage was initially used as an experimental approach, and only 2 years later the patient underwent VATS lower lobectomy on the left.

### Clinical Cases

*Patient K.*, born in 1979, was hospitalized in the SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine» with complaints of severe shortness of breath at rest. From the medical history, it became known that the patient has been receiving treatment for COPD for more than 10 years. Over the past six months, the patient's condition has worsened, and the effectiveness of conservative therapy has significantly decreased. The patient noted the lack of a clinical response even to systemic glucocorticosteroids. A chest CT scan (Fig. 1) revealed significant bullous changes in both lungs with total damage of the lower lobe of the left lung and subtotal damage of the lower lobe of the right lung. Noteworthy findings included an oxygen saturation at rest of 90 % and stage 3 obstructive respiratory failure.

Taking into account the bilateral lesion, a decision was made to perform bronchial blockage of the lower lobe bronchus on the left as a test, and some time later to evaluate the clinical effect. The bronchial blockage was performed without any special features. 10 days later, the patient noted a significant

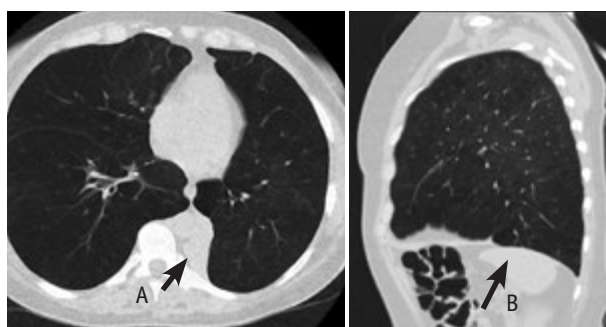


Fig. 2. CT scan of the thoracic cavity of the patient K. 2 months after bronchoblockage

A — left lung lobe in atelectasis; B — ventilated left lung lobe.

decrease in shortness of breath, and she continued outpatient treatment under the supervision of a family doctor.

Two months after bronchial blockage, the patient underwent a CT scan of the chest (Fig. 2), which revealed complete atelectasis in the lower part of the left lung, while the upper part showed satisfactory ventilation. According to the CT scan, the patient's laboratory and clinical parameters remained within the normal range, so she was recommended to schedule the removal of the bronchial blocker in 1 year. Due to family circumstances, the patient came for a consultation only 2 years after bronchial blockage. Her condition was satisfactory, shortness of breath did not particularly bother her; her blood oxygen saturation was 97 %.

In hopes of completely obliterating the bullae in the lower lobe of the left lung, the patient's valve was removed. 2 hours later after that her condition deteriorated sharply: she developed shortness of breath at state of rest, acrocyanosis, blood oxygen saturation decreased to 85 %. CT scan of the chest organs (Fig. 3) showed that the lower lobe of the left lung re-inflated and became the cause of the deterioration of the patient's condition.

Therefore, taking into account all the circumstances, a decision was made to perform VATS lower lobectomy on the left. Operative intervention was

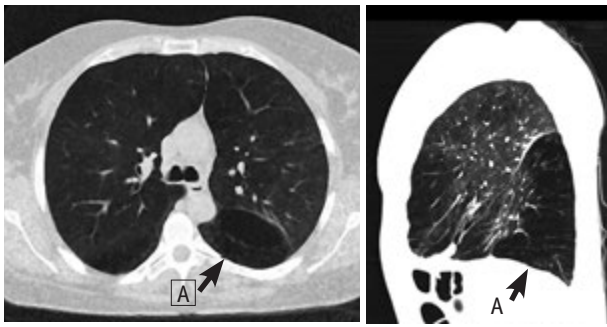


Fig. 3. CT scan of patient K. one day after bronchoblocker removal

A — ventilation of the bullous-changed lower lobe of the left lung was restored.



Fig. 4. X-ray of patient K. chest organs on the first day after surgery

The lung is spread out. The sinuses are contoured.

carried out without special features. The operated lung recovered on the first day after the operation (Fig. 4).

There were no intra- or postoperative complications. 7 days after the operation the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

Fig. 5 presents a CT scan of *patient A.*, 72 years old, with a giant bulla of the upper lobe of the left lung.

The peculiarity of the case is that bulla migrated through the upper aperture of the chest into the soft tissues of the neck, which caused severe hemodynamic disturbances, loss of consciousness. The patient was urgently performed bulla drainage from the supraclavicular access, and then, after normalization of the condition a left upper lobe bronchus was blocked. After 2 months the bronchoblocker was removed and only a pneumofibrosis area remained on the control CT scan of the chest organs (Fig. 6). In this clinical case bronchoblockage gave a full clinical effect

## Conclusions

LVRS is an effective method of treating bullous lung disease, which allows for an overall treatment effectiveness rate of 100 % in the follow-up period of up to 3 months, and 89.9 % in the follow-up period of up to 2 years.

The high rate of postoperative complications in LVRS requires doctors to carefully select patients

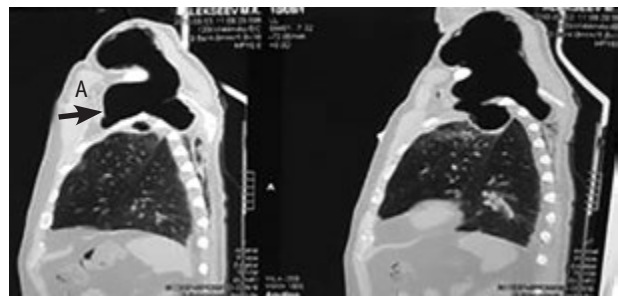


Fig. 5. CT scan of chest organs of patient A., 72 years old, with a giant bulla in/lobes of the left lung

A — migration of the bulla into the soft tissues of the neck.

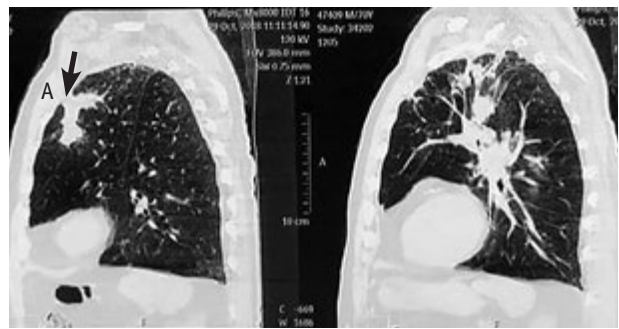


Fig. 6. CT scan of chest organs of patient A., 72 years old

A — pneumofibrosis in the bulla/ of the part of left lung.

for surgery and to monitor their condition daily in the postoperative period.

**There is no conflict of interest. Participation of authors:** research concept and design — M.S. Opanasenko, A.M. Stepaniuk, B.M. Konik, O.V. Tereshkovych, L.I. Levanda, S.M. Bilokon, M.Yu. Shamray, V.I. Lysenko; collection of material — M.S. Opanasenko, B.M. Konik, S.M. Bilokon, V.B. Bychkovskiy; material processing — M.S. Opanasenko, A.M. Stepaniuk; writing text — M.S. Opanasenko, B.M. Konik, A.M. Stepaniuk; statistical data processing — B.M. Konik, S.M. Bilokon, O.V. Tereshkovych, V.I. Lysenko, M.Yu. Shamray, M.I. Kalenychenko, O.D. Shestakova; text editing — M.S. Opanasenko, B.M. Konik, L.I. Levanda, A.M. Stepaniuk, M.Yu. Shamray, S.M. Bilokon, S.M. Shalagay. The work was carried out at the expense of the state budget.

## References

1. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2059-73. doi:10.1056/NEJMoa030287.
2. Hayes T, Charlesworth M. Lung volume reduction surgery —
3. Kellner C, Jörres RA, Schneider A, et al. Prediction of lung emphysema in COPD by spirometry and clinical symptoms: results from COSYCONET. *Respir Res.* 2021 Sep 9;22(1):242. doi:10.1186/s12931-021-01837-2.
4. Koste TD, Klooster K, Ten Hacken NHT, van Dijk M,

a narrative review of clinical evidence, patient selection and peri-operative care. *Shanghai Chest* [Online], 6 (2022): n. pag. Web. 4 Jun. 2023. doi: 10.21037/shc-22-24.



- Slebos D-J. Endobronchial valve therapy for severe emphysema: an overview of valve-related complications and its management. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(12):1235-47. doi: 10.1080/17476348.2020.1813571.
5. Lacour M, Caviezel C, Weder W, Schneiter D. Postoperative complications and management after lung volume reduction surgery. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(Suppl 23):S2775-S2779. doi: 10.21037/jtd.2018.08.75.
  6. Lee M, Mora Carpio AL. Lung Volume Reduction Surgery. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559329>.
  7. van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 14;10(10):CD001001. doi: 10.1002/14651858.CD001001.pub3.

М.С. Опанасенко, Б.М. Конік, О.В. Терешкович, А.М. Степанюк, Л.І. Леванда, В.Б. Бичковський, С.М. Шалагай, М.І. Калениченко, В.І. Лисенко, М.Ю. Шамрай, О.Д. Шестакова, С.М. Білоконь  
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Операції зі зменшення об'єму легені (клінічні випадки)

Емфізема — це хронічне захворювання легень, за якого стінки альвеол у легенях слабшають і розпадаються, залишаючи аномально великі залишкові простори, виповнені повітрям, навіть коли пацієнт видихає. Найпоширенішими симптомами емфіземи є задишка (диспное), кашель, втома та втрата маси тіла. Емфізема часто співіснує з хронічним обструктивним захворюванням легень. Лікування емфіземи потребує мультидисциплінарного підходу (освіта, фізичні вправи, відмова від тютюнокуріння, пероральні та інгаляційні препарати, киснева терапія і трансплантація легень). Операція зі зменшення об'єму легень (ОЗОЛ) може бути варіантом для пацієнтів, які відчувають задишку та легеневі функціональні тести яких свідчать про серйозну обструкцію та збільшені легені. Операція спрямована на видалення найменш функціональної частини легень, щоб поліпшити повітряний потік, механіку діафрагми, грудної стінки і альвеолярний газообмін у решті легені.

**Мета роботи** — ознайомити лікарів з досвідом клініки зі зменшення об'єму легень у пацієнтів з бульозною емфіземою легень.

**Матеріали та методи.** У нашій клініці виконано такі оперативні втручання зі зменшення об'єму легень: VATS-резекція великих (гігантських) бул легені — 14 (77,7 %) випадків, VATS-лобектомія — 2 (11,1 %), лобектомія через торакотомію — 1 (5,6 %), VATS-сублобарна резекція — 1 (5,6 %).

**Результати та обговорення.** Летальних наслідків не було. Зареєстровано такі післяопераційні ускладнення: тривале недорозправлення прооперованої легені — 5 (27,7 %) випадків, емпієма залишкової плевральної порожнини з бронхіальною норичею — 1 (5,6 %). Загальна частота післяопераційних ускладнень — 33,3 %. Двоє пацієнтів з тривалим недорозправленням прооперованої легені потребували повторної операції (VATS-ревізії плевральної порожнини і редренування). Хворому, в якого розвинулась емпієма плеври з бронхіальною норичею, виконано бронхоблокацію із задовільним результатом. В усіх випадках проведення ОЗОЛ позитивний клінічний ефект зареєстровано в перших 3 міс після операції. У терміни спостереження до 2 років лише у 2 (11,1 %) пацієнтів клінічний ефект був повністю відсутній і спостерігались ознаки прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та дихальної недостатності.

**Висновки.** Операція зі зменшення об'єму легень — це метод лікування бульозної хвороби легень, який дає змогу досягти загальної ефективності лікування у терміни спостереження до 3 міс у 100 % випадків, а в терміни спостереження до 2 років — у 89,9 %. Високий рівень післяопераційних ускладнень при ОЗОЛ потребує від лікаря ретельного відбору хворих для операції і щоденного моніторингу їхнього стану в післяопераційний період.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема, бронхоблокація, операція зі зменшення об'єму легень, відеоасистована торакоскопія.

### Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції/Received 19.05.2023. Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 17.07.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Опанасенко MS, Konik BM, Tereshkovych OV, Stepaniuk AM, Levanda LI, Bychkovskiy VB, Shalagay SM, Kalenychenko MI, Lysenko VI, Shamray MYu, Shestakova OD, Bilokon SM. Lung Volume Reduction Surgery (Clinical Cases). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;3:60-64. doi: 10.30978/TB-2023-3-60.
- Опанасенко MS, Konik BM, Tereshkovych OV, Stepaniuk AM, Levanda LI, Bychkovskiy VB, Shalagay SM, Kalenychenko MI, Lysenko VI, Shamray MYu, Shestakova OD, Bilokon SM. Lung Volume Reduction Surgery (Clinical Cases). *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:60-64. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-60>.



О.Є. Федоренко, В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Т.О. Литинська  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Туберкульоз шкіри: сучасні клініко-епідеміологічні особливості та необхідність мультидисциплінарного підходу для вчасної діагностики і комплексної терапії (огляд літератури)

Щодо розуміння людським співтовариством глобального значення такої «ново-старої» інфекції, як туберкульозна, свідчить широке обговорення цієї, на перший погляд, начебто суто медичної проблеми на засіданні Генеральної Асамблеї ООН влітку 2023 р. для публічного комунікативного сприйняття відповідної «Політичної декларації щодо туберкульозу та погодження ключових питань у сфері протидії туберкульозу». У ній наголошено, що сфера громадського здоров'я передбачає безумовне збереження людського здоров'я як головної мети соціального розвитку будь-якої країни, зокрема запобігання розвитку туберкульозу та інших інфекційних хвороб.

**Мета роботи** — провести аналіз фахових публікацій останніх років щодо сучасних клініко-епідеміологічних особливостей клінічного перебігу туберкульозу шкіри, визначити організаційні заходи забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя сфери громадського здоров'я населення України в умовах воєнного часу і ведення активних бойових дій, а також нагадати лікарям різних спеціальностей про значну різноманітність сучасних клінічних виявів форм туберкульозу шкіри.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано офіційні документи та наукові публікації щодо державної політики в галузі охорони громадського здоров'я, підходів до подолання епідемії туберкульозу, динаміки захворюваності та форм туберкульозу шкіри в Україні.

**Результати та обговорення.** Зміст проаналізованих фахових публікацій беззаперечно свідчить, що проблема туберкульозу вийшла за межі суто медичної галузі та набула загальнодержавного значення. Сучасний підхід до поліпшення стану громадського здоров'я потребує постійної координації зусиль різних людей, що одночасно мають широкий спектр фахових навичок у різних дисциплінах, а також здатність плідно співпрацювати в мультидисциплінарних командах для досягнення єдиної мети — подолання епідемії туберкульозу.

**Висновки.** Аналіз наукових публікацій останніх років з проблеми туберкульозу шкіри свідчить про нагальну потребу розглядати це захворювання в системі громадського здоров'я як загальне інфекційне захворювання цілого організму, за якого легеневі та формально позалегенові (шкірні) ураження патогенетично пов'язані в єдиний ланцюг патологічних змін. Це потребує міждисциплінарного підходу та системної методологічної співпраці фтізіатрів, дерматовенерологів і сімейних лікарів для вчасної діагностики та комплексної терапії цієї інфекції.

### Ключові слова

Сфера громадського здоров'я, туберкульоз шкіри, складність діагностики, зміни соматичної моделі клінічного перебігу.

Наукові публікації останніх років свідчать про чітку тенденцію до збільшення частки соціальних та економічних детермінант у загальній їхній сукупності та їхній вплив на зміну думок щодо здоров'я в Україні як на державному, так і на індивідуальному рівні. Це доводить важливість соціально-економічних детермінант у формуванні здоров'я населення та необхідність подальшого поглибленого вивчення їхніх структурних елементів, механізму дії в конкретних умовах і прогнозування [35]. Сфера громадського здоров'я передбачає безумовне збереження людського здоров'я як головної мети соціального розвитку будь-якої країни, зокрема запобігання розвитку інфекційних та неінфекційних хвороб, інвалідності, оскільки в системі людських цінностей здоров'я має особливе значення — за його втрати або суттєвого погіршення все інше втрачає сенс. Здоров'я окремих громадян значною мірою впливає на мінливість процесів і результатів соціально-економічного та культурного розвитку країни, демографічну ситуацію і стан національної безпеки та є важливим соціальним критерієм ступеня розвитку й благополуччя суспільства [1, 19].

Щодо розуміння людським співтовариством глобального значення такої «ново-старої» інфекції, як туберкульозна, свідчить широке обговорення цієї, на перший погляд, начебто суто медичної проблеми на засіданні Генеральної Асамблеї ООН влітку 2023 р. для публічного комунікативного сприйняття відповідної «Політичної декларації щодо туберкульозу та погодження ключових питань у сфері протидії туберкульозу» [47]. Ключові теми для держав-членів ООН розроблені міжнародним партнерством «СТОП ТБ» ([https://drive.google.com/file/d/1WkUrI2D\\_q3s3g8iuxkDjHf-6txoywz-9/view?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/file/d/1WkUrI2D_q3s3g8iuxkDjHf-6txoywz-9/view?usp=drive_link)). Це є підтвердженням того, що проблема туберкульозу вийшла за межі суто медичної галузі та набула загальнодержавного значення через невинне зростання темпу його поширення серед населення багатьох країн. За даними ВООЗ, у світі налічується близько 60 млн хворих на туберкульоз, і їхня кількість щорічно стрімко зростає на мільйони осіб, в організмі яких вперше лабораторно виявили туберкульозну інфекцію. Через це щорічно 24 березня в усьому світі широко відзначається День боротьби із туберкульозом. Цей день є важливою соціально-інформативною подією і має важливе значення для підвищення рівня обізнаності щодо симптомів цього захворювання, його діагностики та лікування, а також щодо важливості встановлення ефективного контролю за подальшим поширенням туберкульозу. У цей

день медики намагаються використати всі наявні можливості для збільшення виявлення хворих на туберкульоз (проведення освітніх програм, підвищення рівня компетентності керівних працівників щодо проблеми туберкульозу в країні для прийняття ними відповідних організаційних заходів і мобілізації громадськості). Це також надає можливість для зміцнення політичної і соціальної рішучості з метою забезпечення подальшого прогресу в боротьбі із туберкульозом.

**Мета роботи** — провести аналіз фахових публікацій останніх років щодо сучасних клініко-епідеміологічних особливостей клінічного перебігу туберкульозу шкіри, визначити організаційні заходи забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя сфери громадського здоров'я населення України в умовах воєнного часу і ведення активних бойових дій, а також нагадати лікарям різних спеціальностей про значну різноманітність сучасних клінічних виявів форм туберкульозу шкіри.

В Україні традиційно громадським здоров'ям (основою профілактичної медицини) займаються переважно лише лікарі та медсестри, хоча мають бути втілені основні системні заходи у сфері охорони здоров'я, спрямовані на збереження як популяційного, так й індивідуального здоров'я населення. Цей підхід ніколи не був особливо ефективним, але його продовжують широко використовувати. Сучасний підхід до поліпшення стану громадського здоров'я потребує участі осіб, що мають набагато ширший спектр фахових навичок у різних дисциплінах, а також здатність плідно співпрацювати у мультидисциплінарних командах. На думку французьких науковців В. Rechel та М. McKee [45], які ґрунтовно дослідили мінливість контексту громадського здоров'я та наголошують на його великій значущості, ми живимо в перехідний період від ери інфекційної пандемічності, що спадає, під час якої спостерігалось поступове зменшення смертності та збільшення тривалості життя, до ери явного переважання дегенеративних і техногенних неінфекційних захворювань, під час якої смертність продовжує активно знижуватися та зрештою стабілізується на низькому рівні [10, 47]. Ці автори дійшли висновку, що будь-яке зменшення можливостей громадського здоров'я може призвести до раптового виникнення і бурхливого подальшого поширення інфекційних захворювань. Яскравим прикладом слушності такої думки є історія вірусних пандемій останніх десятиліть (COVID-19). Як державна, так і приватна системи охорони здоров'я традиційно насамперед намагаються встановити безпосередні причини людських хвороб. У пройде-

ніх століттях багато з цих причин були переважно інфекційними, що стало загально визнаним після робіт Луї Пастера, Роберта Коха та Іллі Мечнікова, які визначили та ідентифікували збудників багатьох інфекцій. В Україні уряд ще в 2016 р. схвалив Концепцію розвитку системи громадського здоров'я, сподіваючись, що це допоможе створити єдину дієву систему профілактичної медицини. Пріоритетом розвитку такої системи є цілком слухний принцип, згідно з яким «інтереси здоров'я громадян мають першочергово враховуватися в усіх сферах державної політики» [10, 15, 19, 38].

Ще до початку масштабної агресії москвитів в Україні зареєстровано один із найвищих в Європейському регіоні показник захворюваності населення на туберкульоз [2, 4, 10, 19, 30, 38] і показник смертності, якій можна було запобігти [34, 41]. При цьому МОЗ останніми роками реєструє високі показники захворюваності населення на неінфекційні хвороби, які залежать від способу життя [14, 22], та вакцинокеровані інфекції внаслідок масової невмотивованої відмови від вакцинації [14], а також наявність шкідливих звичок [9, 12]. Тому закономірно, що щорічно стабільно фіксують високі показники госпіталізації та інвалідизації населення [42, 43], спричинені відмовою від звернення по профілактичну медичну допомогу [9, 42], небажанням дотримуватися призначень лікарів [12, 42], несвоєчасним зверненням по медичну допомогу в критичних станах [24], значним рівнем саморуйнівної поведінки [7, 17, 35]. Науковцями з цього приводу зроблено логічний висновок, що така поведінка населення країни пов'язана не лише з недостатнім рівнем загальної санітарної культури, а і масовим відверто безвідповідальним ставленням до особистого здоров'я [6, 11]. На превеликий жаль, черговим підтвердженням цього є свіжі результати соціологічного дослідження, проведеного у 2022 р., учасниками якого стали 195 організаторів охорони здоров'я, 89 сімейних лікарів і 265 випадкових респондентів із дорослого населення країни. Після опрацювання результатів опитування з використанням загальноприйнятих методів медичної статистики уточнено розуміння суспільством як змісту діяльності системи громадського здоров'я, так і чинників, здатних сформувати в населення відповідальне ставлення до особистого здоров'я [11, 21]. Найвищий рівень підтримки респондентів отримали такі чинники: регулярне інформування населення про загрози для здоров'я та життя стани; певні соматичні стани й тактика дій при них; фахова система профілактичних оглядів; дієві принципи первинної та вторинної профілактики

захворювань; економічні переваги профілактики захворювань над лікуванням будь-якої соматичної патології.

В Україні на тлі соціально-економічних проблем та наявного стану громадського здоров'я останнім часом значно зросла кількість інфікованих на туберкульоз. Згідно з офіційною інформацією державної служби статистики за 2020 р., у країні виявили 17 593 випадки захворювання на туберкульоз та зафіксували 2886 випадків смерті від цієї хвороби. Для Європейського Союзу проблема туберкульозу в Україні має важливе значення через значну вимушену трудову міграцію. ВООЗ зараховують Україну до групи із 18 країн, в яких боротьбу з туберкульозом слід розглядати як пріоритетне державне завдання [21, 37]. Україна разом з Киргизстаном, Молдовою та Грузією належить до країн з найвищим рівнем захворюваності на туберкульоз. Також Україна посідає друге місце в Європейському регіоні за рівнем смертності від туберкульозу — 8,7 при середньому показнику в регіоні 2,6 на 100 тис. населення [37]. І це серед населення без вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Ще у березні 2002 р. за ініціативою не МОЗ України, а громадського руху «Українці проти туберкульозу» підписаний Указ Президента № 290/2002 «Про Всеукраїнський день боротьби із захворюванням на туберкульоз». Фактично цим суто формальним актом досі обмежуються державні заходи з популяризації протитуберкульозних заходів, тобто це була відверта урядова піар-акція, яка не передбачала жодного суттєвого фінансування й адміністративного виконання. Підтвердженням цього сумного факту є те, що саме в Україні ВООЗ зареєстрував один із найвищих показників захворюваності населення на туберкульоз в Європейському регіоні [19, 21, 37, 42, 43, 46]. І це при тому що формально надання безкоштовної (бюджетної) медичної допомоги хворим на туберкульоз останніми роками додатково регламентується низкою нормативних документів [16, 19, 35]:

- Законом України «Про протидію захворюванню на туберкульоз»;
- розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1414-р. «Про схвалення Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню»;
- розпорядженням Кабінету Міністрів України від 18 листопада 2020 р. № 1463-р «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020—2023 роки»;

- наказом МОЗ України від 25.02.2020 року № 530 «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі»;
- наказом Департаменту охорони здоров'я Полтавської облдержадміністрації від 02.10.2020 р. № 1718, яким забезпечено впровадження «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу»;
- наказом МОЗ України від 01.02.2019 р. № 287 «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз»;
- Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим з туберкульозом 2014 р.

Ще одним підтвердженням актуальності невирішеної проблеми туберкульозу для сучасного українського суспільства є офіційні матеріали аналітично-статистичного довідника «Туберкульоз в Україні» за 2021 р., Центр громадського здоров'я МОЗ України. [32]. Згідно з наведеними в них даними, динаміка захворюваності на туберкульоз (нові випадки та рецидиви) за період 2015–2021 рр. (як за абсолютною кількістю, так і в перерахунку на 100 тис. населення) свідчить, що в більшості регіонів (у 16 із 25) спостерігається стале зростання рівня захворюваності на ТБ. Найвищі показники на 100 тис. населення зареєстровано в Одеській (105,9), Дніпропетровській (67,7), Волинській (59,9), Херсонській (53,8) та Миколаївській (53,5) областях, найнижчі – у Чернівецькій (25,3), Тернопільській (24,4), Вінницькій (26,5) областях та м. Києві (28,5). При цьому щорічно в Україні збільшується частка бактеріологічно підтверджених випадків туберкульозу легень. У період 2016–2021 рр. вона зросла з 62,4 до 73,2 %. У цей же період часу частота нових випадків туберкульозу і рецидивів захворювання серед чоловіків залишалася стабільною на рівні близько 70 %, у 2021 р. – 71,0 %. Найбільша вікова група серед пацієнтів із туберкульозом – чоловіки віком 35–44 роки, але найбільша абсолютна кількість недовиявлених хворих на туберкульоз припадає на чоловіків віком 25–34 роки.

Якщо брати до уваги допандемічний та умовно довоєнний (до 24.02.2022) стан, то за оцінками ВООЗ захворюваність на туберкульоз в Україні у 2018 р. становила 80 нових випадків і рецидивів на 100 тис. населення. Середньорічне зниження оціночної захворюваності на туберкульоз за останніх 5 років становило близько 4,0 %, що менше за середньорічне зниження захворюваності на туберкульоз у 18 країнах Європейського регіону ВООЗ за той же період (на 5,6 %).

За даними рутинного епідемічного нагляду, захворюваність на туберкульоз за 2018 р. становила 62,3 на 100 тис. населення [44]. Інакше кажучи, в Україні було недовиявлено близько 22,0 % випадків захворювання на туберкульоз. Це свідчить про наявну в Україні адміністративну тенденцію до зниження епідемічних показників та/або недовиявлення нових випадків, що підтверджується оціночними даними ВООЗ. Крім цього, у 2020 р. в умовах пандемії COVID-19 було приділено мало уваги виявленню нових випадків захворювання на туберкульоз. Загалом було виявлено 14 298 випадків захворювання на туберкульоз, що на 30,3 % менше, ніж у 2019 р. Отже, на сучасному етапі в полі зору такої державної інституції як МОЗ перебуває лише незначна кількість соціальних груп, які нею ж офіційно зараховані до категорії підвищеного рівня захворювання на цю начебто «напівзабуту» інфекційну хворобу. Ці та інші чинники, на думку фахівців-клініцистів фтізіатричного профілю [4, 30, 42], призводять до виразно заниженого рівня уваги як дільничних/сімейних лікарів та середніх медичних працівників, так і керівників державних медичних закладів до проблеми туберкульозу в суспільстві в цілому, не стимулюється їхня професійна увага щодо туберкульозу в інших (немедичних) суспільних середовищах. Державна політика у сфері протидії захворюванню на туберкульоз традиційно реалізується в Україні шляхом спроб її вирішення лише через низку вузькогалузевих медичних завдань. Однак сьогодні проблема туберкульозу вийшла за межі медичної галузі та набула загальнодержавного значення через невинне зростання темпу поширення цієї «напівзабутої» інфекції серед населення України. Нині туберкульоз є найінтегрованішою проблемою з усіх соціально-економічних проблем в Україні, оскільки незначна ефективність суто медичних заходів із подолання туберкульозу зумовлена відсутністю належної політичної волі керівництва до подолання низького рівня економічного розвитку країни, високим рівнем бідності населення, явним занепадом системи житлово-комунального господарства, незадовільною ситуацією з охороною здоров'я та безпекою праці, соціальним та пенсійним забезпеченням більшості населення, поганою санітарною освіченістю, низьким культурним рівнем населення, майже неконтрольованими міграційними процесами, недосконалістю пенітенціарної системи, значним поширенням ВІЛ-інфекції, наркоманії та алкоголізму [21, 37, 46].

Для успішної реалізації оголошеної МОЗ України «Стратегії ліквідації туберкульозу» країна має досягти до 2035 р. 90 % зниження

показника захворюваності на туберкульоз порівняно з таким у 2015 р. (з 70,5 до 7,1 на 100 тис. населення). На жаль, така амбітна мета і до 24.02.2022 р. виглядала нереальною, хоча і дуже бажаною в принципі. Ще одним провідним чинником, що заважає досягненню цієї мети, є постійне збільшення кількості хворих на мультирезистентні форми, ефективність лікування яких не досягає 50 %, тоді як ВООЗ критичною межею для досягнення хоча б стабілізації епідемічної ситуації вважає «ефективне лікування» на рівні 85 % [45–47]. Загальновідомо, що в умовах будь-яких надзвичайних ситуацій, до яких належать як воєнні дії, так і спричинене ними масове вимушене переміщення цивільних осіб, неконтрольовано зростає захворюваність на туберкульоз та інші соціально небезпечні захворювання. Це об'єктивно детермінується низкою взаємозв'язаних чинників: значним погіршенням умов життя, побуту та праці, умов та якості харчування населення, втратою доступу значної частини населення до необхідних якісних медичних послуг, цілодобовим перебуванням військових у несприятливих для їхнього здоров'я польових умовах, наявністю великої кількості осіб, які належать до категорії внутрішньо переміщених, зокрема з територій південних і східних регіонів, в яких і до початку війни була складна епідемічна ситуація з туберкульозу. Досягнення реальних успіхів у контролі за епідемією як туберкульозу, так і низки інших інфекційних захворювань різної етіології має бути оголошене на загальнодержавному рівні як один із базових індикаторів рівня успішності/неуспішності соціально-економічних перетворень у країні. Особливо нині, коли Україна виборола право бути кандидатом на вступ до Євросоюзу. І важливе значення у цьому аспекті мають системне інформування населення з питань профілактики туберкульозу та інших соматичних захворювань і соціальна реклама здорового способу життя.

Незважаючи на надзвичайну епідеміологічну небезпеку, яку у воєнний час становить епідемія туберкульозу для населення країни, та ймовірність одночасного спалаху низки інших гостроконтагіозних інфекцій, особливо після варварського підриву Каховської ГЕС і спричиненого цим затоплення значної території, цій вкрай важливій роботі приділяється замало уваги [5, 19], зокрема не проводяться відповідні інформаційно-профілактичні заходи на національному, регіональному та місцевому рівні, у громадських місцях та засобах масової інформації (хоча б на державному телемарафоні), повністю відсутня соціальна реклама відповідного змісту. І це при тому, що відповідна фахова комунікація є загаль-

новизнаним чинником забезпечення ефективного функціонування системи охорони здоров'я в цілому. На превеликий жаль, відсутнє використання сучасного тренду — соціальних мереж у поширенні інформації про здоров'я, хоча через порівняно високий рівень довіри суспільства до цього інформаційного джерела ВООЗ розглядає соціальні мережі як одну із восьми основних складових електронного здоров'я сучасної цивілізації [47]. Відповідно фактично відсутнє системне фахове інформування різних верств населення щодо характерної симптоматики та обов'язкового лікування туберкульозу, щоб стимулювати осіб, які мають певні симптоми захворювання та можуть запідозрити в себе туберкульоз, пройти обстеження в лікувальних закладах. Таке сумне становище спричинено тим, що витрати на функціонування системи інформування населення з актуальних питань, пов'язаних із захворюванням на туберкульоз та деякі інші інфекції, систематичне видання та поширення серед населення соціальної реклами й відповідних інформаційно-просвітницьких матеріалів у державному бюджеті не передбачені, тобто місцеві державні адміністрації та громадські організації не можуть здійснювати завдання «Стратегії ліквідації туберкульозу», яка лише формально задекларована, щодо проведення інформаційно-просвітницької роботи з актуальних питань, пов'язаних із захворюванням на туберкульоз, через відсутність необхідних для такої діяльності бюджетних та позабюджетних коштів. Це означає, що населення країни не мало, не має і найближчими роками не матиме (бо не на часі) достатньої інформації про туберкульоз, що неминуче ще більше погіршить епідемічну ситуацію в країні як під час війни, так і в повоєнний період. Хоча, на думку коаліції організацій «Зупинимо туберкульоз разом», до відома населення неодмінно слід донести лише кілька простих положень, які б могли суттєво поліпшити профілактику туберкульозу та епідемічну ситуацію в цілому: туберкульоз виліковний і його лікування безоплатне; слід звернутися до сімейного лікаря за перших ознак захворювання; чітко дотримуватися рекомендацій і проходити курс лікування до повного одужання [23, 32, 42, 46]. Детальніше ознайомитися з цим питанням можна на сайті БО «Українці проти туберкульозу» (<https://stoptb.org.ua/>).

Коли клініцисти періодично згадують та обговорюють ситуацію щодо захворюваності в Україні на таку інфекційну патологію як туберкульоз, то здебільшого насамперед згадують про 1990-ті роки, оскільки в 1994–1995 рр. спалахнула епідемія туберкульозу. Відбувся масовий перехід

первинного інфікування (у близько 50 % інфікованих) у прогресування початкової латентної форми туберкульозу в певну клінічну форму. Близько 30 % населення світу є носієм латентної форми туберкульозу. В Європейському регіоні цей показник становить близько 14 %, в Україні – 85–90 % [17, 19]. У другій половині 1990-х років епідеміологічна ситуація з туберкульозом різко погіршилася – захворюваність на легеневі форми туберкульозу зросла більше ніж удвічі. Рівень захворюваності на позалегеневі форми хвилеподібно коливався, але завжди в рази був нижчим, ніж захворюваність на туберкульоз легень. Частка туберкульозу позалегеневої локалізації в таких розвинених країнах світу, як Німеччина, Швейцарія, Австралія, становила 1/4, у США – 1/3, у Канаді – 1/2 від усіх виявлених випадків туберкульозу, а в Україні, за даними на 2005 р., – лише 1/22. На нашу думку, така явна невідповідність, імовірно, є наслідком недостатнього виявлення саме позалегеневих форм цієї інфекційної хвороби. Згідно з даними аналітично-статистичного довідника Центру медичної статистики МОЗ України за 1995–2005 рр., у структурі захворюваності на позалегеневий туберкульоз перше місце посідав кістково-суглобовий туберкульоз (39,6 %), друге місце – туберкульоз сечостатевої системи (20,1 %), третє місце – ураження очей (12,7 %), четверте місце – ураження нервової системи (3,3 %). На частку всіх інших локалізацій припадало лише 4,3 %. І це на тлі помітного збільшення кількості випадків занедбаних форм цієї хронічної інфекційної патології [31].

Відомості щодо поширення туберкульозу шкіри є недостатніми і часто суперечливими [5, 16, 19, 26, 30, 32, 37, 45]. За даними офіційної статистики, щорічний середній показник виявлення туберкульозу шкіри становить 0,43 на 100 тис. населення, або 5,6 % від усіх інших позалегеневих форм туберкульозу. Це в 4–5 разів менше порівняно з туберкульозом класично звичних локалізацій у людському організмі. Як супутню патологію туберкульозу шкіри діагностують у 7 % хворих. За даними зарубіжних авторів, цю специфічну патологію виявляють лише в 0,1 % пацієнтів із дерматологічною патологією [29, 44].

Багаторічний клінічний досвід як фтізіатрів, так і дерматологів свідчить про те, що туберкульозу шкіри розвивається рідко. Від початку захворювання до встановлення діагнозу минає не один рік. Установити діагноз туберкульозу шкіри можна лише завдяки ретельно продуманому застосуванню клініко-лабораторного обстеження з використанням великої кількості методів дослідження. Діагностичні труднощі також зумов-

лені тим, що клінічні вияви цієї патології часто є атиповими. Окрім того, виявити та швидко ідентифікувати мікобактерії здебільшого не вдається. Відсутні чіткі як морфологічні, так і гістологічні вияви туберкульозного ураження шкіри. Більш-менш виразна та однозначна відповідь на правильне медикаментозне лікування спостерігається лише через тривалий час. Провідну роль у цьому відіграє недостатня обізнаність сімейних лікарів загальної практики щодо клінічних виявів цієї патології [11, 17, 19, 20, 37, 46].

Діагностику позалегеневих форм туберкульозу проводять з використанням низки клініко-лабораторних та інструментальних досліджень (детальний збір анамнезу у хворого та за можливості у членів його родини; професійний клінічний огляд всієї шкіри за участю суміжних фахівців – фтізіатрів і дерматологів; загальноклінічні та біохімічні дослідження; обов'язково проводять рентгенологічне обстеження; застосування радіонуклідних методів; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого таза; визначення в клінічному матеріалі із зони ураженої патологічним процесом шкіри наявності *Mycobacterium tuberculosis* або їхніх ДНК і РНК; в окремих випадках проводять ендоскопічні та імунологічні дослідження) [16, 46].

Розглядаючи типові шляхи проникнення збудника в шкіру та слизові оболонки людини, слід пам'ятати, що вони можуть бути різними, залежно від них поступово формуються певні клінічні форми туберкульозу шкіри:

- екзогенне проникнення – первинний туберкульоз, бородавчаста форма туберкульозу;
- поширення *per continuitatem* – вторинна скрофулодерма та деякі інші форми;
- ендогенна лімфогенна і гематогенна дисемінація – туберкульозний вовчак, гострі міліарні форми туберкульозу.

У 66 % випадків спостерігають також ендогенний шлях поширення туберкульозу шкіри [25, 33]. На думку багатьох фахівців, виникнення та розвиток цього інфекційного захворювання спричиняють такі чинники:

- пригнічення Т-клітинної ланки імунітету;
- зниження неспецифічного захисту організму з будь-якої причини;
- гострий клінічний перебіг більшості інфекцій;
- травмування як шкіри, так і організму в цілому;
- функціональні порушення нервової системи;
- цукровий діабет та інші ендокринні розлади;
- недостатнє та/або неповноцінне харчування;
- гіповітамінози з різними виявами;
- тривала медикаментозна терапія соматичної патології кортикостероїдами та цитостатиками;

- порушення звичного метаболізму людського організму в будь-який віковий період;
- мультирезистентність до терапії;
- анатомо-фізіологічні особливості окремих ділянок шкіри [15, 19, 36].

Багаторічна клінічна практика багатьох вітчизняних клініцистів свідчить про наявність значно більшої кількості клінічних форм туберкульозу шкіри порівняно із наведеними у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10): A18.4 Туберкульоз шкіри та підшкірної клітковини; Індуративна туберкульозна еритема; Вовчак: виразковий; звичайний; повіки (Н03.1); Скрофулодерма; A19. Міліарний туберкульоз. Невелика кількість клінічних форм туберкульозу шкіри, згаданих у МКХ-10, ускладнює уніфікований облік цієї захворюваності. Класифікації туберкульозних уражень шкіри, яка цілком задовольняла б клініцистів, не існує [3].

На нашу думку, первинний туберкульоз шкіри розвивається переважно в результаті екзогенної інкуляції цієї хронічної інфекції в місцях травмування шкіри (переважно в дитячому віці, внаслідок котячих подряпин, укусів комах, уколів гострими предметами або недостатньо стерилізованими голками, при «домашньому» проколюванні вушних мочок у нещеплених дітей) [5, 43]. Інкубаційний період триває 3–4 міс. Клінічні вияви на шкірі в місці проникнення збудника характеризуються почервонінням та припухлістю. Пізніше виникає пустула, що перетворюється на виразку (туберкульозний шанкр). Через деякий час формується регіонарний лімфаденіт, що має тенденцію до утворення виразок. Результати класичних реакцій Пірке і Манту стають позитивними лише через 4–6 тиж, що також ускладнює своєчасний діагностичний процес. Клінічний перебіг цієї форми туберкульозу до появи специфічних фармакологічних засобів лікування був дуже тяжким, зазвичай завершувався смертю дитини.

У сучасній клінічній практиці провідне місце посідають вторинні форми туберкульозу шкіри, які прийнято поділяти на локалізовані та дисеміновані. У співвідношенні цих двох дещо різних клінічних форм інфекційної нозології останніми роками відбулися значні зміни. Якщо раніше виразно переважав туберкульозний вовчак (від 55 до 75 % випадків туберкульозу шкіри), то в останнє десятиліття ХХІ ст. з незрозумілих причин зросла частка його дисемінованих форм (індуративна еритема Базена, папуло-некротичний туберкульозий та їхні різноманітні поєднання) [3, 20, 36].

*Туберкульозний (вульгарний) вовчак* донедавна був найпоширенішою формою туберкульозу

шкіри. Дебютує переважно в дитячому віці. Клінічно це виявляється в раптовій появі жовто-червоних або червоно-коричневих округлих горбиків (люпом), що злегка виступають над поверхнею шкіри і розташовані в товщі дермальної частини шкіри, мають тістоподібну консистенцію, діаметром 2–5 мм із чіткими межами, які поступово збільшуються та зливаються у суцільні вогнища. Поверхня такої висипки гладенька, лущення відсутнє або воно незначне, іноді на поверхні утворюються розростання, що нагадують бородавки. Поступово це висипання розпадається з утворенням дещо поверхневих виразок із м'якими краями або атрофічних ділянок. Найчастіше такого ураження зазнає шкіра обличчя (від 55 до 75 % випадків), особливо в ділянках шкіри носа, щік, біля кутів рота, на мочках вушних раковин. Помітно рідше такі клінічні вияви виникають на шкірі шиї, іноді – на кінцівках і тулубі. Серед фахівців переважає думка, що така клінічна форма перебігу патології виникає внаслідок перенесення мікобактерій з вогнищ в інших внутрішніх органах у шкіру гематогенним та лімфогенним шляхом, а також через безпосереднє зіткнення глибоких шарів шкіри з внутрішніми органами. При натисненні на люпами предметним шклом (діаскопія) горбик набуває жовто-коричнюватого забарвлення, що вважають важливою діагностичною ознакою (симптом яблучного желе). Унаслідок незначного натискання на поверхню люпами гудзиковим металевим зондом швидко формується ямка, яка зберігається тривалий час (симптом провалювання зонда Поспелова). У разі сильнішого натискання на люпому виникає кровотеча внаслідок механічного травмування судин цієї ділянки шкіри та казеозного некротичного переродження дерми. Перебіг хвороби тривалий, із загостреннями в холодну пору року, можливе також переродження в рак (люпус-карцинома) і розвиток бешихи чи лімфостазу. Гістологічно люпома характеризується туберкульозною грануломою, що має чіткий поділ на центральну та периферійну зони. У центральній зоні формується казеозний некроз і наявні мікобактерії туберкульозу, а також епітеліоїдні та велетенські клітини Пирогова–Лангханса. Периферійна зона представлена широким кільцем інфільтрату з лімфоїдних клітин і фібробластів. Окремі елементи горбка схильні до злиття. У центральній зоні вогнища вони поступово розсмоктуються. Однак після їхнього візуального «зникнення» на цих ділянках шкіри можна спостерігати атрофічно змінену шкіру, що дещо нагадує цигарковий папір. На цій поверхні можуть знову з'являтися нові люпоми. В окремих випадках при плоскій



формі вульгарного вовчака частина горбиків може некротизуватися з утворенням поверхневих виразок з нерівним фестончастим краєм і дрібно-зернистим болочим дном, що може бути додатковою ознакою для діагностики цієї форми туберкульозу шкіри.

Виділяють кілька форм туберкульозного вовчака [20, 36, 39].

*Виразкова форма* формується переважно внаслідок дії малопомітних несприятливих чинників і характеризується появою поверхневих виразок з рівним застійно-червоним, вкритим м'якими грануляціями, дном, що злегка кровоточить. Краї цих виразок нерівні, злегка підриті. Інфільтрат біля їхньої основи м'який, на цих місцях поступово формуються атрофічні рубці. При розвитку пухлинної форми туберкульозного вовчака діаметр люпом значно більший (2,0–4,0 см). Такі люпоми мають вигляд пухлиноподібних вузлів, з тенденцією до розпаду та утворення значних деформацій з руйнуванням під шкірою хрящів і лімфатичних вузлів [20, 21, 33]. Найтяжчою формою клінічного перебігу є туберкульозний вовчак слизових оболонок носа, ока, ротової порожнини. Для нього типовим є утворення червоно-жовтих бляшок із зернистою поверхнею, що дещо нагадують риб'ячу ікру. «Перехід» такого специфічного процесу на хрящі носа майже завжди призводить до дуже тяжкого спотворювання всього обличчя внаслідок розвитку мутиляції в його центральній частині. Деякі науковці [20, 21] вважають за доцільне виділити ще ексfolіативну форму туберкульозного вовчака. На їхню думку, для неї типовим є поява зливних дрібних поверхнево розташованих елементів, укритих білуватими лусочками, що щільно прилягають одна до одної, тому вони нагадують клінічні вияви дискоїдного червоного вовчака. Розташовані ці висипання на обличчі у вигляді «метелика». Деякі автори не без підстави виділяють псоріазоформний різновид туберкульозного вовчака. Інші вважають цей термін синонімом ексfolіативної форми захворювання. Більшість фахівців дотримуються думки, що значно виразніше рясне пластинчасте лущення, що маскує окремі люпоми та рубцеву атрофію, обґрунтовує виокремлення псоріазоформного туберкульозного вовчака в окремий клінічний різновид. Складно розпізнати туберкульозний вовчак у разі локалізації його вогнищевих висипань на ділянках шкіри, типових для локалізації псоріатичних папул та через повільність прогресування такого процесу. За даними фахівців, спостерігається значне зменшення (із 75,0 до 27,5 %) частки туберкульозного вовчака у структурі туберкульозних уражень шкіри [21, 29, 46].

*Скрофулодерма, або коліквативний туберкульоз*, виникає внаслідок переважно лімфогенного проникнення в шкіру мікобактерій туберкульозу, а також безпосереднього зіткнення шкіри з ураженими мікобактеріями лімфатичними вузлами та суглобами. У таких випадках у підшкірній жировій клітковині поступово з'являються м'які, відмежовані від здорових тканин вузли розміром від 2 до 4–5 см, щільно зрощені зі шкірою. Спочатку вони щільні, неболючі та рухливі. Такі вузли мають тенденцію до злиття між собою з утворенням великих конгломератів. Шкіра в зоні їхнього розміщення поступово набуває синюшно-червоного кольору і стонщується. З часом такі вузли розплавляються з утворенням одного або кількох отворів, з яких виділяється гній, змішаний зі шматочками тканинного розпаду. Виразки неглибокі, з неправильними обрисами, краї м'які, тонкі, шматочкоподібні, підриті. Близько розташовані одна до одної виразки сполучаються фістульними ходами, що відкриваються норицевими отворами. У разі введення в норицевий хід зонда пальпаторно виникає відчуття порожнечі (симптом дупла). Дно виразок м'якогранулююче, загоєння відбувається повільно та нерівномірно. На одних ділянках виразки закриваються рубцями, на інших — утворюються нові вузли. Унаслідок цього формуються нерівні, місцями втягнені рубці, що подекуди можуть підніматися над рівнем шкіри. Між ними формуються своєрідні перемички та містки («мостикоподібні» або «волохаті» рубці). Можливе також утворення келоїдних рубців. Вогнища скрофулодерми найчастіше виникають у ділянках розташування пакетів лімфатичних вузлів на шиї, у підщелепній, надключичній і підключичній зонах, а також у місцях розташування пакетів пахвових та кубітальних лімфатичних вузлів. Гістологічно в центрі вогнища виявляють неспецифічний запальний процес із переважанням в інфільтраті нейтрофільних гранулоцитів. Іноді утворюються абсцеси. У глибших шарах дерми, а також по периферії вогнища можливі типові туберкульозні гранульоми з виразним некрозом у центрі та значною інфільтрацією по периферії. Мікобактерії туберкульозу зазвичай можна виявити у поверхневих відділах люпом.

*Бородавчастий туберкульоз шкіри* найчастіше розвивається в осіб, які обробляють шкіри тварин, а також у зоотехніків, патологоанатомів, лаборантів, ветеринарів, тобто їхнє інфікування відбувається шляхом екзогенної інокуляції. Мікобактерії туберкульозу переважно вражають шкіру долонь, пальців і стоп, але можлива й інша локалізація. Перші клінічні вияви хвороби нага-

дують велику бородавку. Поступово збільшуючись, вона перетворюється на бляшкоподібне утворення з такими характерними ознаками: у центральній частині вогнищевого ураження шкіри формується виразний гіперкератоз, сірваті бородавчасті розростання, розділені між собою бороздками й тріщинами. По периферії — темно-червоний інфільтрат із ліловим вінчиком гіперемії. Можливе формування великих пухлиноподібних бородавчастих утворень, які чітко відмежовані від здорової шкіри. Подальше розширення такого патологічного вогнища по периферії відбувається повільно, з одночасним розсмоктуванням інфільтрату в центрі та розвитком атрофії в цьому місці. Найбільша загроза при хронічному перебігу бородавчастого туберкульозу — її можлива малігнізація [3, 20, 21]. Диференційна діагностика цієї форми туберкульозу шкіри не завжди така проста. Слід відрізнити червоний плоский лишай, іноді з хромомікозом, від бородавчастої форми.

*Виразковий туберкульоз шкіри і слизових оболонок* переважно розвивається вторинно і лише за тяжкого клінічного перебігу туберкульозу внутрішніх органів (гортані, легень, нирок, кишечника). На видимо здорові ділянки шкіри чи слизові мікобактерії потрапляють з мокротинням, сечею, калом та іншими фізіологічними виділеннями, тому вогнища ураження виникають у ділянках розташування природних отворів: рота, ніздрів, анусу, статевої щілини, сечівника. Первинним морфологічним елементом є кулястоподібний горбик, що швидко трансформується в дуже болочу виразку з нерівними поліциклічними або дрібнофестончастими контурами та запальним вінчиком по периферії. Їхньою типовою особливістю є жовтувате дно, вкрите дрібними вузликами — зернами Трела (казеозно перероджені горбики). У гнійних виділеннях з поверхні таких виразок міститься багато мікобактерій туберкульозу, тому вона є найзаразнішою формою туберкульозу шкіри. Оскільки хвороба переважно розвивається на анергічному тлі, результати туберкулінових проб негативні [10, 21, 31].

*Гострий міліарний і міліарний дисемінований туберкульоз шкіри.* Ця форма туберкульозу шкіри обличчя розвивається досить рідко, переважно в дітей на тлі загального міліарного туберкульозу. Первинний елемент — міліарний горбик щільної консистенції застійно-червоного кольору з геморагічним компонентом, який поступово трансформується у виразку, у виділеннях з поверхні якої можна виявити мікобактерії туберкульозу. Ця форма клінічного перебігу туберкульозної інфекції також виникає на анергічному тлі фоні хронічно хворого організму, тому специ-

фічні шкірні реакції Пірке і Манту можуть бути негативними. У науковій літературі побутує думка, що ця форма не має прямого відношення до туберкульозу. Однак розацеаподібний туберкулід Левандовського зараховують до різновидів міліарної дисемінованої форми туберкульозу шкіри. Гістологічно в поверхневих шарах дерми виявляють типові гранульоми туберкулоїдної будови з некрозом у центрі. Диференційна діагностика цієї форми туберкульозу шкіри від розацеа ґрунтується переважно на відсутності пустульозних висипань і телеангіектазій. За потреби проводять диференційну діагностику із саркоїдозом (гістологічні дані та виявлення саркоїдозу в легенях і лімфатичних вузлах).

*Папуло-некротична форма туберкульозу шкіри* характеризується появою щільних горбкуватих напівкулястої форми дермальних висипань розміром 0,5—0,5 см. Їхнє забарвлення поступово змінюється. Спочатку горбики мають колір нормальної шкіри, поступово він набуває застійно-синюшного відтінку із зоною гіперпігментації по периферії. У центрі горбиків розвивається некроз у вигляді жовтувато-білої ділянки (псевдопустула), що призводить до формування невеликої, хоча і глибокої круглої виразки, вкритої бурувато-коричневою кіркою. Після її загоєння залишається штампований рубчик, що нагадує такий при вітряній віспі, але дещо менших розмірів. Висипка розташована переважно на кінцівках і тулубі [20, 21, 23, 39]. Гістологічно в центрі виявляють ділянку некрозу у верхній частині дерми, оточеній зоною неспецифічного запального інфільтрату, у периферійній зоні якого спостерігають типові туберкулоїдні структури з виразним казеозним некрозом. Крім того, відзначають зміни судин шкіри у вигляді стовщення їхніх стінок та інфільтрації запальними елементами. Імовірно, що саме васкуліт є причиною некрозу. Ця форма характеризується тривалим клінічним перебігом із сезонними загостреннями восени та взимку.

*Індуративний туберкульоз шкіри, або ущільнена еритема Базена.* Морфологічним субстратом захворювання є дермо-епідермальний алергійний васкуліт, що частіше виникає у жінок на задній поверхні гомілок у вигляді глибоких вузлів діаметром 2—5 см, тістуватої або щільної консистенції. Він спричинений підвищеною чутливістю до мікобактерій, які потрапляють у шкіру гематогенним або лімфогенним шляхом. Така форма найчастіше виникає у молодих жінок з ендокринопатіями внаслідок переохолодження та помітно зниженого стану імунної системи будь-якого генезу. Патологічний процес починається з появи невеликих поодиноких вузлів, що

поступово збільшуються, перетворюючись на великі сплюснені вузлуватості. Шкіра над вузлами спочатку не змінена, згодом стає червоно-синюшною. Малоболісні вузли мають тенденцію до симетричного розташування, існують місяцями і здатні цілком регресувати, залишаючи після себе пігментацію та легку атрофію. Це клінічний вияв специфічного інфільтрату, який ще не розпався, — форма Гетчінсона [3, 20, 21, 33, 36]. У близько третини пацієнтів вузли розпадаються, а на їхньому місці формуються округлі виразки з піднятими ущільненими краями.

*Лишай золотушних* (ліхеноїдний туберкульоз шкіри) частіше виникає внаслідок гематогенної дисемінації мікобактерій туберкульозу і завжди поєднується з іншими формами туберкульозу шкіри. Висипання локалізуються на бічних поверхнях тулуба у вигляді дрібних вузликів розміром із просяне зерно, кольору нормальної шкіри. Вузлики, що з'являються групами у вигляді вогнищевих скупчень і мають плоску або загострено-конічну форму, пов'язані з волосяними фолікулами. Висипання не мають тенденції до злиття, можуть лущитися, свербіж не буває, висип може зберігатися тривалий час і самостійно регресувати. Цю форму туберкульозу шкіри частіше спостерігають у дитячому та юнацькому віці. Реакція Пірке позитивна. Гістологічно в дермі виявляють епітеліоїдно-клітинні гранульоми, розташовані переважно перифолікулярно, зазвичай без казеозного некрозу в центрі та з незначною лімфоцитарною реакцією навколо них.

*Розацеаподібний туберкулід Левандовського* характеризується появою на обличчі ізольованих міліарних безболісних папул жовтувато-червоного кольору та м'якої консистенції, які нагадують акне. Під час діаскопії виявляють позитивний симптом яблучного желе. Елементи висипки перебувають на різних стадіях розвитку. Після їхнього регресу залишаються рубчики. Туберкулінові проби слабопозитивні або негативні. Деякі автори зараховують цю форму туберкульозу до різновидів папуло-некротичного туберкульозу.

Специфічною формою туберкульозу шкіри є *туберкуліди*. Це генералізовані шкірні висипання у пацієнтів із середнім або високим імунітетом до туберкульозу. Стан пацієнтів зазвичай задовільний. Туберкулінова шкірна проба позитивна. Туберкульозне ураження внутрішніх органів/лімфовузлів. Негативний результат мікроскопічного та культурального дослідження мазка на патогенні мікобактерії в уражених тканинах. Ураження шкіри загоюються в стані ремісії або під час лікування туберкульозу.

Виділяють три типи туберкулідів: папуло-некротичний туберкульоз, індуративну еритему

Базена, ліхеноїдну скрофулодерму. Туберкуліди також поділяють на дві групи: істинні та факультативні. У виникненні першого типу туберкулідів мікобактерія туберкульозу відіграє провідну роль в етіології захворювання, при факультативних туберкулідах мікобактерії можуть бути одним зі збудників захворювання. Раніше вважали, що всі ці стани є наслідком гіперчутливості до наявності антигенів мікобактерій у носія з раніше набутим імунітетом до туберкульозу, але сьогодні є розуміння, що туберкульоз — це не єдина причина більшості випадків захворювання. Папуло-некротичний туберкульоз та міліарну скрофулодерму вважають істинними туберкулідами, а індуративну еритему Базена — факультативним туберкулідом. Незалежно від того, які патофізіологічні механізми спричиняють захворювання, папуло-некротичний туберкульоз і ліхеноїдна скрофулодерма є істинними реакціями гіперчутливості, а не результатом місцевого інфікування туберкульозом шкіри. Підставою для цього твердження є той факт, що ці ураження не дають позитивного результату мазка або культурального дослідження, хоча ДНК мікобактерій може бути виявлена у біоптатах. Усі туберкуліди супроводжуються гранульоматозним запаленням і наявністю некрозу та васкуліту певного ступеня. Це свідчить про те, що ураження були спричинені вивільненням мікобактеріальних антигенів у місці супутньої інфекції або інфекції в анамнезі [18].

Окремої уваги заслуговують випадки *ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ*. Її діагностують у разі захворювання на туберкульоз ВІЛ-інфікованої особи, виявлення ВІЛ-інфекції у хворого на туберкульоз або наявності у пацієнта обох захворювань одночасно за даними профілактичного або діагностичного обстеження [24].

Більшість фахівців [3, 18, 20, 21, 24, 31, 39] пояснюють складності діагностики туберкульозу шкіри патоморфозом цього захворювання, що виявляється значним збільшенням частоти випадків:

- стертого, малосимптомного, млявого, тривалого, доброякісного перебігу захворювання;
- атипового клінічного перебігу цього інфекційного захворювання, що маскується під так звані неспецифічні дерматози;
- його ускладнення як вторинною піогенною інфекцією, так і екзематизацією;
- з виявами параспецифічних реакцій шкіри при туберкульозному інфікуванні людського організму;
- поєднання кількох клінічних форм туберкульозу шкіри в одного хворого.

У більшості публікацій обґрунтовано наголошено на діагностичній цінності гістологічного

методу дослідження, що в багатьох випадках є єдиним способом достовірного підтвердження діагнозу туберкульозу шкіри. Якщо при туберкульозному вовчаку виявляють, хоч і не завжди, характерні для туберкульозу зміни, то при дисемінованих формах туберкульозу шкіри в ранній (початковий) період захворювання ознак туберкульозу може не бути. Вони з'являються лише після зникнення неспецифічних (бактеріальних) запальних явищ на цій ділянці шкіри. Тому рекомендовано проводити біопсію вогнищ ураження розсіяних форм туберкульозу шкіри повторно.

За даними спостережень багатьох клініцистів-фтизіатрів і дерматологів, слід очікувати збільшення кількості хворих на туберкульоз шкіри через зростання поширеності імунодефіцитних станів, зокрема як ВІЛ-інфекції, так і наслідків пандемії COVID-19. Епідеміологічний прогноз з урахуванням сучасних патогенетичних концепцій свідчить про зростання захворюваності на туберкульоз шкіри найближчими роками [20, 32].

На нашу думку, чи не головним висновком огляду публікацій з проблеми цієї стародавньої «напівзабутої» суспільством інфекції є нагальна потреба розглядати туберкульоз як захворювання цілого організму, за якого легеневі та формально позалегенові (шкірні) ураження патогенетично пов'язані в єдиний ланцюг патологічних змін із закономірним розвитком. Як і інші форми позалегенового туберкульозу, туберкульоз шкіри є лише однією візуально помітною ланкою цього складного ланцюга. Диференційна діагностика туберкульозу шкіри стане точнішою й доступнішою, якщо в практичній клінічній роботі широко застосовуватимуть такі сучасні методи діагностики, як полімеразна ланцюгова реакція та методи імуногістохімії [8,16].

Незважаючи на значну різноманітність клінічних виявів окремих форм туберкульозу шкіри, є низка спільних ознак, які дають змогу вже під час первинної медичної допомоги запідозрити наявність туберкульозного ураження шкіри, а отже, вчасно сімейному лікарю виявити, діагностувати і проконтролювати лікування цієї патології. Такими ознаками туберкульозу шкіри є: поява висипки на шкірі, яка хворого суб'єктивно майже не турбує і протягом значного періоду після появи не призводить до порушення загального стану організму; забарвлення такої висипки може бути жовто-червоного чи червоно-коричневого кольору без гостро-запальних виявів навколо; висипні елементи переважно м'якої консистенції, часто розпадаються з утворенням виразок, після загоювання яких залишаються рубчики; клінічний перебіг

виявів хвороби на шкірі тривалий; влітку можливий самостійний регрес хвороби, а в холодні періоди року — її загострення.

Таким чином, спостерігається майже паралельна в часі поступова зміна загрози здоров'ю населення та можливостей більш-менш адекватно реагувати на них. Проте більшість із них, зокрема Україна, досягли лише обмеженого прогресу в належному захисті здоров'я населення, здійснюється це дуже нерівномірно та вибірково. Глобальна проблема поширення туберкульозної інфекції загалом і туберкульозу шкіри зокрема, незважаючи на досягнення сучасної фармакології в лікуванні низки соматичних та інфекційних патологій, залишається однією з актуальних медичних проблем першої чверті ХХІ ст. і потребує як уваги фтизіатрів і дерматологів, так і підвищеної настороженості лікарів загальної практики під час спілкування з амбулаторними пацієнтами. Останнім часом туберкульоз є найінтегрованішою проблемою із соціально-економічних проблем в Україні, оскільки стала очевидною недостатня ефективність суто медичних заходів для подолання туберкульозу, зумовлена відсутністю належного фінансування та системної роботи з інформування різних верств населення про туберкульоз, що призводить до погіршення епідемічної ситуації в країні, особливо в умовах воєнного часу, хоча відповідна фахова комунікація є загальноновизнаним чинником забезпечення ефективного функціонування системи охорони здоров'я. На жаль, майже не використовується сучасний тренд — соціальні мережі у поширенні інформації про здоров'я загалом й небезпеку туберкульозних уражень шкіри зокрема. Відповідно до наказу МОЗ України № 504 від 19.03.2018 р. основним напрямом надання своєчасної протитуберкульозної допомоги населенню є виявлення туберкульозу у пацієнтів шляхом проведення скринінгового анкетування, а також дослідження мокротиння на кислотостійкій паличці методом бактеріоскопії та молекулярно-генетичного дослідження з використанням системи Gene/Xpert. Ця робота переважно покладена на лікарів первинної ланки — сімейних лікарів. Така позалегенова форма клінічного перебігу, як туберкульоз шкіри, розвивається рідко і переважно вторинно. Від початку захворювання до встановлення підтвердженого діагнозу минає не один рік, що спричинено потребою проведення комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Відбувається зміна моделей багатьох захворювань, що виявляється в суттєвій зміні структури їхніх клінічних форм, що слід урахувати при курації таких пацієнтів як лікарями-дерматовенерологами, так

і лікарями загальної практики—сімейної медицини. Також значно збільшилася частка (до 30–40 %) хворих з мультирезистентним клінічним перебігом туберкульозу. Часто відзначають патоморфоз класичних клінічних виявів туберкульозу шкіри, що ускладнює їхню своєчасну діагностику та відтерміновує початок відповідного лікування.

## Висновки

На нашу думку, чи не головним висновком огляду публікацій з проблеми цієї стародавньої

«напівзабутої» суспільством інфекції є нагальна потреба розглядати туберкульоз як захворювання цілого організму, за якого легеневі та формально позалегенові (шкірні) ураження патогенетично пов'язані в єдиний ланцюг патологічних змін із закономірним розвитком. Часто захворіла особа не усвідомлює значущості цієї інфекційної патології для подальшого життя.

Для вчасної діагностики та комплексної терапії інфекційної патології потрібен міждисциплінарний підхід та системна методологічна співпраця фтізіатрів, дерматовенерологів і сімейних лікарів.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція і дизайн — В.І. Степаненко; збір матеріалу — С.І. Іванов, Т.О. Литинська; обробка матеріалу і написання тексту — О.Є. Федоренко.

## Список літератури

- Васюк НО. Розвиток повноважень органів місцевого самоврядування у сфері охорони громадського здоров'я. Державне управління: удосконалення та розвиток. 2010;(2). Режим доступу: <http://www.dynayka.com.ua>.
- Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. Динаміка захворюваності дитячого населення України в регіональному аспекті та поширеності між ними хвороб. Україна. Здоров'я нації. 2017;4:18-28. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2017\\_4\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2017_4_5).
- Дерматологія. Венерологія / Відпов. ред. ВІ Степаненко. К.: КІМ; 2012. 846 с.
- Дудник СВ, Кошеля ПІ. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 2016;(4):27-31. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2016\\_4\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2016_4_7).
- Дужий ІД, Олещенко ГП, Бондаренко ЛА. Вплив амбулаторного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на розвиток сімейного туберкульозу (епідемічна ситуація). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;4:16-20. doi: 10.30978/TB2021-4-16.
- Жданова ОВ, Слабкий ГО, Свадебка ОО. Причины безвідповідального ставлення студентів до особистого здоров'я та шляхи вирішення проблеми. Actual trends of modern scientific research. Abstracts of the 1st International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2020. 86-90 р. Режим доступу: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/07/ACTUAL-TRENDS-OF-MODERN-SCIENTIFIC-RESEARCH-19-21.07.20.pdf>.
- Загородній СМ, Якимець ВМ. Характеристика саморуйнівної поведінки населення України. Україна. Здоров'я нації. 2010;2:35-9.
- Застосування швидких тестів для визначення антитіл до мікобактерій туберкульозу (методичні рекомендації). Укл. КФ Чернушенко, СО Черненко, ІВ Копосова, ОВ Дворянець. Київ; 2005. 17 с.
- Качур ОЮ. Задачі системи громадського здоров'я по формуванню у населення відповідального ставлення до особистого здоров'я. Україна. Здоров'я нації. 2022;1(67):37-41. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254634.
- Концепція розвитку системи громадського здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1002-р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80%23Text#Text>.
- Корнага СІ, П'ятночка ІТ. Санітарно-освітня грамотність хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;4:48-52.
- Кручаниця ВВ, Слабкий ГО, Миронюк ІС. Враженість населення Закарпатської області алкоголем та наркотиками. Wiad Lek. 2018; LXXI(6):1245-9.
- Лашкул ЗВ, Посний ВФ, Авраменко ВС, Шетинина ЛІ, Трошин ДА, Одринский ВА. Некоторые факторы риска, влияющие на течение артериальной гипертензии. Східно-європейський журнал громадського здоров'я. 2011;1:171-2.
- Лашкул ЗВ, Посний ВФ, Курочка ВЛ, Авраменко ВС, Одринский ВА, Фершал ЯЮ. Оценка влияния некоторых социально-гигиенических факторов риска на гипертоническую болезнь. Збірник наукових праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». 2012;1(2):45-8.
- Мельник ВМ, Приходько АМ, Ареф'єва ЛВ. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу. Укр пульмонолог журн. 2012;2:9-61.
- Ніколаєва ОД. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;2:33-7. <http://tubvil.com.ua/article/view/TB2018-2-33>.
- П'ятночка ІТ, Корнага СІ, Тхорик НВ. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фізіоепідеміології. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014;4:67-71.
- Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ (частина V). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;1:86-99. <http://tubvil.com.ua/article/view/161592>.
- Петренко ВІ, Процюк РГ. Проблема туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;2:16-29. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tkhvil\\_2015\\_2\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tkhvil_2015_2_6).
- Поліщук ДС, Поліщук СІ, Комарницька ВС. Клінічні випадки локалізованих форм туберкульозу шкіри. Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2014;1:83-7. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc\\_2014\\_1\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2014_1_14).
- Поліщук ЛМ, Радаєва ІМ, Устянська ОВ. Туберкульоз — соціальна проблема в Україні. Молодий вчений. 2017;11:92-5. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv\\_2017\\_11\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2017_11_25).
- Прокопів ММ, Слабкий ГО. Фактори ризику розвитку цереброваскулярних хвороб у жителів мегаполіса. Український вісник медико-соціальної експертизи. 2019;3:4-7-12.
- Процюк РГ. Сучасні проблеми епідемії туберкульозу в Україні: причини та шляхи її подолання. Здоров'я України: медичний портал. URL: <http://health-ua.com/article/2977.html>.
- 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.
- Рівень самогубств у світі. Список країн за рівнем самогубств. [Електронний документ]. [https://uk.wikipedia.org/wiki/Список\\_країн\\_за\\_рівнем\\_самогубств](https://uk.wikipedia.org/wiki/Список_країн_за_рівнем_самогубств).

26. Слабкий ГО, Дудник СВ. Медико-соціальна характеристика смертності чоловіків працездатного віку Луганської області. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2013;4(1):35-9.
27. Слабкий ГО, Прокопів ММ. Результати вивчення факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб у жінок міста Києва. Здоров'я жінчини. 2020;5-6(151-152):54-57. doi: 10.15574/HW.2020.151-152.54.
28. Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Бойко АВ. Поширеність та клінічно-імунологічні особливості поєднання туберкульозу та ВІЛ/СНІДу на Буковині. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012;2:90-8.
29. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»; 2019. 45 с.
30. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»; 2021. 46 с.
31. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). НМ Нізова, АМ Щербінська, ЯС Терлеєва. Київ, 2016. 132 с. [Електронний ресурс]. URL: [https://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](https://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494).
32. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник. Відпов. ред. Феценко ЮІ, Голубчиков МВ, Нізова НМ, Сакальська ОП. Київ; 2014. 13 с.
33. Туберкульоз. Статистичні дані ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
34. Україна в десятці країн-лідерів із самогубств. Режим доступу: <http://www.mukachevo.net/ua/news/view/52000>.
35. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз. Київ; 2014. 179 с. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_620\\_ukrmd\\_tb.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_620_ukrmd_tb.pdf).
36. Феценко ЮІ, Ільницький ІГ, Мельник ВМ, Панасюк ОВ. Туберкульоз позалегеневої локалізації. Київ: Логос; 1998. 376 с.
37. Феценко ЮІ, Мельник ВМ. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її подолання. Укр пульмонол журн. 2004;2:6-11.
38. Феценко ЮІ, Мельник ВМ. Фтизіоепідеміологія. Київ: Здоров'я; 2004. 624 с.
39. Феценко ЮІ, Черенько СА. Епідемія туберкульозу в Україні: історичні аспекти та сучасний стан проблеми. Науковий журнал МОЗ України. 2012;4(1):48-57.
40. Чепелевська ЛА, Дзюба ОМ, Кручаниця ВВ. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки. Україна. Здоров'я нації. 2016;4:218-24. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2016\\_4%281%29\\_39](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2016_4%281%29_39)
41. Пушпанов ДГ. Детермінанти здоров'я населення: суть та особливості систематизації. Демографія та соціальна економіка. 2015;2(24):141-52. doi: 10.15407/dse2015.02.141.
42. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2018. 458 с. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/22919>.
43. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/20687>.
44. Akhdari N, Zouhair K, Habibeddine S, Lakhdar H. Childhood cutaneous tuberculosis from Morocco: a study of 30 cases. Arch Pediatr. 2006;13(8):1098-101.
45. Rechel B, McKee M. Facets of Public Health in Europe. Open University Press; 2014. 349 p.
46. State Statistical Service of Ukraine. Statistical Information. 2019. <http://www.ukrstat.gov.ua> (UA)
47. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

O.E. Fedorenko, V.I. Stepanenko, S.V. Ivanov, T.O. Lytynska  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Tuberculosis of the Skin: Modern Clinical and Epidemiological Features and the Necessity of a Multidisciplinary Approach for Timely Diagnosis and Comprehensive Therapy (Review)

The seriousness of the global significance of tuberculosis, an infection that is both old and new, was discussed extensively at the UN General Assembly meeting in New York in the summer of 2023. This seemingly purely medical issue received widespread attention for the public's understanding of the corresponding «Political Declarations on Tuberculosis» and the agreement on key issues related to combating tuberculosis. It was emphasized that the sphere of public health encompasses the unequivocal preservation of human health as the primary objective in the social development of any specific state. This clearly includes measures aimed at preventing the occurrence of tuberculosis and other infectious diseases.

**Objective** – to conduct an analysis of professional publications of recent years regarding the modern clinical and epidemiological features of the clinical course of skin tuberculosis and to determine organizational measures to ensure the sanitary and epidemiological well-being of the public health of the population of Ukraine in wartime conditions and the conduct of active hostilities. And also to remind doctors of various specialties about the significant diversity of modern clinical manifestations of various forms of skin tuberculosis.

**Materials and methods.** Official documents and scientific publications related to public health policy, approaches to overcoming the tuberculosis epidemic, incidence dynamics and forms of skin tuberculosis in Ukraine were analyzed.

**Results and discussion.** The content of the analyzed professional publications indisputably proves that the problem of tuberculosis 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 the 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 work fruitfully with others in joint multiprofessional teams to achieve a common goal - to overcome the tuberculosis epidemic.

**Conclusions.** Analysis of scientific publications of recent years on the problem of skin tuberculosis indicates an urgent need to consider this disease in the state Public Health system as a general infectious disease of the whole organism, in which pulmonary and formally extrapulmonary (skin) lesions are pathogenetically linked in a single chain of pathological changes. This requires an interdisciplinary approach and systematic methodological cooperation of phthisis doctors, dermatovenerologists and family doctors in the aspect of timely diagnosis and complex therapy of this infection.

**Keywords:** the sphere of public health, skin tuberculosis, the complexity of diagnosis, changes in the somatic model of the clinical course.

---

**Контактна інформація:**

**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](mailto:dvk2@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції/Received 02.06.2023.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 30.07.2023.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Федоренко ОС, Степаненко ВІ, Іванов СВ, Литинська ТО. Туберкульоз шкіри: сучасні клініко-епідеміологічні особливості та необхідність мультидисциплінарного підходу для вчасної діагностики і комплексної терапії (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:65-78. doi: 10.30978/TB-2023-3-65.
- Fedorenko OE, Stepanenko VI, Ivanov SV, Lytynska TO. [Tuberculosis of the Skin: Modern Clinical and Epidemiological Features and the Necessity of a Multidisciplinary Approach for Timely Diagnosis and Comprehensive Therapy (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:65-78. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-65>. Ukrainian.



L.D. Todoriko<sup>1</sup>, Ya.I. Toderika<sup>1</sup>, I.I. Huska<sup>2</sup>, N.O. Karnas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bucovinian Medical State University, Chernivtsy, Ukraine

<sup>2</sup> RCNE «Chernivtsi Regional Anti-tuberculosis Dispensary», Chernivtsy, Ukraine

<sup>3</sup> RCNE «Chernivtsi Regional Clinical Hospital», Chernivtsy, Ukraine

# Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina, the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions

According to the WHO, Ukraine is one of the 27 countries in the world where 85 % of the incidence of tuberculosis (TB) is concentrated, and it ranks 4th in the world in terms of its prevalence.

**Objective** – to analyze the regional epidemiological characteristics of TB in the Chernivtsi region under the influence of unfavorable socio-economic factors.

**Materials and methods.** The medical records of all newly diagnosed tuberculosis cases registered at the Chernivtsi Regional Clinical Tuberculosis Dispensary from January 2021 to December 2022 were analyzed. Statistical processing of the data obtained during the research was conducted using the IBM SPSS Statistics v26.0 program.

**Results and discussion.** Tuberculosis incidence among the adult population has significantly increased. The lockdown situation caused by the COVID-19 pandemic and the conditions of martial law have had a negative impact on TB prevalence. An analysis of TB prevalence in Bukovina revealed a decrease of this indicator by 25.9 % in 2020 compared to 2019, by 1.5 % in 2021 compared to 2020, but there was a substantial increase of 16.1 % in 2022.

**Conclusions.** In the Chernivtsi region, from 2019 to 2022, there has been a noticeable trend of a significant decrease in the incidence rate of tuberculosis, both during this period and in the conditions of martial law, aligning with the national trend. Due to the onset of the COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2, the number of newly diagnosed TB cases decreased in 2020 compared to 2019, which led to the accumulation of undiagnosed and latent TB cases, which were detected more, in late stages and in more severe forms and showed an indicative probable increase in the number of active cases in 2022. The mortality rate in Bukovina was 4.7 per 100,000 population in 2021, and 4.4 per 100,000 population in 2022, i.e. it shows a downward tendency under the negative influence of socio-economic factors.

## Keywords

Tuberculosis, morbidity, prevalence, COVID-19 pandemic, martial law.

According to the WHO, Ukraine is one of the 27 countries in the world where 85 % of the incidence of tuberculosis (TB) is concentrated, and it ranks 4<sup>th</sup> in the world in terms of its prevalence. Almost 100 new cases of TB disease are registered in Ukraine every day. Despite the decrease in morbidity and mortality from TB over

the past 5 years, statistical indicators remain above the epidemic threshold. In addition, the epidemic situation with tuberculosis in Ukraine is negatively affected by the increase in the number of cases of tuberculosis with multidrug resistance (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB) [2, 5, 11].



A number of scientists and physicians argue that the COVID-19 pandemic has had a potential impact on tuberculosis (TB), including through changes in the organization and provision of medical assistance, as well as a significant impact on people’s usual lifestyles and behaviours, as a result of which, according to the WHO, there was a significant global decrease of the number of people diagnosed with newly diagnosed tuberculosis and officially notified in 2020 (compared to 2019). As statistical reports have shown, regression of the incidence rate has occurred in almost all countries of the world [10].

It should be noted, that the pandemic of coronavirus infection (SARS-CoV-2) negatively affected the long-term progress in the fight against TB and reducing the burden of this infection not only in Ukraine, but also in all WHO regions [6, 7].

According to WHO annual reports, there has been a significant global reduction in the number of newly diagnosed tuberculosis cases that have been registered, that is, from 2019 to 2020, the number of TB has decreased by 18 %, returning to the level of 2012. Limiting access to diagnosis and treatment of TB during the COVID-19 pandemic increased the mortality rate [12].

The armed aggression of the Russian Federation, which has been ongoing in Ukraine for more than a year, has led to a large-scale humanitarian crisis that has affected the entire population of Ukraine. Probably in the future, along with the impact of the pandemic situation on COVID-19, which has already caused an increase in the spread of TB. Moreover, in the territory of the conflict zone, as a result of the displacement of the population, the decrease in the standard of living and the deterioration of the humanitarian situation, many people are in danger of acquiring infection from contagious individuals, especially in conditions of unfit living and non-compliance with infection control requirements. In addition, migrants and refugees often do not have sufficient access to medical care, which makes the timely diagnosis and treatment of tuberculosis difficult [10]. All of the above has allowed us to formulate the goal of the fragment of our research.

**Objective** – to analyze the regional peculiarities of the epidemiology of tuberculosis in the Chernivtsi region under the influence of unfavorable socio-economic factors.

### Materials and methods

The medical records of all newly diagnosed cases of tuberculosis that were registered at the Chernivtsi Regional Clinical Tuberculosis Dispensary from January 2021 to December 2022 (TB MANAGER electronic register of tuberculosis patients) were analyzed.

Descriptive statistics were used to detail the obtained data. Univariate logistic regression analysis was performed for the composite of adverse outcomes (lost to follow-up, treatment failure, death). Cox proportional hazards regression analysis was performed for the set of adverse outcomes by analysis of survival at the end of treatment. Multivariable logistic regression models for each outcome were developed using a base model that included clinically significant variables (eg, sex, age) and all variables that showed a trend toward association in univariate analysis ( $p < 0.1$ ). The models were then adjusted using backward elimination until a baseline model was reached. After that, the models were tested by gradually adding variables. For logistic regression analysis, the fit of the final models was assessed using the Hosmer–Lemeshow test and the efficiency by the area under the performance curve. For Cox regression analysis, proportional hazards assumptions were tested using Kaplan–Meier curves before model analysis and log-minus-log survival curves after model analysis. Adjusted hazard ratios for Cox regression models and adjusted odds ratios for logistic regression models and 95 % confidence intervals were used to assess the association between variables and outcomes. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . Subgroup analysis was performed by age, sex, and research center. All analyzes were performed using IBM SPSS Statistics v26.0.

### Results and discussion

The analysis of the incidence of TB among the adult population is shown in Fig. 1. Thus, by the end of 2022, 222 patients with newly diagnosed tuberculosis were registered in the Chernivtsi region. The lockdown measures imposed due to the COVID-19 pandemic and the impact of wartime conditions have made their negative adjustments.

As demonstrated in Fig. 1 which highlights three periods of TB incidence dynamics starting from 2019. The first period is 2019 given as the

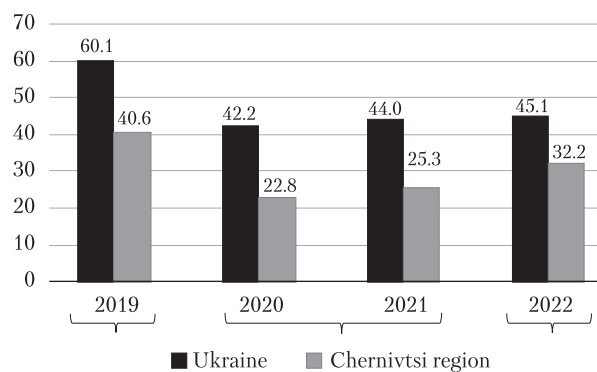


Fig. 1. Dynamics of the incidence of newly diagnosed tuberculosis (2019–2022), %

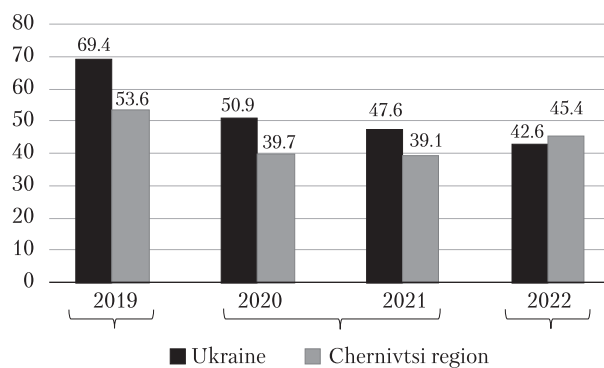


Fig. 2. Prevalence of all forms of active TB among the population of Ukraine in 2019—2022, %

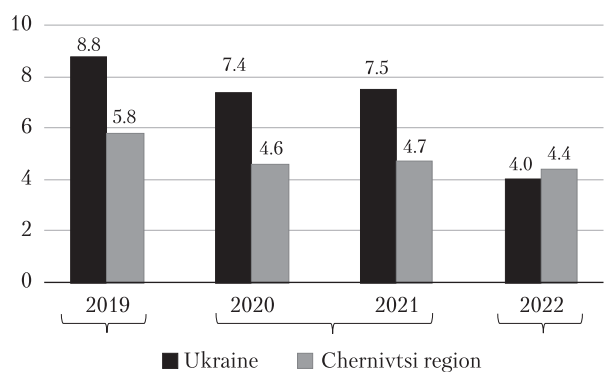


Fig. 3. Dynamics of tuberculosis mortality among the population of Ukraine in 2019—2022, %

pre-quarantine period, the second — 2020—2021 — the quarantine period associated with the COVID-19 pandemic, and 2022 — the period of the war in Ukraine [1].

In general, according to the results of the graphic analysis shown in Fig. 1, we observe a trend towards a significant decrease in the incidence rate of TB during the COVID-19 period, and the same trend is observed during the martial law both in the state as a whole and in Bukovina [8].

Thus, in 2020, the number of newly diagnosed TB cases in Ukraine decreased by 25 % compared to 2019, in Bukovina — by 20.6 %.

According to the Center for Public Health, in Ukraine in 2022, the number of first-time registered TB cases, including its recurrences, was 18,510, or 45.1 per 100,000 population, which is 2.5 % more than in 2021 (18,241, or 44.0 per 100,000 population). As for the Chernivtsi region, in 2022 a reliable tendency to increase the incidence rate compared to 2021 by 27.3 % was registered [9].

With the onset of the SARS-CoV-2 COVID-19 pandemic in 2020, the number of newly diagnosed TB cases decreased, potentially leading to an accumulation of undiagnosed and latent TB cases that

were detected at later stages and in more severe forms and demonstrated a potentially probable increase in the number of active cases in 2022 [3].

The prevalence rate of TB over the last four years has a tendency to decrease across the territory of Ukraine (Fig. 2). Thus, in 2022, the prevalence of tuberculosis infection in Ukraine decreased by 34.5 % compared to 2019, and the difference between 2019 (before the quarantine period) and 2021 is 31.5 %, between 2020 and 2021 was insignificant, as well as between 2021 and 2022 (the period of the war) [7].

The analysis of the prevalence of TB in Bukovina showed a decrease of this indicator for 2020 compared to 2019 by 25.9 %, in 2021 the rate of regression decreased to 1.5 % compared to 2020, but in the last year — 2022, a probable increase in the indicator can be observed prevalence of TB in the Chernivtsi region — by 16.1 % [1].

The analysis of the mortality rate (Fig. 3) due to tuberculosis among the entire population of Ukraine in the dynamics from 2019 to 2022 shows its decrease in the state as a whole and, in particular, in Bukovina. There was no increase in the TB death rate in the comparative dynamics between 2019—2022 in any region of Ukraine [4].

Attention is drawn to the tendency to increase the death rate from tuberculosis infection in the Chernivtsi region (see Fig. 3) compared to the similar rate in the state. At the same time, as shown in Fig. 3, the difference between the national mortality rate and in the region for 2019—2021 was probably: in 2019 — 34.1 %, in 2020 — 37.8 %, in 2021 — 37.3 %, with a lower value in Bukovina. Conversely, in 2022, we observe a trend towards the equilibrium of this indicator with some potential increase in mortality in Chernivtsi region (by 9.9 %) compared to the national level, which, in our opinion, may be due to underreporting of TB-related deaths.

The mortality rate in Bukovina under the negative influence of socio-economic factors was 4.7 per 100,000 population in 2021, and 4.4 per 100,000 population in 2022, namely it indicates a downward trend.

As demonstrated in Fig. 4 the curve of the TB incidence rate estimate per 100,000 population in the period from 2016 to 2022 in the Chernivtsi region. The trend of TB registration is consistent but with varying rates of change. The period of the strict lockdown is characterized by a sharp decrease in the registration of TB cases. Over the past 2 years, a trend of increasing cases of active tuberculosis infection has been observed. [3].

In Fig. 5 are illustrated the incidence of newly diagnosed cases of TB per 100,000 people. Thus, in 2022, 222 patients with active tuberculosis were

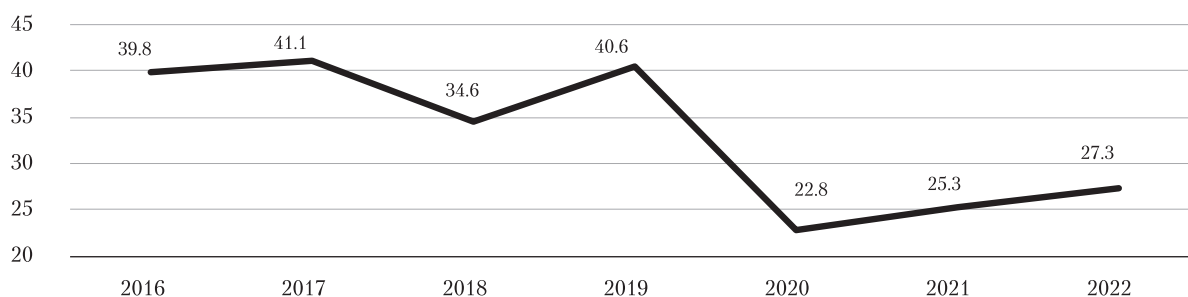


Fig. 4. Dynamics of TB incidence per 100,000 population in Chernivtsi region in the period from 2016 to 2022, %

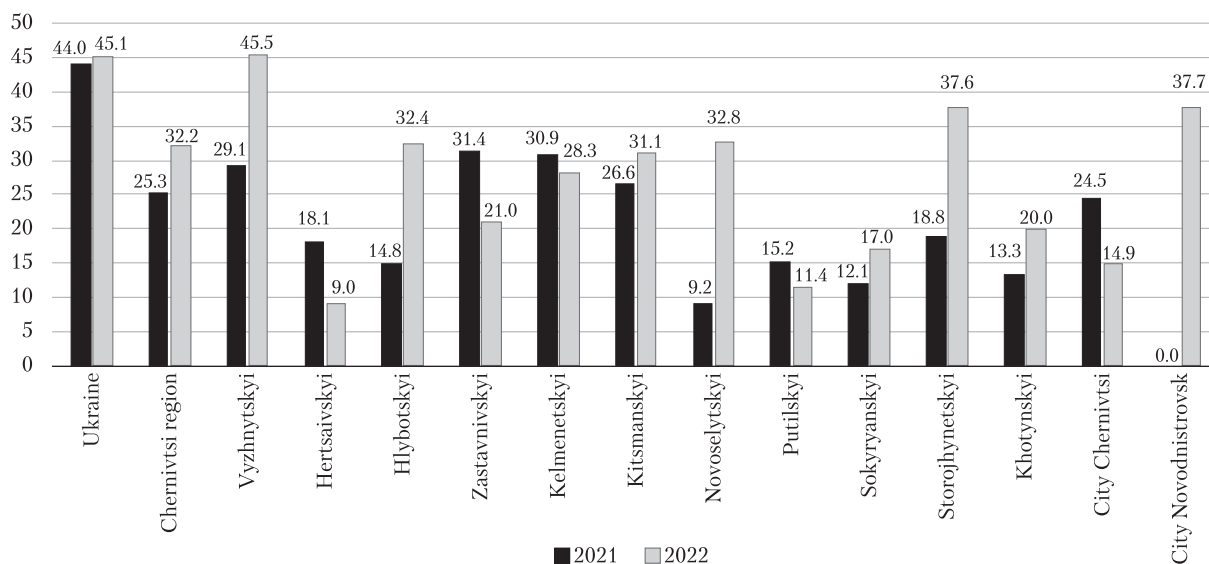


Fig. 5. Incidence of newly diagnosed cases of TB per 100,000 in Chernivtsi region by districts in dynamics for 2021—2022

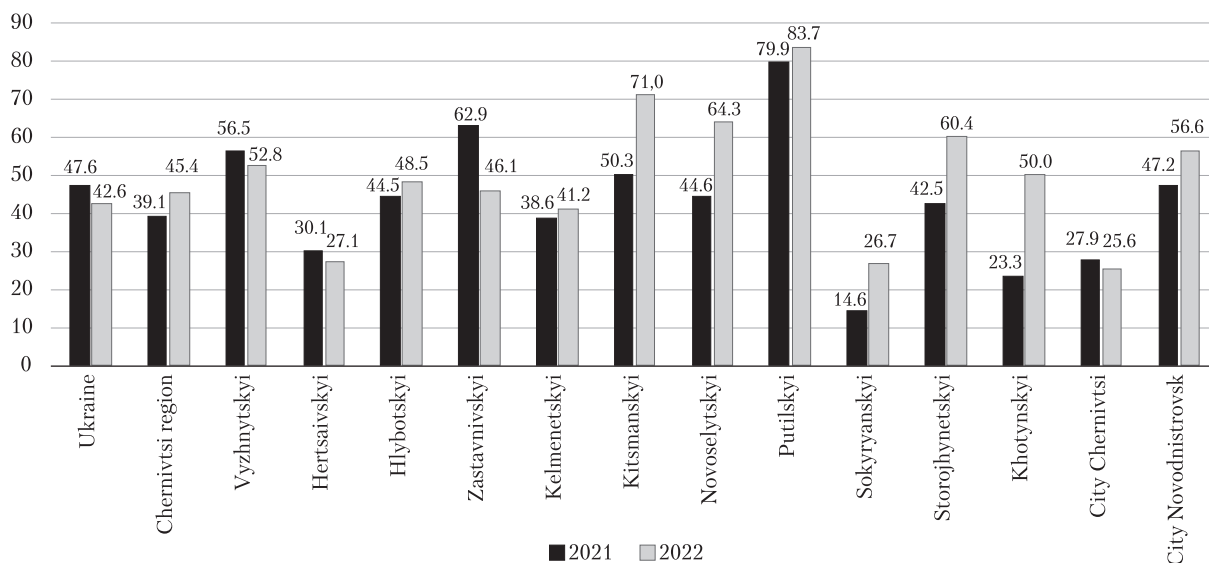


Fig. 6. Prevalence of tuberculosis in the Chernivtsi region by districts in dynamics for 2021—2022

detected in Bukovina compared to 2021 – 185 patients, the highest number of patients were detected in the Vyzhnytskyi district – 25 patients, which is 36 % higher than in 2021, where only 16 patients were detected. In particular, it is worth highlighting

districts such as Storozhynetsky – where there is a 2-fold increase in the number of patients with newly diagnosed cases of TB: in 2022 there were 38 patients, and in 2021 – 19 patients, Hlybotskyi district, where in 2022 – 24 patients were detected,

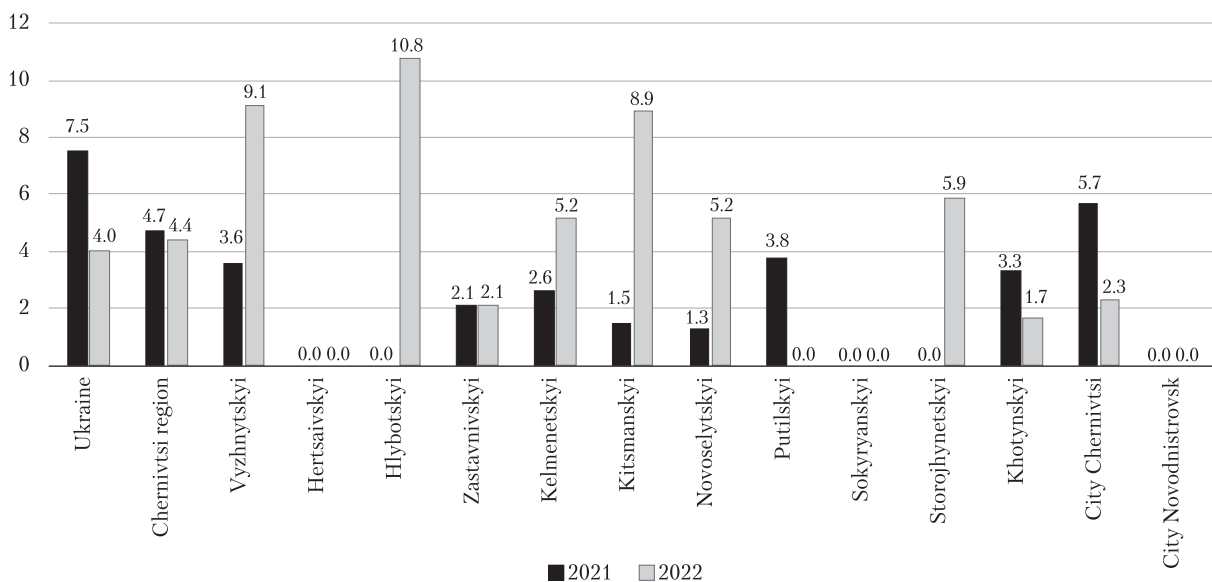


Fig. 7. Dynamics of mortality due to tuberculosis in the Chernivtsi region by districts in dynamics for 2021–2022

and in 2021 year – 11 patients, Novoselytskyi – the number of patients for 2022 has tripled compared to 2021.

However, it is worth noting (see Fig. 5) that in certain regions of Bukovyna, the incidence rate decreased in 2022 compared to 2021. This is, in particular, the city Chernivtsi by 39.1 %, Zastavniivskyi district. – 33.1 %, Putilskyi district – 25 %.

The data presented in Fig. 6 highlight the indicators of the prevalence of TB in the Chernivtsi region compared to the national ones in the dynamics of 2021–2022. Thus, in Bukovyna, the prevalence rate showed an increase in TB in the percentage ratio – by 14 %, which is clearly visible in such districts as Storozhinetskyi, Kitsmanskyi, Novoselytskyi, Khotynskyi, with the maximum increase in Putilskyi (mountain district). However, there are regions where a regression of prevalence is observed, in particular, it is the city of Chernivtsi, Zastavniivskyi, Vyzhnytskyi, Hertsavskyi districts.

Thus, we observe certain probable discrepancies in the indicators of the incidence and prevalence of TB in the Chernivtsi region in the dynamics of 2021–2022, a clear trend of a synchronous decrease of these indicators is being followed in the city Chernivtsi.

One of the main dimensions characterizing the epidemic situation with TB is the mortality rate. The mortality rate of the region's population from TB was 4.7 per 100,000 population in 2021, and 4.4 per 100,000 population in 2022, which shows a downward trend [4, 5].

As you can see, the digital analysis shown in Fig. 7, reflects different results in most districts of the region, where an increase in deaths due to TB infection can be observed compared to last year. In

particular, in districts such as Vyzhnytskyi, the rate has almost tripled, while in Hlybotskyi, there were no cases in 2021, but in 2022 there were 10.8 deaths per 100,000 population. Kitsmanskyi district saw an increase of almost 6 times compared to 2021. Not all regions of Bukovina have observed an increase in the death rate; in some of them, there is a decrease or no deaths at all. This is particularly true for districts such as Sokyrianskyi, Hertsavskyi, and the city of Novodnistrovsk.

## Conclusions

In the Chernivtsi region, from 2019 to 2022, there is a trend towards a significant decrease in the TB incidence rate, both during the epidemic period and the conditions of war, which correlates with the national trend. Due to the onset of the COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2, the number of newly diagnosed TB cases decreased in 2020 compared to 2019. This potentially led to an accumulation of undiagnosed and latent TB cases that were detected at later stages and in more severe forms, indicating a potential increase in the number of active cases in 2022.

Some potential variations in the incidence and prevalence of TB in the Chernivtsi region during the period of 2021–2022 have been identified. However, there is a clear trend of simultaneous decrease in these indicators in the city of Chernivtsi.

The difference between the national and regional mortality rates for 2019–2021 was as follows: in 2019 – 34.1 %, in 2020 – 37.8 %, and in 2021 – 37.3 %, with a smaller difference observed in Bukovina. Conversely, in 2022, we observe a trend towards equilibrium in this indicator, with a poten-

tial 9.9 % increase in mortality compared to the national rate. Thus, the mortality rate in Bukovina, influenced by negative socio-economic factors, was

4.7 per 100,000 population in 2021 and 4.4 per 100,000 population in 2022, indicating a downward.

**There is no conflict of interest.**

**Participation of authors:** concept and design of the study – L.D. Todoriko; collection of material – Ya.I. Toderika; processing of the material – Ya.I. Toderika; writing the text – L.D. Todoriko, Ya.I. Toderika; statistical data processing – N.O. Karnas, I.I. Huska; editing of the text – L.D. Todoriko.

## References

1. Аналітично-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні». – Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2021.
2. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ МОЗ України від 19 січня 2023 року № 102. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43243-dn\\_102\\_19012023\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43243-dn_102_19012023_dod.pdf).
3. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;43(4):52-63. doi: 10.30978/TB2020-4-52 (<http://tubvil.com.ua/article/view/216782/216882>).
4. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). К.: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ; 2019–2021 рр. (електронна версія).
5. Феценко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Укр пульмонолог журн. 2018;2:6-10. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/18/pdf18-2/6.pdf>.
6. Global TB Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
7. Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf>.
8. 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.
9. Tuberculosis care and control in refugee and displaced populations: an interagency field manual. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2007. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43661/9789241595421\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43661/9789241595421_eng.pdf?sequence=1), accessed 25 August 2021.
10. Tuberculosis control in migrant populations. Guiding principle and proposed actions. Manila: World Health Organization, Office for the Western Pacific Region; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246423/9789290617754-eng.pdf>, accessed 25 August 2021.
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, accessed 1 December 2021).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents // WHO. 2022. 101 p. <https://www.who.int/publications/item/9789240046764>.

Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, Я.І. Тодеріка<sup>1</sup>, І.І. Гуска<sup>2</sup>, Н.О. Карнась<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>2</sup>ОКНП «Чернівецький обласний протитуберкульозний диспансер», Чернівці

<sup>3</sup>ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» Чернівці

## Динаміка основних показників епідеміології туберкульозу на Буковині, вплив пандемії COVID-19 та умов війни

За даними ВООЗ, Україна належить до 27 країн світу, на які припадає 85 % випадків захворюваності на туберкульоз (ТБ), і посідає 4-те місце у світі за його поширеністю.

**Мета роботи** – проаналізувати регіональні особливості епідеміології ТБ у Чернівецькій області в умовах впливу несприятливих соціально-економічних чинників.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано медичні картки всіх пацієнтів із вперше діагностованим ТБ, зареєстрованих у Чернівецькому обласному клінічному протитуберкульозному диспансері у період з січня 2021 р. до грудня 2022 р. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програми IBM SPSS Statistics v26.0.

**Результати та обговорення.** Аналіз захворюваності на ТБ серед дорослого населення вірогідно зріс. Ситуація локдауну, спричинена пандемією COVID-19, та умови воєнного стану внесли свої негативні корективи. Так, аналіз поширеності ТБ на Буковині показав зменшення цього показника за 2020 рік порівняно з 2019 р. на 25,9 %, у 2021 р. темпи регресії зменшилися до 1,5 % порівняно з 2020 р., проте в 2022 р. можна спостерігати вірогідне збільшення показника поширеності ТБ у Чернівецькій області – на 16,1 %.

**Висновки.** У Чернівецькій області у період з 2019 до 2022 р. зафіксовано тенденцію до суттєвого зниження показника захворюваності на ТБ як під час пандемії COVID-19, так і в умовах воєнного стану, що не відрізняється від тенденції в Україні в цілому. У зв'язку з початком пандемії COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, у 2020 р. зменшилася кількість вперше виявлених випадків ТБ порівняно з 2019 р., що потенційно могло призвести до накопичення недодіагностованих та латентних випадків ТБ, виявлених на пізніших стадіях та у тяжких формах, і зростання кількості активних випадків у 2022 р. Показник смертності на Буковині в умовах негативної дії соціально-економічних чинників становив у 2021 р. — 4,7 на 100 тис. населення, у 2022 р. — 4,4 на 100 тис. населення, тобто має місце тенденція до зниження цього показника.

**Ключові слова:** туберкульоз, захворюваність, поширеність, пандемія COVID-19, воєнний стан.

---

**Контактна інформація:**

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

Стаття надійшла до редакції/Received 04.05.2023.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 07.07.2023.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Todoriko LD, Toderika YaI, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina, the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:79-85. doi: 10.30978/TB-2023-3-79.
- Todoriko LD, Toderika YaI, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina, the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:79-85. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-79>.



О.В. Вінницька, Л.А. Климанська, О.А. Голубовська  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році

**Мета роботи** — дослідити епідемічну ситуацію в м. Києві із захворюванням, спричиненим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) і туберкульозом, як провідною опортуністичною інфекцією у 2022 р. порівняно з 2019 р.

**Матеріали та методи.** Проведено систематичний і статистичний аналіз даних із офіційних статистичних звітів і аналітичних збірників щодо поширеності та особливостей перебігу ВІЛ-інфекції та туберкульозу в м. Києві у 2019 та 2022 р.

**Результати та обговорення.** Проведено аналіз загальних даних сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ-інфекції, структури шляхів передачі ВІЛ-інфекції. Оцінено рівень CD4-клітин у пацієнтів із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією на момент взяття на облік. Розглянуто захворюваність на синдром набутого імунодефіциту (СНІД) та ко-інфекцію ВІЛ і туберкульозу. Проаналізовано спектр пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу, які потребували стаціонарного лікування.

**Висновки.** Відзначено значний приріст диспансерної групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів у Києві за 2022 р. за рахунок внутрішньо переміщених осіб. Скорочення тестування призводить до низького рівня виявлення ВІЛ-інфекції. При оцінці структури шляхів передачі встановлено, що хворіють на ВІЛ найбільш соціально активні працездатні особи репродуктивного віку. Більшість випадків ВІЛ-інфекції виявляють на пізніх стадіях імунодефіциту. Туберкульоз залишається актуальною хворобою для хворих зі СНІДом. Зменшення кількості хворих на туберкульоз при збільшенні кількості ВІЛ-інфікованих осіб зі СНІДом може бути пов'язане з недовиявленням туберкульозу у цієї категорії хворих. Актуальною є проблема із забезпеченням медичних закладів сучасними тест-системами для виявлення ВІЛ-інфекції та туберкульозу, а також достатніми медичними потужностями і кількістю фахового медичного персоналу для проведення постійного всебічного моніторингу ситуації із зазначеною ко-інфекцією.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція, туберкульоз, ко-інфекція, поширеність, захворюваність, смертність, тестування.

ВІЛ-інфекція (захворювання, спричинене вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)) і туберкульоз — важливі соціально значущі хвороби, боротьба з якими потребує значних ресурсів, як матеріальних, так і людських. Ці хвороби є суттєвим тягарем для системи охорони здо-

ров'я та суспільства в цілому через тимчасову або стійку втрату працездатності, негативний вплив на якість і тривалість життя, величезні фінансові витрати на профілактику, лікування, реабілітацію та/або терапію впродовж усього життя [2].

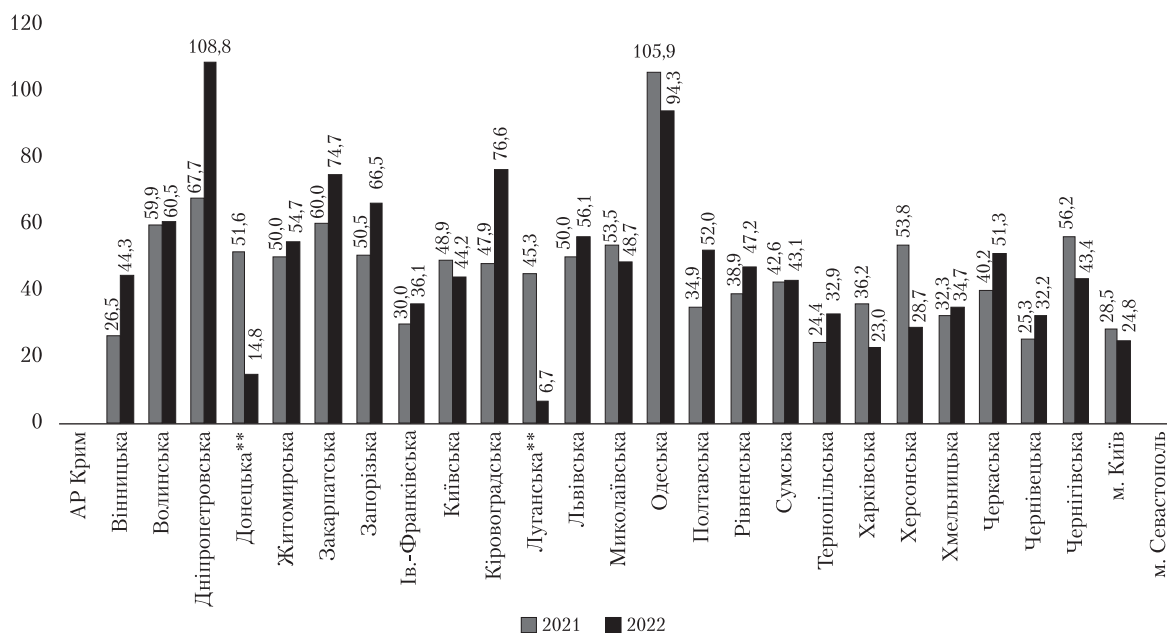


Рисунок. Захворюваність на туберкульоз серед населення України у 2021 та 2022 р.\* [7]

Примітка. \* На 100 тис. населення; \*\* підконтрольна Україні територія.

До пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) епідемічна ситуація в світі щодо ВІЛ-інфекції та туберкульозу дещо стабілізувалася, зокрема в Україні, яка була однією з провідних країн Європейського регіону, в якій були реалізовані рекомендації ВООЗ із профілактики, діагностики та лікування зазначених інфекцій [8]. Проте на тлі пандемії COVID-19 у всьому світі спостерігається підвищення захворюваності як на ВІЛ-інфекцію, так і туберкульоз [8, 9]. За статистичними даними, в Україні зафіксована протилежна тенденція — зменшення захворюваності. Так, за даними лабораторного обстеження на туберкульоз, у 2019 р. виявлено 8377 пацієнтів із підтвердженим бактеріовиділенням, у 2022 р. — 5628 [4]. Це може свідчити як про недостатнє тестування, так і про штучне заниження статистичних даних.

Зазначені тенденції особливо важливі для розуміння епідеміологічної ситуації в Україні, адже найпоширенішою опортуністичною інфекцією у людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ), є туберкульоз [3]. ВІЛ-інфекція й туберкульоз часто перебігають у тандемі, оскільки взаємопідсилюють перебіг одна одної. Так, ВІЛ-інфекція, уражаючи імунну систему, призводить до імунодефіциту та створює сприятливі умови для розвитку активних форм туберкульозу як унаслідок інфікування мікобактеріями, так і за рахунок активації ендогенної інфекції. Туберкульоз, що виникає на тлі ВІЛ-інфекції, призводить до прогресування хвороби та збільшення імунодефіциту.

Повномасштабне вторгнення Російської Федерації на територію України призвело до суттєвих негативних змін у всіх сферах життя населення. Через активні бойові дії, руйнування медичної інфраструктури, окупацію територій, вимушену міграцію населення до безпечніших регіонів України в останніх різко збільшилася кількість пацієнтів диспансерної групи у 2022 р. За даними офіційної реєстрації, порівняно з аналогічним періодом 2021 р. диспансерна група ВІЛ-інфікованих в Україні збільшилася на 4 %, найвищий приріст відбувся у Закарпатській (+44 %), Тернопільській (+14 %), Рівненській (+12 %), Львівській (+10 %) областях та м. Києві (+28 %), а значне зменшення зафіксоване в Харківській (на 13 %), Донецькій (на 10 %) та Луганській (на 7 %) областях [5]. Схожі тенденції спостерігаються і в поширенні туберкульозу (рисунок) [7]. Найбільший приріст диспансерної групи спостерігається у регіонах з найбільшою кількістю внутрішньо переміщених осіб (ВПО) — Дніпропетровська, Вінницька, Закарпатська, Кіровоградська, Полтавська та Черкаська області, негативний приріст — у Донецькій, Запорізькій, Луганській, Миколаївській, Харківській і Херсонській областях.

Зміна звичної картини захворюваності у регіонах України кидає виклик системі охорони здоров'я щодо забезпечення надання медичних послуг населенню: тестування, взяття на облік, лікування, моніторинг ЛЖВ, забезпечення профільними медичними закладами та фахівцями,



Таблиця 1. Дані сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ-інфекції в м. Києві

Офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції	2019 р.	2022 р.
Перебувало під наглядом на початок року	13728	14893
Перебувало під наглядом наприкінці року	13340	18578
Узято під нагляд протягом року:	2040	4858
з вперше встановленим діагнозом	1669	954
Знято з обліку:	2428	1173
у зв'язку зі смертю	411	305
у зв'язку зі зміною місця проживання	271	702
з інших причин	1608	166

доступність діагностичних можливостей і лікування ВІЛ-інфекції та опортуністичних інфекцій, насамперед туберкульозу. Особливо це стосується регіонів зі значним приростом диспансерної групи, що потребує активних організаційних дій для надання повноцінної медичної допомоги громадянам [1, 7].

Розуміння та всебічна оцінка поточної ситуації сприятимуть вирішенню проблемних питань з логістики, організації медичної допомоги та забезпечення відповідними ресурсами медичних закладів.

**Мета роботи** — дослідити епідемічну ситуацію в м. Києві з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом як провідною опортуністичною інфекцією у 2022 р. порівняно з 2019 р.

### Матеріали та методи

Проведено систематичний і статистичний аналіз даних із офіційних статистичних звітів і аналітичних збірників щодо поширеності та особливостей перебігу ВІЛ-інфекції та туберкульозу у м. Києві у 2019 та 2022 р. У 2020 та 2021 р. на роботу ВІЛ-центрів вплинула COVID-19, яка призвела до перепрофілювання відділень на надання допомоги пацієнтам із COVID-19, а також зменшилась кількість звернень ЛЖВ у зв'язку з локдауном. У 2019 р. ВІЛ-центри працювали в штатному режимі. Крім того, набуло поширення використання швидких тестів для визначення ВІЛ-інфекції.

### Результати та обговорення

**Аналіз загальних даних сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ-інфекції.** На початку 2022 р. на обліку у м. Києві перебувало 14 893 ЛЖВ, що на 8,5 % більше, ніж у 2019 р. — 13 728 (табл. 1). Протягом року під нагляд було взято у 2019 р. 2040 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, у 2022 р. — 4858 (+138 %). Загальна кількість пацієнтів протягом 2019 р. зменшилася на 2,8 %, а у 2022 р. — збільшилася на 24,0 %. Вперше встановлено діагноз ВІЛ-інфекції в 2019 р. 82 %

пацієнтів від загальної кількості взятих на облік, а у 2022 році — лише 19 %, це свідчить про те, що решта (81 %) взятих на облік були з числа ВПО, переважно зі східних та південних областей України, які вже знали діагноз (див. табл. 1).

Загалом у 2019 р. було знято з обліку 2428 осіб (15,4 % від загальної кількості диспансеризованих пацієнтів), а у 2022 р. — 1173 (5,9 %), з них у зв'язку зі смертю відповідно 16 та 26 %. Варто уваги, що у зв'язку зі зміною місця проживання у 2019 р. було знято з обліку 11 % пацієнтів, а у 2022 р. — 59 %, що також підтверджує вимушені міграційні процеси. Суттєво зменшилася частка осіб, знятих з обліку через відсутність з ними контакту певний час. У 2019 р. таких було 66,2 %, у 2022 р. — 14,2 %. Імовірно, це також наслідок двох років пандемії.

Кількість протестованих на ВІЛ-інфекцію осіб у 2022 р. зменшилась на 26 % (308 752 і 224 59 осіб), зокрема протестованих з використанням швидких тестів на 42 % (162 920 та 95 147 осіб). Відповідно, кількість виявлених ВІЛ-позитивних осіб знизилася на 68 % (3212 і 1000 осіб).

**Аналіз структури шляхів передачі ВІЛ.** Структура шляхів передачі ВІЛ-інфекції у 2019 та 2022 р. серед диспансерної групи не змінилася. Серед пацієнтів, взятих на облік протягом звітних років, переважав статевий шлях (66 та 68 % відповідно). Парентеральним шляхом заразилися 23 і 21 %, вертикальним шляхом — 11 та 11 %. У співвідношенні гетеросексуального та гомосексуального шляхів зафіксовано зсув у бік зростання частоти інфікування різностатевих партнерів (81 та 19 % у 2019 р. і 85 та 15 % у 2022 р.).

**Аналіз рівня CD4-клітин у пацієнтів з уперше діагностованою ВІЛ-інфекцією на момент постановки на облік.** У 2019 р. найменший рівень супресії ( $\geq 500$  кл/мкл) мали 22,5 % пацієнтів, 350–499 кл/мкл — 16,0 %, 200–349 кл/мкл — 31,5 %, значну імуносупресію ( $< 200$  кл/мкл) — 30,0 %, у 2022 р. — 17,6, 15,6, 18,5 та 48,3 % відповідно (табл. 2). Отже, у 2022 р. збільшилася кількість пацієнтів зі значним іму-

Таблиця 2. Рівень CD4-лімфоцитів у пацієнтів з вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією

Показник	2019 р.	2022 р.
Усього обстежено пацієнтів	1452	812
Імуносупресія $\geq 500$ кл/мкл CD4-лімфоцитів	327	143
350–499 кл/мкл CD4-лімфоцитів	231	127
200–349 кл/мкл CD4-лімфоцитів	458	150
< 200 кл/мкл або відносна кількість < 15 % CD4-лімфоцитів	436	392

Таблиця 3. Захворюваність на СНІД серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів у м. Києві

Показник	2019 р.	2022 р.
Перебувало під наглядом на початок року	2954	2925
Взято під нагляд протягом року	534	2100
Перебувало під наглядом наприкінці року:	2860	4672
з діагнозом «туберкульоз»	360	210
з вперше діагностованим туберкульозом	258	176
з легенеvim туберкульозом	298	133
з бактеріовиділенням мікобактерій туберкульозу	144	72

нодефіцитом, що, ймовірно, є наслідком складності з отриманням медичної допомоги під час пандемії COVID-19.

**Аналіз захворюваності на СНІД та ко-інфекцію ВІЛ і туберкульозу.** У 2022 р. різко збільшилася кількість хворих на СНІД за рахунок нових пацієнтів (табл. 3).

Під нагляд протягом року взято майже в 4 рази більше пацієнтів зі СНІДом, ніж у 2019 р. (2100 і 534), наприкінці 2022 р. кількість хворих зі СНІДом у 1,6 разу перевищувала показник 2019 р.

У 2019 р. туберкульоз було діагностовано у 12,6 % пацієнтів зі СНІДом, а у 2022 р. — у 4,5 % (див. табл. 3). У 2022 р. на 12,1 % збільшилася частка вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ): у 2019 р. — 71,7 % випадків, у 2022 р. — 83,8 %. Однак у 2022 р. зменшилася частка хворих з легенеvim туберкульозом на 19,5 % (у 2019 р. — 82,8 % випадків, у 2022 р. — 63,3 %). Таким чином, у 2022 р. більше хворих було з позалегеновими та генералізованими формами туберкульозу, які притаманні пацієнтам зі значним імунодефіцитом. Це може свідчити про пізню діагностику як ВІЛ-інфекції, так і туберкульозу.

**Аналіз пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу, які потребували стаціонарного лікування.** Серед ВІЛ-інфікованих хворих, які перебували під диспансерним наглядом у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, стаціонарного лікування потребували у 2019 р. 3,9 % хворих, у 2022 р. — 4,1 %. Однак через різке збільшення загальної диспансерної групи пацієнтів у 2022 р. (18 578 осіб) абсолютне

число госпіталізованих зросло до 756 хворих, що на 22,7 % більше, ніж у 2019 р. (616 пацієнтів) (табл. 4).

Стаціонарного лікування переважно потребували хворі з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції: у 2019 р. — 605 (98 %) з III та IV стадією, у 2022 р. — 611 (80,1 %). Для цієї категорії ВІЛ-інфікованих хворих характерним є розвиток поліетиологічної патології: більшість пацієнтів мали одночасно кілька активних патологічних процесів.

Частка пацієнтів з туберкульозом зменшувалася: у 2019 р. було діагностовано 28,1 % випадків, у 2022 р. — 10,2 %. Більшість випадків — ВДТБ: 76,9 і 55,8 % відповідно. У 2022 р. зменшилася частка рецидивів туберкульозу, але збільшилася частка мультирезистентного туберкульозу (див. табл. 4), що є тривожною тенденцією. Легеневий туберкульоз було діагностовано у 34,7 % пацієнтів у 2019 р. та 38,9 % у 2022 р. Позалегеновий туберкульоз було виявлено у 8,1 і 15,6 %, а комбінацію легенової та позалегенової локалізації туберкульозу у 38,2 і 26,0 % відповідно.

Загалом частка хворих з позалегеновою локалізацією туберкульозу залишалася стабільною — 46,3 % у 2019 р. та 41,6 % у 2022 р. Із позалегенових локалізацій туберкульозу у ВІЛ-інфікованих найчастіше вражалася лімфатична система (від 73 до 81 % випадків), такі хворі мали ураження периферичних та/або внутрішніх лімфатичних вузлів, селезінки. У 2022 р. зменшилася частота генералізованого туберкульозу до 23,1 % (у 2019 р. — 13,0 %).

Таблиця 4. Стаціонарні пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу

Показник	2019 р.		2022 р.	
	Абс.	%	Абс.	%
Загальна кількість ЛЖВ, які перебували на обліку наприкінці року	15768		18578	
Кількість госпіталізованих ЛЖВ	616	3,9	756	4,1
з них із діагнозом туберкульоз:	173	28,1	77	10,2
легеневий	60	34,7	30	38,9
легеневий + позалегеневий	52	38,2	20	26,0
позалегеневий	14	8,1	12	15,6
генералізований	40	23,1	10	13,0
міліарний	7	4,0	5	6,5
вперше діагностований	133	76,9	43	55,8
рецидив туберкульозу	18	10,4	10	13
мультирезистентний	7	4,0	12	15,6
Померло:	99	16,1	98	13,0
унаслідок туберкульозу	37	37,4	12	12,2
GeneXpert, разом	522		281	

Більшість хворих з туберкульозом мали 4-ту стадію ВІЛ-інфекції зі значним імунodefіцитом (середня кількість CD4-лімфоцитів < 200 кл/мкл).

Обстеження на туберкульоз ВІЛ-позитивних пацієнтів, що стали на диспансерний облік, проводиться зазвичай у Центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Широко використовують мікроскопічні методи, дослідження біопсійного матеріалу, полімеразну ланцюгову реакцію, імунферментні методи. Однак існує проблема забезпечення центру сучасними діагностичними можливостями. Так, відповідно до клінічних настанов щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і стандартів медичної допомоги «Туберкульоз» [3] провідним методом підтвердження туберкульозу є молекулярно-генетичний метод Xpert MBT/Rif, який дає змогу швидко визначити наявність мікобактерій туберкульозу у біологічному матеріалі та їхню резистентність до рифампіцину. Для ВІЛ-інфікованих за наявності показань рекомендовано також обстеження за допомогою ліпоарабіномананового тесту бічного зсуву (тест сечі LF-LAM), який ефективний у хворих із тяжким імунodefіцитом (низькими показниками CD4-лімфоцитів). Однак нині існує гострий дефіцит цих тест-систем.

Показник смертності серед пацієнтів інфекційного відділення Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом дещо зменшився: у 2019 р. — 16,1 % (99 хворих), у 2022 р. — 13,0 % (98 хворих). Серед померлих у 2019 р. найбільша частка припадала на хворих із туберкульозом — 37 (37,4 %), тоді як у 2022 р. від туберкульозу померли 12 (12,2 %) пацієнтів.

Антиретровірусна терапія (АРТ) є важливою складовою успішного лікування ВІЛ-інфікованих хворих. Останніми роками АРТ призначають пацієнтам відразу після виявлення ВІЛ-інфекції за відсутності тяжких виявів опортуністичних хвороб до призначення АРТ та наявності прихильності пацієнтів до лікування. Охоплення ВІЛ-інфікованих АРТ зростає: у 2019 р. — 76,1 %, у 2022 р. — 84,6 %. Серед померлих хворих АРТ отримували у 2019 р. 54,5 % пацієнтів, у 2022 р. — 57,1 %, з них 48,0 % мали низьку прихильність до лікування, тобто приймали АРТ нерегулярно. Більшість померлих пацієнтів (52,0 %) розпочали АРТ у поточному році. Ці дані демонструють важливість ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та раннього призначення АРТ і формування комплаєнсу до лікування.

### Висновки

Приріст диспансерної групи ЛЖВ у Києві у 2022 р. на 28 % відбувся за рахунок ВІО.

Скорочення тестування призводить до низького рівня виявлення ВІЛ-інфекції та є передумовою збільшення кількості осіб, що не знають про свій статус.

З огляду на структуру шляхів передачі хворіють найбільш соціально активні працездатні особи репродуктивного віку.

Більшість випадків ВІЛ-інфекції продовжують виявляти на просунутих стадіях імунodefіциту (55 % пацієнтів — у 2019 р., 50 % пацієнтів — у 2022 р.).

Туберкульоз залишається актуальною хворобою для хворих зі СНІДом. У структурі форм туберкульозу значна частка припадає на генералізовані та позалегеневі форми, які є склад-

ними для вчасної діагностики. Зменшення кількості хворих на туберкульоз та збільшення кількості ЛЖВ зі СНІДом може бути пов'язане з недовиявленням останнього у цієї категорії хворих.

Актуальною проблемою є забезпечення сучасними тест-системами виявлення активного туберкульозу центрів профілактики та боротьби зі СНІДом, оскільки в них проводять постійне спостереження та комплексне обстеження ВІЛ-інфікованих хворих. Це дасть змогу пришвидши-

ти діагностику туберкульозу, вчасно призначити відповідну терапію та поліпшити її ефективність.

В умовах воєнного стану необхідно забезпечити відповідні медичні заклади достатніми медичними потужностями і достатньою кількістю фахового медичного персоналу, проводити постійний всебічний моніторинг ситуації з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом, подбати про доступність відповідних медичних послуг населенню для запобігання погіршенню епідемічної ситуації у майбутньому.

#### Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – О.В. Вінницька, Л.А. Климанська; збір матеріалу – О.В. Вінницька; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних – О.В. Вінницька, Л.А. Климанська; редагування тексту – О.В. Вінницька, О.А. Голубовська.

#### Список літератури

1. Конституція України, ст. 49.
2. Сергеева ТА, Круглов ЮВ, Максименко ОВ, Кислик ОМ, Марциновська ВА. Епідеміологічні аспекти соціально значущих інфекцій. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016;4(93):18-28.
3. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 102 від 19 січня 2023 року. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43243-dn\\_102\\_19012023\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43243-dn_102_19012023_dod.pdf).
4. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Аналітично-статистичні матеріали з туберкульозу <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
5. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з ВІЛ/СНІДу. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.04.2023. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
6. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з туберкульозу. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>.
7. WHO. Global tuberculosis report 2022. 27 October 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
8. WHO. HIV and AIDs. 19.04.2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

O.V. Vinnytska, L.A. Klymanska, O.A. Golubovska  
Bogomolets National Medical University

## Comparative Characteristics of the Clinical and Epidemic Situation with Co-Infection of HIV and Tuberculosis in Kyiv in the Pre-Pandemic Period and During the Full-Scale War in 2022

**Objective** – to study the epidemic situation in the city of Kyiv in 2022 compared to 2019 for HIV infection and tuberculosis, as the leading opportunistic infections

**Materials and methods.** A systematic and statistical analysis of data from official statistical reports and analytical collections on the prevalence and characteristics of the course of HIV infection and tuberculosis in Kyiv for 2019 and 2022 was conducted.

**Results and discussion.** The analysis of general data of seroepidemiological monitoring of the spread of HIV infection was carried out. The structure of the transmission routes of HIV infection was analyzed, and the CD4 levels of patients with newly diagnosed HIV infection at the time of registration were assessed. The incidence of AIDS and co-infection of HIV + tuberculosis was also considered. Additionally, we analyzed the patient spectrum with HIV and tuberculosis co-infection requiring inpatient treatment.

**Conclusions.** A significant increase in the HIV-infected patients registry in Kyiv for 2022 due to internally displaced persons was noted. Reduction of testing leads to low detectability of HIV infection. When assessing the structure of transmission routes, it was found that socially active, healthy, working-age individuals are affected. Most cases of HIV infection continue to be detected in advanced stages of immunodeficiency. Tuberculosis remains a relevant disease for AIDS patients. The decrease in the number of tuberculosis patients with the increase in the number of HIV-infected persons with AIDS may be due to

the underdetection of tuberculosis among this category of patients. The issue of providing medical institutions with modern test systems for detecting HIV infection and tuberculosis, as well as sufficient medical facilities and the number of specialized medical personnel for continuous comprehensive monitoring of the situation of this co-infection, is acute.

**Keywords:** HIV infection, tuberculosis, co-infection, prevalence, morbidity, mortality, testing.

---

**Контактна інформація:**

**Вінницька Олена Володимирівна**, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб  
<https://orcid.org/0009-0003-4100-1309>  
E-mail: [vinnytska@gmail.com](mailto:vinnytska@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції/Received 23.05.2023.  
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 01.09.2023.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Вінницька ОВ, Климанська ЛА, Голубовська ОА. Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:86-92. doi: 10.30978/ТВ-2023-3-86.
- Vinnytska OV, Klymanska LA, Golubovska OA. [Comparative Characteristics of the Clinical and Epidemic Situation with Co-Infection of HIV and Tuberculosis in Kyiv in the Pre-Pandemic Period and During the Full-Scale War in 2022]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:86-92. <http://doi.org/10.30978/ТВ-2023-3-86>. Ukrainian.

V.I. Berezutskyi<sup>1</sup>, M.S. Berezutska<sup>2</sup><sup>1</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine<sup>2</sup> Dnipropetrovsk Academy of Music, Dnipro

## Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis in the First Half of the 19<sup>th</sup> Century: The Case of Frederic Chopin

The renowned Polish composer Frédéric Chopin (1810–1849) suffered from pulmonary tuberculosis for most of his life, ultimately succumbing to it at the age of 39. Throughout his life, Chopin received treatment from by prominent European physicians who possessed advanced knowledge and diagnostic methods of their time. The aim of this study was to gain an objective understanding of the capabilities of diagnosing pulmonary tuberculosis in Europe during the first half of the 19<sup>th</sup> century, based on a partial reconstruction of Chopin's medical history. We have studied: the correspondence of Frédéric Chopin and his relatives, the memoirs of his contemporaries, the works of the most authoritative Chopin's biographers, and treatises on the diagnosis of lung diseases by leading doctors of the first half of the 19<sup>th</sup> century.

It has been established that during that time, the true nature of tuberculosis was not yet understood. Consequently, the ideas in medical science regarding the etiology and pathogenesis of the disease were far from accurate. Chopin's doctors believed that tuberculosis was linked to a hereditary or acquired predisposition. However, in France the technique and methodology of physical examination (percussion and auscultation) had already reached a high level of refinement. Detailed descriptions of physical signs indicating bronchial obstruction, lung tissue consolidation, and damage were found in medical treatises. Due to various objective and subjective factors, many practicing physicians did not use percussion and auscultation at all, or had insufficient skills in these techniques. Meanwhile, the most advanced European physicians were capable of diagnosing the infiltrative and cavernous forms of tuberculosis, based on a complex of the specific signs revealed during the medical history taking and physical examination.

### Keywords

History of medicine, physical diagnostics of pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, Frédéric Chopin's medical history.

History of phthisiology until 1882, when Robert Koch (1843–1910) discovered the causative agent of tuberculosis (TB) was very dramatic, and therefore attracted the attention of writers and poets more than doctors. At first glance, the experience of 200 years ago may appear to be of little use to a modern doctor. Nowadays, a physician without laboratory and instrumental techniques would feel helpless, because the modern standards for diagnosing TB are based only on these methods. However, our colleagues in the 19<sup>th</sup> century who had at their

disposal only their own experience, clinical thinking and Laennec's stethoscope, did not feel powerless in the diagnosis of pulmonary TB. How did they cope with such a task? The search for an answer to this question can lead to the most unexpected discoveries. Do the methods and skills of doctors in the 19<sup>th</sup> century remain useful today? Physical examination (percussion and auscultation) were widely used by European doctors in the 19<sup>th</sup> century. Have we made a mistake in rejecting them so decisively in our standards for TB diagnosis?

The aim of the study is to analyze the effectiveness of diagnosing pulmonary TB in Europe in the first half of the 19<sup>th</sup> century on the example of the clinical case of the famous Polish composer Frédéric Chopin (1810–1849), who suffered from pulmonary tuberculosis for most of his short life. Among Chopin's numerous physicians were the real luminaries of European medicine of that time, the authors of the most advanced treatises on the diagnosis of internal diseases, the recognized experts in the diagnosis of pulmonary TB. A tool for achieving the goal is a comparative analysis of treatises on the diagnosis of TB in the first half of the 19<sup>th</sup> century and the medical biography of Frédéric Chopin (based on the study of the composer's correspondence, memoirs of his contemporaries, and the works of the most authoritative biographers). Such analysis showed how the achievements of medical science of that time were implemented in practice. This made it possible to objectively evaluate the effectiveness of diagnosing pulmonary TB, based only on the physical examination and history taking.

**Physical examination in the first half of the 19<sup>th</sup> century.** By the time Chopin arrived in France in 1831, Paris had become the centre of creation, improvement, and dissemination of physical examination of the chest organs. These methods were revolutionary in the diagnosis of internal medicine. Until that time, the diagnosis was determined on the basis of complaints and visual inspection. For example, the diagnosis of pulmonary TB was made by the signs described by the ancient Greek physician Aretaeus Cappadocian in the second half of the second century AD. The founder of the mediate auscultation method René-Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781–1826) noted in his treatise: «*Cough, dyspnoea, puriform sputa, hectic fever, haemoptysis, emaciation, — the complete reunion of symptoms of which the frightful picture has been so faithfully delineated by Aretaeus*» [16, p. 303].

Physical techniques opened up new possibilities for doctors. A distinguished Scottish physician John Forbes (1787–1861), an adherent and popularizer of new methods, who translated all the treatises about percussion and auscultation into English, described in 1821: «*Hitherto, unquestionably, the attention of nosologists has been too exclusively fixed on mere external symptoms without reference to the internal conditions of which these were the sign. It is true that there are many diseases with the pathology of which we are unacquainted, and in distinguishing which, we must, therefore, content ourselves with the external symptoms merely, without any constant and direct reference of these to some organic lesion as their source*» [16, p. XI]. John Forbes chose words that very accurately conveyed the doctors' impression

about René Laennec and his method at the time: «*He not only traces the progressive change of structure in the organ, but connects every successive step of the change with external signs indicative of its existence. In short, (if his new diagnostics are as certain as he affirms) he may be said to have realized the wish of the ancient philosopher, and to have placed a window in the breast through which we can see the precise state of things within*» [16, p. XIV]. The words «*if his new diagnostics are as certain as he affirms*» show that even such a progressive doctor as John Forbes had certain doubts at the time of his acquaintance with the new methods. What could be expected from the majority of doctors known for their conservatism, often bordering on rigidity?

The history of modern physical examination begins with the creator of percussion, an Austrian physician Leopold von Auenbrugger (1722–1809). He found out that, by applying his ear to the patient and tapping lightly on the chest, one could assess the density of underlying tissues and organs. Auenbrugger published his work in Latin in 1761 under the title «*Inventum Novum ex Percussione Thoracis Humani Interni Pectoris Morbos Detegendi*» (from Latin to English: «*A New Discovery that Enables the Physician from the Percussion of the Human Thorax to Detect the Diseases Hidden within the Chest*»). It seems that Auenbrugger did not expect enthusiasm and gratitude from his colleagues, this is evident from the preface to his treatise: «*I here present the Reader with a new sign which I have discovered for detecting diseases of the chest. This consists in the Percussion of the human thorax, whereby, according to the character of the particular sounds thence elicited, an opinion is formed of the internal state of that cavity. In making public my discoveries respecting this matter, I have been actuated neither by an itch for writing, nor a fondness for speculation, but by the desire of submitting to my brethren the fruits of seven years' observation and reflexion. In doing so, I have not been unconscious of the dangers I must encounter; since it has always been the fate of those who have illustrated or improved the arts and sciences by their discoveries, to be beset by envy, malice, hatred, detraction and calumny. This the common lot I have chosen to undergo; but with the determination of refusing to everyone who is actuated by such motives as these, all explanation of my doctrines*» [10, p. B 2].

Auenbrugger's forebodings did not deceive him. Even his teacher, Gerard van Swieten (1700–1772), founder of the famous Old Vienna School of Medicine and President of the Vienna Academy of Sciences, did not support Auenbrugger. It's worth noting that Gerard van Swieten was not opposed to progress. He implemented a transformation of the

Austrian health service and medical university education, founded a chemical laboratory, and introduced clinical instruction. Other prominent clinicians in Vienna did not support Auenbrugger, except for Maximilian Stoll (1742–1787). European physicians persisted in their opposition to the Auenbrugger percussion until 1808, when Jean-Nicolas Corvisart (1755–1821), a Professor of Medicine at the Collège de France and the primary physician of Napoléon Bonaparte published his French translation of Auenbrugger *Inventum Novum*.

Percussion began to spread gradually in France. John Forbes underlined in 1821: «*Corvisart's work was published in 1808; and by means of it, and through the example and lectures of this great man, the practice became extensively diffused over France; and for many years past it has been considered by every intelligent practitioner, more especially in Paris, as a common and indeed indispensable measure in studying diseases of the chest*» [16, p. XII]. British doctors knew almost nothing about this technique until the publication of a treatise on percussion (in English translation) in 1824. James Clark, (1788–1870) a famous British physician, a prominent phthisiatrician described in 1820: «*a patient brought into any of the hospitals of Paris with any affection of the chest, is as regularly submitted to this process [examination by percussion and auscultation] as the English Physician would ascertain the state of the pulse*» [6, p. 158–159]. James Clark was extremely popular in Europe, many celebrities turned to him for help. Chopin, who was no exception, was examined by James Clark in London in November 1848.

Corvisart's pupil, René Laennec published in 1819 his *De l'Auscultation médiate, ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration* in two volumes. Laennec coined the term mediate auscultation (indirect listening), as opposed to the popular practice at the time of directly placing the ear on the chest (immediate auscultation). He named his instrument the stethoscope [16, p. 34].

John Forbes translated Laennec's treatise into English in 1821, the book was published under the title «*A Treatise on the Diseases of the Chest and on Mediate Auscultation*». In the preface to the book, John Forbes expressed concern that the conservative medical community would not accept mediate auscultation: «*That it will ever come into general use, notwithstanding its value, I am extremely doubtful; because its beneficial application requires much time, and gives a good deal of trouble both to the patient and the practitioner; and because its whole hue and character is foreign, and opposed to all our habits and associations. It must be confessed that there is some-*

*thing even ludicrous in the picture of a grave physician, formally listening through a long tube applied to the patient's thorax, as if the disease within were a living being that could communicate its condition to the sense without*» [16, p. XIX]. John Forbes confessed in 1834, by which time the stethoscope had already spread confidently among the progressive physicians of Europe, that in 1821 he expected Laennec to suffer the same fate as von Auenbrugger: «*Treatise was at first received by the profession with considerable distrust; and the new mode of diagnosis, and especially the instrument, was attempted to be turned into ridicule. Indeed, but for the admirable descriptions of the diseases contained in the work, which proved the vast industry and talent of the author, and rendered his volumes infinitely valuable, whether his diagnostics were true or false, it seems probable that the discovery of Laennec, like that of Auenbrugger, might have been allowed to fall into temporary oblivion. However, the pupils, with a warmth natural to their years, soon spread the practice of auscultation not only in France, but conveyed it, in some degree, into every country of Europe*» [18, p. XXI].

**François Broussais and his followers — ardent opponents of physical examination.** The French physician's reception to Laennec's discovery was to some extent cool, and he was even treated with ridicule, with the resistance against the stethoscope organized mostly by Francois Broussais. An influential French physician of the time, Francois Broussais (1772–1838) was a fierce critic who labeled Laennec's treatise as «*obscure sad, and cluttered with a mass of meaningless facts and useless peculiarities*» [8, 256]. Broussais believed that diseases occurred when normal functions failed or were modified. Broussais's theory, known as medical physiology, argued that some diseases result from irritation due to excitation or stimulation. This medical physiology became the most popular form of medical theory in Paris in the 19<sup>th</sup> century, and it was not entirely by accident. Broussais's theory was based on advanced knowledge about the pathogenesis of diseases. It is believed that irritation caused inflammation, which primarily occurred in the gastrointestinal tract in most diseases. Then, this irritation would pass to other organs sympathetically. Broussais believed that mild bloodletting could heal every illness. He passionately advocated the use of leeches in bloodletting procedures, due to the belief that it was more gentle.

Francois Broussais was a brilliant teacher and orator; his lectures were very popular, the minister of police once had to close the lecture-hall doors to keep out besieging hordes. He was a representative of speculative medicine and the standard-bearer of the widely accepted philosophy that discounted the



importance of empirical evidence. He upheld that philosophical theorizing alone is sufficient to solve medical problems. Broussais had no problems in convincing the medical establishment of the correctness of his notions and the dangers inherent in Laennec's suggestion. He taught physicians that auscultation with an instrument was unwelcome and wrong. He poked fun at the attempts to localize disease in specific organs. Diseases, he claimed, always involved the whole body. Thanks to the witty and charismatic Broussais, numerous caricatures ridiculing Laennec's stethoscope began to appear in Parisian newspapers and magazines.

Broussais had many adherents who immediately became ardent opponents of the mediate auscultation. *Envy, malice, hatred, detraction, and calumny* of his colleagues hindered the spread of mediate auscultation no less than Auenbrugger's percussion at one time. Rene Laennec and François Broussais were great rivals and during their «*duel célèbre*», waged in the amphitheatres and scientific publications, each accused the other of sloppy pathologies, plagiarism, and excessive self-love [8, p. 252]. Broussais had gained notoriety as a retrograde scientist in modern times for his excessive adherence to the use of leeches. This «*fame*» «*by default*» extended to his adherents. Even in the academic medical literature, there is often a low evaluation of the scientific achievements and medical professionalism of François Broussais, which completely does not correspond to reality. However, with leeches, there was a clear overkill. A French writer, politician, diplomat, and historian François René Chateaubriand (1768–1848), famous for his wit, joked in his *The Memoirs* (1820): «*Broussais, my fellow-townsmen became my fellow-student at Dinan. The students were taken a bath on Thursday. Once Broussais was bitten by ungrateful leeches, which failed to foresee the future*» [5, p. 83]. In the late 1820s, Broussais himself used 100,000 leeches in a single year. The strength of Broussais' conviction of the value of bleeding, is shown by the fact that when suffering from indigestion he had himself bled six times to the amount of 20 oz. (600 ml per time), and had 15 applications of 50 to 60 leeches in the course of eighteen days [27]. When his treatment of victims of the 1832 Paris cholera epidemic ended disastrously, his techniques of bleeding fell into disfavor. Although Broussais tried to conceal the inefficacy of his therapy, the death of his most important patient, Casimir Pierre Perier (1777–1832), a prime minister under Louis-Philippe, discredited his theory [30].

#### **The mystery of Frédéric Chopin's diagnosis.**

Frédéric Chopin suffered most of his life from a chronic pulmonary disease, which was manifested

by cough, dyspnea, fever, and hemoptysis. By now, discussions about the cause of Chopin's illness and death have been discontinued and the diagnosis of TB is considered proven [32]. By the mid-1830s, Chopin's disease began to progress steadily. By this time, the professional medical community in Europe was still divided into two irreconcilably warring camps, despite the fact that the star of François Broussais had already set, and Rene Laennec was no longer alive at all.

Chopin's physicians included both Rene Laennec's adherents and François Broussais's supporters. Representatives of the two opposing medical schools used different diagnostic criteria for pulmonary TB, but the clinical manifestations of Chopin's disease in neither of them should have raised doubts about the diagnosis. For the adherents of the François Broussais, the external signs of Chopin's illness were enough: «*cough, dyspnoea, puriform sputa, hectic fever, haemoptysis, emaciation*». The adherents of Rene Laennec had even more opportunities because they had physical techniques. However, neither revealed the diagnosis of pulmonary TB. This situation looks very strange, at least from the perspective of a modern doctor. Considering the extremely high prevalence of TB in Europe and especially in France at that time, this situation looks particularly unusual. Auguste Adrien Ollivier (1830–1894), professor of the Medicine Faculty of the Paris University, in his report *De la tuberculose à Paris et sa prophylaxie* (from *French Tuberculosis in Paris and its Prevention*) indicated, that in 1839–1950, out of 266,531 deaths from diseases, about 20 % (50,293) were due to pulmonary tuberculosis [24, p. 89]. This statistic was based on autopsy data. In most patients who died of tuberculosis, the correct diagnosis was not established during their lifetime. Such tragic statistics was associated with the absence of any anti-epidemic measures, based on the denial of the contagiousness of TB by the French medical school.

The high incidence of TB can be judged even by the number of sick persons in Chopin's immediate environment. Chopin's younger sister Emily (1812–1827) died of TB at the age of 14 after three years of illness. Frédéric Chopin wrote to his close friend Jan Bialoblocki: «*We have illness in the house. Emily has been in bed for 4 weeks; she has got a cough and has begun to spit blood and Mamma is frightened. ...All this time she has been eating nothing; she has grown so thin that you wouldn't know her!*» [12, p. 12]. Emily's death forever instilled in Chopin's heart a mortal fear of tuberculosis. Another sister, Ludwika (1807–1855), also suffered from pulmonary TB all her life and died at the age of 47. Chopin's father, Nicolas Chopin (1771–1844), died of TB, although already in old age. Chopin's closest friends died of

consumption: Jan Nepomucen Białobłocki (1806–1828) at the age of 21 and Jan Edward Aleksander Matuszyński (1808–1842) at the age of 33. Chopin's most talented students died of consumption: Carl Filtsch (1830–1845) at the age of 15, Paul Gunsberg (1833–1845) at 12, Caroline Hartmann (1808–1834) at 26.

A similar situation was observed in the environment of Rene Laennec (1781–1826). He died of TB at the age of 45 and also lost many of his loved ones to the disease. Rene was 5 years old when his mother succumbed to tuberculosis. His relatives died of consumption: two uncles, Bishop Michel-Jean-Alexandre Laënnec (1750–1802) and Dr. Guillaume François Laënnec (1748–1822) – Dean of the Faculty of Medicine at the University Nantes; younger brother Michaud Marie Bonaventure Laennec (1782–1810) at the age of 28. This list can be continued by people close to him, who died of TB: his bride Rene Marie-Anne Clarisse D'Arthigue (?–1799), two of his close friends and associates – Marie François Xavier Bichat (1771–1802), a French anatomist and pathologist known as the father of modern histology, and French pathologist Gaspard Laurent Bayle (1774–1816), author of treatise *Recherches sur la phthisie pulmonaire* 1810 (from French, *Research of Pulmonary Tuberculosis*).

Such a high prevalence of the disease with very characteristic clinical manifestations, obvious to any medical practitioner, should have formed a high index of suspicion for TB. Any practicing physician of that time saw among the people around him a huge number of sick people dying of TB. Naturally, doctors had to perceive as a consumptive patient any person with complaints of cough, shortness of breath, fever, and hemoptysis. However, in Chopin's case, the high index of suspicion for TB did not manifest itself in any way.

Of course, in search of the reasons for this phenomenon, it is necessary to take into account the possibility of the influence of doctors' ethical motives who knew about Chopin's sensitivity. This hypothesis was indeed expressed by many of Chopin's biographers: Adam Zamoyski [33, p. 192], Franz Hermann Franken [11, p. 176], and Anton Neumayr [23, p. 67]. However, the reasons could be the most banal, because the opportunity to diagnose TB 200 years ago was much lower than today. To find out the real reasons why representatives of the warring medical schools denied the obvious diagnosis, it is necessary to analyze the level of their professionalism, as well as their theoretical ideas about the pathogenesis and diagnostic principles of pulmonary TB. Concerning Laennec's followers, it is important to explore the possibilities of physical examination in diagnosing TB in the 1830s.

**Adam Raciborski – a representative of the French school of physical diagnostics.** In November 1835, Chopin was examined by physician Adam Raciborski (1809–1871). Chopin was forced to spend several weeks in bed and was sure that he was dying. Therefore, he wrote a will and a «*mournful mass, as if for his death*», according to his most authoritative Polish biographer Ferdynand Hoesick (1867–1941), who believed that «*Chopin heard the sound of church bells sounding at his funeral*» [13, p. 176]. However, Adam Raciborski diagnosed Chopin with «*high fever flu, and simple severe chronic bronchitis with haemoptysis*». He prescribed the patient bed rest, expectorant herbs, and during episodes of bleeding – apply ice to the chest and swallow pieces of ice. In addition, Chopin's apartment contained vats of herbal scents and red-hot charcoal, which emitted, among other things, creosote, later known as a cough suppressant and sedative [23, p. 57].

What clinical experience did 26-year-old physician Adam Raciborski have in 1835? Perhaps, the reason for such a strange diagnosis (from the point of view of a modern doctor) lies precisely in his youth and inexperience: «*a simple severe chronic bronchitis with haemoptysis*». Adam Raciborski studied medicine in Warsaw. In 1831, he participated as a physician in the 4<sup>th</sup> Regiment of the Polish Army in the November Uprising, a Polish rebellion that unsuccessfully aimed to overthrow Russian rule. After its fall, he went to forced emigration to France and continued his career in Paris at the Charité Hospital under the guidance of professor Jean-Baptiste Bouillaud (1796–1881) – head of the Charité Hospital in Paris, Knight of the Legion of Honor, member of Royal Academy of Medicine [25, p. IV]. Jean-Baptiste Bouillaud was a follower and colleague of Rene Laennec, he became famous for describing different types of valvular heart diseases through auscultation and coined the terms endocardium (endocarde) and endocarditis (endocardite). Since 1822, the Charité Hospital served as a clinical base for practical training in mediate auscultation. Adam Raciborski studied physical techniques under Jean-Baptiste Bouillaud. In 1834 he was awarded a doctoral degree and shortly thereafter succeeded his teacher as head of the clinic at the Charité Hospital, and also headed the course of teaching mediate auscultation.

In 1835, Adam Raciborski published his treatise *New and Complete Manual of Auscultation and Percussion, Applied to the Diagnosis of Diseases* (in English), which he dedicated to his teacher and supervisor Jean-Baptiste Bouillaud. The English-language *Manual of Auscultation* by Adam Raciborski did not attract attention in France, since French physicians preferred medical literature in their

native language. At the same time, Raciborski's treatise aroused great interest in England and the USA. Although three years earlier Rene Laennec's cousin, Meriadec Laennec (1797–1873) published an English translation of his *A Manual of Percussion and Auscultation* in New York [15, p. 01–39].

A very extensive work entitled *Syllabus of a course of lectures of the principles and practices of medicine. Application of auscultation and percussion to diagnoses of diseases, heart, lungs, and abdominal viscera* was published in the issue of *The London Medical and Surgical Journal* in 1836. In this work, Raciborski's *Manual* is quoted in the most enthusiastic tones more than 20 times, and Adam Raciborski himself is referred to as «*the famous practiced auscultator*» [26, p. 168–428]. Raciborski's treatise was equally enthusiastic in the USA: «*The manual of Raciborski is valuable as containing the existing knowledge, on the subject of which it treats, at the time of its publication. The French terms for the different bruits or 'sounds or noises', in respiration, circulation, gestation, & c, recur so repeatedly in the works which treat of the application of auscultation and percussion to the diagnosis and treatment of disease, that a glossary becomes necessary. This information is fully given in the manual of Raciborski. To Raciborski's manual is appended a synoptical table of the signs of auscultation and percussion, applied to the diagnosis of diseases*» [9, p. 132]. It is clear from the citations that by 1836 Raciborski had become a recognized authority in the diagnosis of internal diseases, including TB, not only in France but also in Britain and the USA.

Doctors from Britain and the USA came to Paris to master a new diagnostic technique under the guidance of «*famous practiced auscultator*» Adam Raciborski. These were the words of Dr. Louis A. Wolfley from Ohio described his teacher when he remembered how he took up the study of the stethoscope technique under Adam Raciborski in 1931–1836 [14]. Oliver Wendell Holmes of Boston, who was also trained at the clinic at the *Charité Hospital* in Paris under Adam Raciborski at the same time, in his dissertation (1836), shared his opinion about how long it takes to master the art of mediate auscultation for the diagnosis of pulmonary TB: «*It is enough to say, that a degree of disease far short of that commonly found in declared phthisis, may be recognized by any person with senses of common acuteness when percussion is properly applied by another, and that the art of practicing it with sufficient accuracy for common purposes may be acquired in a few trials. The author of a work on auscultation, Raciborski, when resident physician at la Charité, was in the habit of delivering a course of complete clinical instructions in auscultation and percussion, in about*

*a dozen lessons. However insufficient this time may have been for the purpose, yet it may give some notion of the facility with which the ear appreciates the more striking phenomena; and among them none is more readily seized than a difference of sonorousness in the two sides of the thorax*» [21, p. 202]. Thus, already in 1835, Adam Raciborski was considered an expert in the physical diagnosis of pulmonary TB.

**Physical examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the first half of the 19<sup>th</sup> century.** In the first half of the 19<sup>th</sup> century, the nature of TB was unknown, and effective methods of treating tuberculosis did not exist. However, percussion and auscultatory signs of the disease were described in books in much the same way as in modern medical textbooks. Physical methods allowed doctors to assess lung tissue consolidation and lower airway patency. However, it was impossible to identify small foci of consolidation and rarefaction of the lung tissue. Laennec described in his treatise: «*In the early stage of Phthisis, neither percussion of the chest, nor auscultation in any of its forms, affords any means of detecting the disease in ordinary circumstances*» [16, p. 300].

Laennec emphasized one of the auscultatory phenomena in the diagnosis of TB, which he called pectoriloquism. Pectoriloquism is the increased resonance of the voice through the lung structures, so that it is clearly comprehensible using a stethoscope on the chest. In his treatise, Laennec gave the following description of the phenomenon: «*In following up my observations on the comparative resonance of the voice in several subjects, both healthy and diseased, I was struck by the discovery of a phenomenon entirely new to me. In the case of a woman, affected with a slight bilious fever, and a recent cough having the character of a pulmonary catarrh, on applying the cylinder below the middle of the right clavicle, while she was speaking, her voice seemed to come directly from the chest, and to reach the ear through the central canal of the instrument. I began immediately to suspect that this phenomenon might be occasioned by tuberculous excavations in the lungs. The subsequent death, in the hospital, of the greater number of the individuals who had exhibited this phenomenon, enabled me to ascertain the correctness of my supposition: in every case I found excavations in the lungs, of various sizes, the consequence of the dissolution of tubercles, and all communicating with the bronchia by openings of different diameters*» [16, p. 297–298]. Laennec attached special diagnostic value to this sign, he noted: «*I think we are entitled to conclude that pectoriloquism is a true pathognomonic sign of phthisis, and that it announces the presence of this disease sometimes in an unequivocal manner, long before any other symptom leads us to*

*suspect its existence. I may add, that it is the only sign that can be regarded as certain» [16, p. 303].*

Nowadays we call a pathognomonic sign a characteristic symptom whose presence means, beyond any doubt, that a particular disease is present. The presence of a pathognomonic finding implies that the diagnosis is certain. A pathognomonic finding allows immediate diagnosing since there are no other conditions in the differential [20, p. 205]. Obviously, Laennec put a different meaning into the term «*pathognomonic sign*». Because, the phenomenon of *pectoriloquism* is found not only in patients with TB but if there is any cavity in the lung connected to the bronchus, regardless of its origin. Laennec was well aware of this, he wrote: «*this phenomenon (pectoriloquism) may be produced under very different circumstances: 1) by the softening of tubercles (by far the most common cause); 2) by the decomposition of a gangrenous eschar; 3) by an abscess, the consequence of peripneumony; 4) by the evacuation of a cyst into the bronchia; and probably also by a fistulous communication between the bronchia and an abscess of the mediastinum*» [17, p. 37]. In the 2<sup>nd</sup> edition of his treatise, Laennec singled out a section that he called *Pathognomonic Signs*. From Laennec's explanations, it is obvious that he meant the differential diagnostic signs of the disease under the pathognomonic signs: «*Auscultation, either singly or conjoined with percussion, furnishes us with several signs sufficient not merely to characterise the disease, but to point out its actual severity and to discriminate it from all others*» [17, p. 99]. It follows from the quotation that Laennec used a combination of symptoms (*syndromes* – author's notes) identified by various physical techniques for differential diagnosis. He points out in his treatise: «*percussion... becomes most valuable when combined with mediate auscultation; and we shall find hereafter that the pathognomonic signs of several important diseases, and among others of pneumo-thorax, emphysema of the lungs, and the accumulation of unsoftened tubercles in the upper lobes, are derived from the contemporaneous employment of these two methods*» [17, p. 22]. Laennec did not use the term «*syndrome*» in his treatise, even though the term «*syndrome*» was proposed by Ibn Sina (980–1037), commonly known in the West as Avicenna, and later Thomas Sydenham (1624–1689). The next quote explains how normal auscultatory phenomena can become differential diagnostic criteria (Laennec's *pathognomonic signs*): «*The bronchial and the vesicular respiration can become a pathognomonic sign in several cases of importance. In peripneumony the bronchial respiration above the lung is one of the first indications of hepatization (consolidation), and commonly precedes the loss of the natural sound on percussion: it is likewise one of*

*the earliest signs of an accumulation of tubercles in the upper lobes of the lungs*» [17, p. 33]. Currently, the appearance of bronchial breath sounds in the lung fields is also regarded as a sign of massive pulmonary consolidation, and the combination of the symptoms given above by Laennec is called *lung consolidation syndrome* [18, p. 296].

Laennec described several varieties of *pectoriloquism*, which made it possible to detect not only cavities in the lungs but also massive seals in the lung tissue. One of the varieties of *pectoriloquism* – *whispering pectoriloquy*, is still practiced today and is listed in modern medical textbooks along with other physical symptoms [3, p. 905].

Adam Raciborski also noted in his *Manual of Auscultation and Percussion* (1835) the impossibility of diagnosing pulmonary TB at an early stage: «*if the tubercles (tuberculous infiltrates) be as yet very small and few in number, they present no particular sign which is perceptible by percussion or auscultation. These small bodies do not compress the parietes of the vesicles to a sufficient extent to prevent, of themselves alone, the entrance of any considerable quantity of air, and thus produce the soufflé bronchique, bronchophonie, and dulness of sound. It is only when the tubercles acquire a considerable volume, and form large masses, that percussion and auscultation can enable us to presume their presence*» [25, p. 186]. However, physical techniques made it possible to identify formations of the size of a walnut: a cavity [18, p. 105], a focus of ordinary inflammation of the lung tissue or TB infiltrate [18, p. 213]. This was more than enough for that time.

In the first half of the 19<sup>th</sup> century, the techniques of physical diagnosis reached an extreme degree of refinement and accuracy or illusion of accuracy. The masters of the art compared the various chest sounds to the sound of silk or wool, new or old leather, or other esoteric objects, and they related each of them to a particular disease process. Eventually, however, a reaction took place against these exaggerated claims of diagnostic acumen, and a famous Canadian physician, scientist, and educator William Osler (1849–1919) took malicious pleasure in quoting the physician who had written him in all seriousness «*I am sending you a patient who has a cavity at the top of the right lung the size of a walnut without the shell*» [6, p. 120]. Osler's irony concerned only «*he shell of a walnut*», since percussion and auscultation made it possible to diagnose a cavity at the top of the lung the size of a walnut. Osler was well acquainted with Laennec's treatise, which described dozens of cases of diagnosis using physical methods of various formations at the lung the size of a walnut, verified according to autopsy data [16, p. 20, p. 27, p. 58, p. 59, p. 67, p. 84, p. 94, p. 185, p. 231, p. 393, p. 396].

In 1835 Chopin had a cough, hectic fever, hemoptysis, and emaciation for several weeks, which he spent in bed. Therefore, the stage of development of pulmonary TB in Chopin cannot be considered the initial stage. He looked so bad that *«the news of Chopin's illness soon spread in Paris and reached Warsaw in the form of a rumor that Chopin had died»* [31, p. 212]. Chopin had similar, although less severe disease exacerbations before, his first episode of hemoptysis had occurred four years earlier. Perhaps Dr. Raciborski, using percussion and auscultation, found symptoms that he interpreted as *«severe bronchitis with haemoptysis»*. This means that he did not detect signs of consolidation (infiltrates) or rarefaction (cavities) of significant sizes in the lung tissue (the size of a walnut or more). From the point of view of a modern doctor, this is quite possible: *dyspnoea* was not mentioned among the symptoms of Chopin's disease at that time, which excludes a significant decrease in the area of gas exchange in the lung tissue due to destruction or inflammatory edema. Acquaintance with Laennec's treatise and Raciborski's manual shows that the description of percussion and auscultatory manifestations of changes in the bronchi and lung tissue does not fundamentally differ from the modern one. Even the terminology of most auscultatory phenomena has remained unchanged. Laennec noticed: *«I found that an attack of peripneumony... by condensing the texture of the lungs, give occasion to a sound analogous to pectoriloquism. This phenomenon, which I denominate accidental bronchophonism, is, as might be expected, most marked when the pulmonary induration has place near the roots of the lungs. This sign is one of those which serve best to measure the progress of a recent peripneumony»* [19, p. 37]. Obviously, *peripneumony near the roots of the lungs* corresponds to the modern term bronchopneumonia. The term *bronchophonism* has changed little these days and is called *bronchophony* [3, p. 905]. Thus, Raciborsky had a quite effective tool for diagnosing bronchopneumonia (*peripneumony*) in the roots of the lungs. Obviously, the doctor concluded that the inflammatory process did not go beyond the borders of the bronchi, that is, it did not spread to the adjacent lung tissue. The problem of differentiation of *severe bronchitis* and *bronchopneumonia* in the roots of the lungs is still relevant today. At the same time, ideas about the etiology, pathogenesis, and typical symptoms of pulmonary TB have undergone significant changes over the past 200 years. This means that the same physical symptoms from the point of view of the diagnosis in the time when Chopin lived could be interpreted differently than today.

**Rene Laennec and his followers on the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of pul-**

**monary tuberculosis.** The infectious nature of TB had not yet been proven in the first half of the 19<sup>th</sup> century, so the development of phthisis among family members living together was regarded as a consequence of a genetic predisposition to the disease, and not the result of infection. Professor Gabriel Andral (1797–1876), co-author of the 4<sup>th</sup> edition of Laennec's treatise noticed: *«In France it (phthisis) does not appear to be contagious. We frequently observe, among the poorer classes, a numerous family sleeping in the same apartment with a consumptive patient, and a husband occupying, to the last, the same bed with his wife, without any communication of the disease. The woolen apparel and the beds of consumptive subjects are not generally even washed and yet I have never seen the disease communicated by them. It is well ascertained that a disease, not usually contagious, may become so in certain circumstances»* [19, p. 349–350]. John Forbes (1787–1861) – a Scottish physician, associate of Laennec, and translator of his treatises agreed with Gabriel Andral: *«The contagion of phthisis, like that of many other diseases, which are supposed to be conveyed by an invisible medium, will in all probability remain forever a contested point. The opinion of the great majority of medical men in this country (France) is opposed to contagion; and I think this opinion is justified equally by statistical facts, by the truths of pathology, and by analogical reasoning»* [19, p. 350].

René Laennec and his supporters believed that TB occurs only in the presence of a predisposition: *«If the question of contagion is very doubtful, the case is very different with the hereditary predisposition to tubercles. The universal and habitual experience of practitioners proves that the children of phthisical parents are more subject to this disease than others are»* [19, p. 351]. *«All good observers are of accord on this point – that they (tubercles) are in all cases the consequence of predisposition either congenital or acquired. It is of little consequence whether tubercles are or are not the consequence of inflammation, if it be shown that this consequence can only ensue under given circumstances. The only thing of importance is to know these circumstances, that is, to ascertain the predisposing causes of phthisis, as it is on this knowledge alone, that any rational treatment of this dreadful disease can be founded»* [19, p. 318]. Raciborski described in his book: *«Tubercles generally commence in consequence of bronchitis or chronic pneumonia. If it be bronchitis which produces the tubercles, the inflammation of the bronchi, either owing to the negligence of the patients, or the obstinacy of the affection, extends to the extreme ramifications of the bronchi and to the vesicles, and produces chronic hepatisation of the lungs»* [25, p. 186].

Laennec in his treatise wrote about predisposition to tuberculosis: «*The persons most disposed to this modification, are those whose organic development seems to be imperfect; those in whom the lymphatic temperament predominates. This is the most general predisposition to tuberculization (the process of tissue degeneration into tubercles), yet tubercles may arise without it*» [18, p. 320]. To assess the temperament and constitution were used the criteria formulated by Aretaeus of Cappadocia back in the 2<sup>nd</sup> century AD: «*The ancients, and especially Aretaeus, have carefully described this particular temperament or constitution. It is distinguished by the brilliant whiteness of the skin, the bright red of the cheeks, the narrowness of the chest, the projecting or winged configuration of the scapulae, and the slenderness of the limbs and trunk, which is however combined with a certain degree of adipose and lymphatic stoutness. This particular constitution is attributed by Aretaeus rather to haemoptysical than consumptive subjects; and the remark is worthy of this accurate and clever observer, as there can be no doubt that phthisical subjects possessing this configuration, are more subject to haemoptysis than others*» [18, p. 351–352].

In the 18<sup>th</sup> century and the first half of the 19<sup>th</sup> century, most doctors considered haemoptysis not as a complication of pulmonary TB, but as an independent disease that created a predisposition to consumption. John Forbes reported: «*Every English reader is aware of the opinion of Dr. Cullen (1710–1790) [a Scottish physician and professor at the Edinburgh Medical School], and many preceding writers, that consumption is the effect of haemoptysis, an opinion which would seem to be still the prevailing one in this country (Britain – author’s note)*» [17, p. 328].

Dr. John Ware (1795–1864) – an American physician, and fellow of the American Academy of Arts and Sciences published his *Medical Dissertations on Hemoptysis or the Spitting of Blood, and on Suppuration* in 1820. Ware’s dissertations reflected the ideas of quite progressive doctors about the relationship between hemoptysis and phthisis pulmonalis. His work obtained the prestigious Boylston premiums for the years 1818 & 1820. John Ware emphasized: «*Phthisis Pulmonalis so seldom goes through its course without the appearance of some blood from the lungs, that we are apt to look on Consumption as the inevitable consequence of Hemoptysis, and hence the terror which is almost universally excited by its existence*» [30, p. 3]. In other words: it was believed that hemoptysis caused the development of phthisis pulmonalis, and not vice versa. At the same time, John Ware accepted that phthisis in turn leads to hemoptysis: «*In hemoptysis the local tendency to the disease appears to be far more instrumental in producing it, than any circum-*

*stances relating to the general circulation. We cannot separate the predisposition to this disease, from the predisposition to phthisis pulmonalis*» [30, p. 15].

Rene Laennec in the 2<sup>nd</sup> edition of his treatise put an end to the question of causality between phthisis and hemoptysis: «*It is indeed true that the first symptom of an alarming kind in the greater number of phthisical patients is haemoptysis; but if we examine the chest at this time, we shall frequently detect the presence of tubercles in the lungs (phthisis). And when we consider this, and know that the haemorrhage will probably return again and again in the progress of the disease, we are justified in concluding that tubercles in the lungs are the most frequent cause of haemoptysis*» [17, p. 327]. The most advanced doctors of France, who supported Rene Laennec, were also of the opinion that haemoptysis is the consequence and not the cause of tubercles [17, p. 327]. At the same time, Laennec still did not consider haemoptysis to be a pathognomonic sign of pulmonary tuberculosis: «*Pretty frequently an haemoptysis, more or less severe, is the first sign of the disease (phthisis). This sign, however, is never certain; and in this stage of the complaint, the haemorrhage may return repeatedly, after an interval of weeks or months, without affording any positive proof of the existence of tubercles*» [17, p. 346].

**Rene Laennec and Adam Raciborski on the differential diagnosis between tuberculosis and ordinary lesions of the bronchi and lungs.** Rene Laennec, based on the clinical experience of the doctors at the Hospital de la Charite and the Necker Hospital, concluded that the external signs of tuberculosis were unreliable: «*Cough, dyspnoea, puriform sputa, hectic fever, haemoptysis, emaciation may exist in cases, which we see, nevertheless, recover, contrary to all expectation. We have shown that some of these cases may probably be truly cases of phthisis; but there can be no doubt that others are examples of organic affections simulated by nervous or mere functional disorder. On the other hand, we frequently observe in cases of true tubercular phthisis, that almost all the usual symptoms of this disease are wanting. Sometimes there is no cough whatever, or it is suspended for months together; and hectic fever is, in like manner, scarcely perceptible, or altogether absent, for as long a period. Even emaciation, which has given its name to the disease, is Sometimes very trifling; and death may be occasioned by the mere effect of the tubercular disorganization before it be perceptible*» [16, p. 303]. In 1821, John Forbes expressed the cautious hope that the stethoscope would help in solving the problem of differential diagnosis of TB: «*However different bronchitis and the true tubercular phthisis are in their nature, it will readily be admitted by every practitioner of experience, that, in certain cases, it is*

*impossible to distinguish them by any or all the usual symptoms. This is acknowledged by almost all writers on the subject of these diseases. Of the great importance, however, of a distinction between these diseases there can be no doubt, when we consider their very different pathological character; and on this account, the new method of diagnosis of our author is unquestionably of the greatest value to these two diseases» [16, p. 423].*

However, it soon became clear that Forbes's hopes were only partially justified. Rene Laennec explained: *«I have adverted to the difficulty of distinguishing chronic catarrh from phthisis pulmonalis. In fact the most perfect similitude exists between the two diseases, in as far as regards the expectoration, the emaciation, and all the other general symptoms. Percussion gives no assistance in the diagnosis, since, in most cases, the chest sounds quite well in consumptive patients. The indications afforded by the stethoscope are much more to be depended on. In such cases we find neither pectoriloquism, nor the gurgling produced by softened tubercles; nor the tracheal respiration of tuberculous excavations; nor the permanent absence of respiration in certain places (from tuberculous engorgements of some extent);—and if the respiration is perceptible over the whole chest, we have a strong presumption that the disease is merely chronic catarrh; and if the same results uniformly present themselves after an attendance of some time (say two or three months), our presumption is converted into certainty» [16, p. 323–324].* In other words, Laennec diagnosed phthisis pulmonalis if the auscultatory signs of chronic pneumonia were present long enough.

Rene Laennec assigned a special role in the diagnosis of TB to the phenomenon of pectoriloquism, which he used for differential diagnosis in combination with other auscultatory and percussion phenomena: *«We may form some idea of the nature of the contents of an excavation from the particular characters of the pectoriloquism. When the cavities are quite empty, the voice is heard clear and without any extraneous sound. When, on the contrary, they contain a certain portion of soft matter, the voice is accompanied by a sort of gurgling noise which renders the articulation less distinct. In the last stage of Phthisis, that is to say, after the formation of tuberculous excavations, the auscultation of the respiration also affords some useful indications. In these cases the sound of respiration continues very audible over the site of the excavations; but instead of being attended by the usual crepitous noise, it here resembles simply the sound of wind, as of a pair of bellows, or like that observed on applying the cylinder to the trachea, but still more distinct. In these circumstances percussion on the parts often elicits a dull sound, owing*

*to the engorgement surrounding the excavation; and these two circumstances, — namely, the existence of a spot yielding very forcibly the sound of respiration without crepitus, in the centre of a portion of the chest which sounds badly, — may be considered as pathognomonic of this state of parts» [16, p. 308–309].* In the case of TB bronchitis or TB pneumonia, percussion and auscultatory phenomena did not differ from the corresponding diseases of non-tuberculous origin. Adam Raciborski, who published his *«New and Complete Manual of Auscultation and Percussion, Applied to the Diagnosis of Diseases»* 12 years later, was finally forced to admit: *«The acute or chronic march of the affections is then the only difference between pneumonia and tubercles. Whenever these signs persist during a sufficiently long time, and in addition the patient shows a predisposition to tubercles, we may presume the presence of these morbid productions. The chronic inflammation of the parenchyma of the lungs takes a character more acute, which facilitates the colliquation of these productions (tuberculous infiltrates)» [25, p. 187].* In other words, in the case of a long-term (chronic) course of pneumonia, the presence in the patient's history of a predisposition for TB increased the probability of consumption diagnosis.

By the end of the 1820s, Laennec and his followers concluded that haemoptysis could be used as a differential diagnostic criterion for pulmonary TB. Laennec indicated in the 2<sup>nd</sup> edition of his *Treatise*: *«Whilst phthisis frequently supervenes immediately to a haemorrhage arising without any obvious cause, but which, no doubt, has for its real cause, tubercles which had previously, and perhaps for a long time, been latent in the lungs» [17, p. 327].* In the same edition of Laennec's *«Treatise»* (1827), John Forbes quotes the opinion of Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787–1872): *«The testimony of Dr. Louis is most strong in support of our author's (Laennec's) opinion that haemoptysis is the consequence and not the cause of tubercles. He adds that this symptom "indicates in a manner infinitely probable the presence of tubercles in the lungs» [17, p. 327].* In the 4<sup>th</sup> edition of Laennec's *Treatise* (1838), Gabriel Andral proposed the use of haemoptysis to differentiate between simple chronic bronchitis and TB bronchitis: *«It is but rarely and by exception, that a simple chronic bronchitis is attended by haemoptysis so considerable as to attract attention. Whenever, during the course of a pectoral affection, respecting the nature of which any doubt remains, a haemoptysis occurs, there is strong presumption of the existence of tubercles (phthisis)» [19, p. 383].*

Thus, based on the diagnostic criteria for TB used by Laennec's supporters, Adam Raciborski should have regarded the clinical presentation of Chopin's

disease as TB bronchitis. Chopin had a chronic inflammatory process in the bronchi in combination with haemoptysis, as well as obvious manifestations of predisposition to tuberculization: Chopin's appearance, in full accordance with the characteristics described by Aretaeus of Cappadocia, aligns with those of consumptive subjects: «*It is distinguished by the brilliant whiteness of the skin, the bright red of the cheeks, the narrowness of the chest, the projecting or winged configuration of the scapulae, and the slenderness of the limbs and trunk*» [19, p. 351–352]. It should also not be forgotten that Chopin's younger sister Emilia died of lung TB. However, Adam Raciborski gave Chopin another diagnosis: *a simple severe chronic bronchitis with haemoptysis*. It appears that Chopin's biographers Adam Zamoyski, Franz Hermann Franken, and Anton Neumayr were right in believing that Chopin's doctors hid the diagnosis of TB from him. Therefore, there is every reason to think that Chopin suffered from *phthisiophobia* [2].

**Pierre Marcel Gaubert — adept Broussais's system of physiological medicine.** Dr. Gaubert (1796–1839) was Broussais's pupil, associate, and friend. Dr. Pierre Gaubert held the position of Professor at the University of France at the Faculty of Medicine until the mid 1830s. François Joseph Victor Broussais inscribed on flyleaf of his 4<sup>th</sup> edition his «*Histoire Des Phlegmasies, Ou Inflammations Chroniques*» (History Chronic Phlegmasia, or Inflammations, from French): A m[onsieur]r le Dr. [Pierre Marcel] Gaubert, temoignage d'estime et d'amitie. Broussais (from French: To Mr. Dr. Pierre Marcel Gaubert, testimony of esteem and friendship. Broussais). Pierre Gaubert edited Broussais's 4-volume *Cours de Pathologie et de Therapeutique Generales* (from French — Course of General Pathology and Therapeutics) from the stenographic notes of Broussais's lectures at the University of Paris. Pierre Gaubert is listed as an editor on the title page of all editions of the Course of General Pathology and Therapeutics. There is no doubt that Pierre Gaubert was well acquainted with the content, including the History of Chronic Phlegmasia. In almost every volume of the Course, Broussais quoted Gaubert's works.

Chopin sought medical help from Dr. Gaubert in April 1838, as he was not able to recover from an illness that began with influenza at the beginning of February 1837: «*Chopin fell ill, his hemoptysis resumed, and it did not stop for a long time. Being exhausted and listless, he was confined to his bed for several weeks*» [31, p. 227]. Chopin lost a lot of weight, he was constantly gasping and coughing. George Sand (George Sand — pen name, real name — Amandine Aurora Lucile Dupin, a famous French

novelist, 1804–1876), with whom Chopin's life was connected during 1838–1847, wrote about this situation in her autobiography: «*His friends... thought he was consumptive*» [28, p. 1089]. From the letter of Astolphe-Louis-Léonor, Marquis de Custine (1790–1857) a French aristocrat and writer, a great admirer and friend of Chopin, it is clear that the severity of Chopin's illness was obvious to those around him: «*You are ill: what is worse, your illness might become really serious. You have reached the limit in physical and spiritual suffering*» [12, p. 147]. George Sand remembered in her autobiography: «*Gaubert examined him and swore that he was not consumptive: You will in fact save him if you give him fresh air, exercise, and rest*» [28, p. 1089]. Dr. Pierre's recipe for Frédéric Chopin dated 22 April 1838, indicated opium tincture and belladonna tincture. In addition, Gaubert gave Chopin «*soothing*» chest patches. Opium and belladonna extract were applied to the basis of such a patch (*Emplastrum Diachylon*) [23, p. 67].

**François Broussais on the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of pulmonary tuberculosis.** Broussais's «*History of Chronic Phlegmasiae, or Inflammations*» (1831) allows us to understand what criteria Pierre Gaubert used when diagnosing Chopin's disease. Like Laennec, Broussais believed that TB arises from the transformation of chronic inflammatory respiratory diseases: «*The examination of the mode of action of all the causes of phthisis, has convinced me that the chronic pulmonary inflammations maintain in the respiratory organs a phlogosis analogous to catarrh, to pleurisy, and to peripneumony, or an irritation more or less resembling that of these phlegmasia, and that the production of tubercles is always its definite result*» [4, p. XXIV]. Broussais repeated this idea many times in his treatise: «*the peripneumony, the catarrh, and the pleurisy can engender tuberculous phthisis*» [4, p. 253]. Broussais even pointed out the exact term in which chronic pneumonia usually degenerates into TB: «*As every pulmonary inflammation may degenerate into phthisis, as soon as a catarrh, a peripneumony, or a pleurisy shall continue beyond the ordinary term of acute inflammations, from fourteen to twenty days, with symptoms of violent reaction, it will be necessary to think less of abscesses of the lungs, which rarely happen, than of tubercles which are of common occurrence*» [4, p. 367].

Like Laennec, Broussais emphasized congenital and acquired predisposition in the pathogenesis of TB: «*Every prolong catarrh may then become a cause of phthisis, when the lung is predisposed to tubercles*» [4, p. 265]. Broussais's ideas about the factors predisposing to the development of TB also had no fundamental differences. Broussais attributed a certain type of constitution and temperament to



congenital predispositions: «*If a portrait of those persons, who are the most exposed to tubercles, be now desired, we would point out to the observer of mankind, all the individuals of the human species who have a delicate form and soft skin (these two characteristics are the only invariable ones). Those with flaxen hair will be more liable to it than those with brown. The more excitable these individuals are, and the brighter their complexion, with an active, expanded, and frequent pulse, the more will they have to fear, and the less the time that will be required to reach the last degree of the disease. A contracted chest ought to add to their fears, and increase their precautions in proportion as they may be sanguine and irritable. Finally, those amongst them, who may possess in the least degree, nervous and sanguine excitability, and who may have been scrofulous in their childhood, would have, perhaps, less reason to fear external irritants, than others; but they will be exposed to dry tubercles, and to the most chronic and the most latent phthisis*» [4, p. 366–367]. Broussais clarified: «*All the phthises whose symptoms we have hitherto studied, may be considered as accidental, as they were excited by the action of an evidently external cause, and as there is nothing to prove that they would have taken place if this cause had not acted. In most of the cases this was solely cold; sometimes it was external violence, such as pressure, contusions, and concussions of the thorax, etc. The immediate consequence of its action was always a phlogosis excited in the sanguine capillaries of the lungs or of the pleura*» [4, p. 300].

Like Laennec, Broussais considered haemoptysis a manifestation of lung TB, and not its cause: «*It has been believed that haemoptysis could degenerate into an inflammation of the parenchyma and ulcerate it without having given rise to tubercles in it. Observation daily demonstrates the contrary*» [4, p. 311]. «*In all cases loss of blood ought not to be considered as the direct cause of phthisis, but rather as one of the phenomena of this disease*» [4, p. 318].

Broussais believed that hemoptysis was an unfavorable prognostic sign: «*Inflammation of the lungs, which commences by a haemoptysis without fever, constantly becomes transformed into tubercular phthisis, and terminates fatally under the care of the most celebrated physicans, although it has been attended to from its commencement*» [4, p. 408]. Broussais regarded haemoptysis as the result of lung tissue destruction: «*There is an inflammation accompanied with ulceration which tends to destroy the lungs, and consequently induces marasmus and death. This is termed phthisis*» [4, p. 68]. Like Laennec, Broussais considered hemoptysis to be a specific (but not pathognomonic) symptom of pulmonary TB, noting that it was significantly

more common in people with a hereditary predisposition to develop TB: «*In the frequency of haemorrhages, we can, moreover, recognise a bad condition, and a concealed weakness of the lymphatic system. Women of slight, graceful figure, and nervous temperament, and thin irritable men, are the most liable to haemorrhages, and it is from among individuals of these temperaments, that tubercular phthisis selects its victims*» [4, p. 318].

Broussais in his treatise described the clinical signs of pulmonary TB: «*From the examination of the individual. The pulse continues hard and expanded at a period when the inflammatory impulse should have terminated; there is no resolute expectoration, or that which does take place, gives no relief to the chest. The cheeks continue to be of a deep red, bordering on purple, although the remainder of the body and even the other parts of the face, have become pale and assumed the appearance of white wax. The febrile action is extremely rapid, and so violent, that the exacerbations at night are scarcely perceptible; the heat of the skin is extreme; there is great restlessness and dyspnoe; the patient is constantly under the fear of suffocation; the colour of the cheeks assumes a violet hue; emaciation increases suddenly; in short, every thing announces a severe injury of the organs of respiration and the presence of a troublesome irritant in its tissue. The temperament of the patient sometimes strengthens the belief of the existence of tubercles*» [4, p. 367–368]. Broussais was an opponent of physical examination; he relied only on interviewing and visual inspection for diagnosis.

Thus, from the point of view of the clinical school of François Broussais, Dr. Gaubert also had to diagnose Chopin with pulmonary TB. Symptoms such as deep red cheeks, although the rest of the body was pale, fever, haemoptysis, emaciation, great restlessness, and dyspnoe, the fear of suffocation fully correspond to the set of diagnostic criteria for consumption described by Broussais. At the time of his appeal to Gaubert, Chopin's illness lasted much more than 20 days, released by Broussais for tubercularization of ordinary pneumonia (from February 1837 to April 1838). Chopin's appearance and temperament were as if copied from the treatise François Broussais: «*thin irritable man with a delicate form and soft skin, who have a contracted chest*». However, Gaubert, without announcing any diagnosis at all, swore «*that he (Chopin) was not consumptive*». Gaubert's refusal to provide an obvious diagnosis can be attributed to his desire to shield Chopin from a truth he feared more than death. This explanation is fully consistent with the opinion of Chopin's biographers, as noted by Adam Zamoyski [33, p. 192], and Franz Hermann Franken [11, p. 67].

**Clinical manifestation of Chopin's disease from the point of current standards for the diagnosis of TB.** Modern standards for diagnosing TB are based on patient complaints and anamnesis data (Standard N 1); bacteriological examinations, histopathological examinations, chest radiographic examinations (Standard N 2–6) [22]. Standard N 1 for TB diagnosis of the European Union Standards for Tuberculosis Care contains the following guidelines: «1) *The most common symptoms of pulmonary TB are persistent cough with or without sputum production for more than 2–3 weeks, while haemoptysis (blood in mucus) is more rare. Respiratory symptoms can be accompanied by fever, night sweats and weight loss. These signs and symptoms are common in a wide range of respiratory conditions including acute respiratory infections and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. It is also possible for patients to present with no signs and symptoms of disease.* 2) *It is important to investigate the history of the patient with regard to TB. For example, history of TB in the family context, history of previous contact with TB and previous TB diagnosis and/or treatment, and any condition attenuating the host immune system are common risk factors for TB that should be considered as relevant to guide the correct diagnosis.* 3) *In the EU setting, TB is not the leading cause of persistent cough and, thus, cough is not the leading sign or symptom of TB disease. Based on its expert knowledge and experience of the EU setting and the current evidence the expert group therefore adapted this first standard to better describe a patient who should be evaluated for TB disease in the EU-setting*» [22].

Both Laennec's and Broussais's criteria for TB diagnosis described in their treatises do not differ fundamentally from EU Standard N 1 for TB diagnosis. Modern Standards for TB diagnosis are perceived as a logical continuation of Laennec's and Broussais's criterias for TB diagnosis, supplemented in the sections of laboratory and instrumental diagnostics. Given that the EU Standard N 1 for TB diagnosis does not use respiratory physical examination data; it is more similar to Broussais's TB diagnostic criteria. The analysis of Frédéric Chopin's clinical case in terms of the EU Standard N 1 for TB would make any modern doctor suspect pulmonary TB and carry out laboratory and instrumental studies. Chopin had «*the most common symptoms of pulmonary TB: persistent cough with sputum production for more than 2–3 weeks, haemoptysis, fever, night sweats and weight loss*». Curiously, Broussais also believed that TB should be suspected if similar symptoms persist from fourteen to twenty days [4, p. 367]. The study of Chopin's history concerning TB in the family context, and history of previous contact with TB patients reveals many risk factors

for TB (predisposition): family members, close friends, and students who died of TB. Obviously, if bacteriological, histopathological, and chest radiographic examinations were carried out on Chopin today, they would confirm the presence of pulmonary TB. It is equally obvious that nowadays a physician is not able to hide diagnosis of TB from Chopin, as this would be a violation of modern norms of medical ethics. At the time of Chopin, codes of medical ethics were just being created, and they were advisory, not legislative. Thus, the American Medical Association's Code of Medical Ethics (1847) recommended by physicians «*to avoid all things which have a tendency to discourage the patient and to depress his spirits*», because «*the life of a sick person can be shortened not only by the acts, but also by the words or the manner of a physician*» [1, p. 6]. Chopin's doctors, aware of his phthisiophobia, hid the diagnosis of TB from him in order to adhere to the code of medical ethics of the time.

The possibilities of physical diagnosis are more objectively reflected in the case of René Laennec, who was diagnosed with phthisis by his cousin Meriadec Laennec in 1826. John Forbes remembered: «*Before he (Rene Laennec) left Paris, Drs. Recamier (Joseph Recamier) and Meriadec Laennec (Rene's cousin) discovered imperfect but evident pectoriloquism, under the clavicle, and in the supra-spinal fossa of the left side; and at Quimper, Drs. Ambrose Laennec (another Rene's cousin, brother of Meriadec Laennec) and Ollivry observed the same in the infra-spinal fossa. There can, therefore, be no question that tubercles, in a state of softening, existed in his lungs*» [17, p. XXII]. That is, four doctors discovered pectoriloquy, which René Laennec considered a true, pathognomonic sign of phthisis [18, p. XXIV]. In modern terminology, Meriadec Laennec identified a pathognomonic sign: the presence of two cavities in the lung communicating with the bronchus. There is no doubt that the pectoriloquy was accompanied by amphoric respiration (Laennec's amphoric resonance) as well as a tympanic percussion sound. Laennec pointed out: «*amphoric resonance or utricular buzzing strikingly resembles the sound produced by blowing into a flask or bottle. Where the resonance or buzzing exists alone, I have been led to attribute it either to there being more than one fistulous opening, or to the cavity in which it originates being very large and containing only a very small quantity of liquid*» [17, p. 57]. According to Laennec's criteria for TB diagnosis, when a patient presents with a complete set of specific complaints and an extremely unfavorable medical history (hereditary and acquired predisposition), pectoriloquy should be considered a decisive differential diagnostic sign for cavernous TB. Thus, Laennec's

criteria for TB diagnosis were quite an effective and progressive tool in the first half of the 19<sup>th</sup> century.

Paraphrasing the current EU Standard for TB diagnosis, we can describe the achievements of French TB medicine in the first half of the 19<sup>th</sup> century as follows: based on their expert knowledge and experience of France setting and the current evidence, Laennec and Broussais therefore made the first standards to better describe a patient who should be examined for TB disease. Laennec's criteria for TB diagnosis, through the use of physical examination, have greatly expanded the ability of practitioners to detect pulmonary forms of TB. Especially in cases where external signs such as cough, haemoptysis, fever, and weight loss were either absent or not pronounced. Of course, early diagnosis of TB was very difficult due to the limited «*resolution*» of percussion and auscultation (the size of a walnut). Rene Laennec

already noted 1821: «*We frequently observe in cases of true tubercular phthisis, that almost all the usual symptoms of this disease (cough, haemoptysis, fever, and weight loss) are wanting*» [16, p. 303]. Thanks to René Laennec and his followers, the clinical diagnosis of pulmonary TB based on interviews, health history, and visual examination had reached a level of excellence by the middle of the 19<sup>th</sup> century, approaching the limits of what was possible. Laennec and his supporters used specific complaints and anamnesis data (identical to modern ones) as screening markers for pulmonary TB, and physical examination as a decisive diagnostic tool.

The results of the analysis confirm that Chopin's doctors were able to diagnose, and diagnosed him with TB really, and also prescribed treatment appropriate to the diagnosis. Doctors did not announce the diagnosis for ethical reasons.

**There is no conflict of interest.**

**Participation of authors.** The authors have contributed equally to the conception and design, acquisition and interpretation of data, and drafting of the article.

## References

- American Medical Association. Code of medical ethics: adopted by the American Medical Association at Philadelphia, May, 1847, and by the New York Academy of Medicine in October, 1847. H. Ludwig & Co: New York; 1847. 26 p.
- Berezutsky V, Berezutska M. Iatrogenic depression: the case of Frederic Chopin. Ukrainian Neurological Journal. 2021;3(4):61-71. doi: 10.30978/UNJ2021-3-61.
- Bickley LS, Szilagy PG, Hoffman RM, Soriano RP. Bate's guide to physical examination and history taking (13<sup>th</sup> ed.). Wolters Kluwer Health: Philadelphia; 2021. 2409 p.
- Broussais F. History of chronic phlegmasiae, or inflammations: founded on clinical experience and pathological anatomy, exhibiting a view of the different varieties and complications of these diseases; with their various methods of treatment. Vol. I. Translated from French by Hays I. and Griffith R. Carey & Lea: Philadelphia; 1831. 497 p.
- Chateaubriand FR. The Memoirs of René Vicomte de Chateaubriand sometime Ambassador to England. Being a translation by Alexander Teixeira de Mattos. Vol. I. Books on Demand: Norderstedt; 2012. 268 p.
- Clark J. Medical notes on climate, diseases, hospitals, and medical schools, in France, Italy, and Switzerland: comprising an inquiry into the effects of a residence in the south of Europe, in cases of pulmonary consumption. Printed for T. and G. Underwood: London; 1820. 250 p.
- Dubos RJ, Dubos J. The White Plague: tuberculosis, man, and society. Rutgers University Press: New Brunswick; 1987. 277 p.
- Duffin J. Laennec and Broussais: The 'Sympathetic' Duel. Constructing Paris Medicine. Leiden: Brill; 1999. 396 p. doi: 10.1163/9789004333284\_006.
- Dunglison R, Raciborski and Cowan on auscultation and percussion. The American Medical Intelligencer: a concentrated record of medical science and literature. 1837;1(4):132-41.
- Forbes J. Original cases with dissections and observations illustrating the use of the stethoscope and percussion in the diagnosis of diseases of the chest: also commentaries on the same subjects selected and translated from Avenbrugger, Corvisart, Laennec and others. Printed for T. and G. Underwood: London; 1824. 356 p.
- Franken FH. Diseases of famous composers: Twenty-two pathographies from Bach to Bartok. Transcribed from the German and edited by Karel B. Absolon. Kabel Publishers: Rockville; 1996. 361 p.
- Hedley A. Selected correspondence of Fryderyk Chopin. Heinemann: London; 1962. 400 p.
- Hoesick F. Chopin. Życie i twórczość. Tom II (1831–1845) Warszawa Nakładem księgarni F. Hoesick., G. Gebethner I spółka: Kraków; 1911. 431 c. (Polish) [Chopin. Life and creation. Vol. II (1831–1845) Warsaw Published by F. Hoesick's bookstore, G. Gebethner & Co: Krakow; 1911. 431 p.]
- Jordan PD. An Ohio surgeon in Paris, 1835–1836. Ohio History Journal. 1940;49(3):268-75.
- Laennec M. A manual of percussion and auscultation. Translated from French by Sharpe J. B. Wood & Sons: New York; 1832. 120 p.
- Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest: in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustick instruments. Forbes J. translator from French. Printed for T. and G. Underwood: London; 1821. 437 p.
- Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest: in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustick instruments. Forbes J. translator from French. Printed for T. and G. Underwood: London; 1827. 722 p.
- Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation. Translated from French by J. Forbes. Whittaker and Co: London; 1834. 676 p.
- Laennec RTH, Forbes J, Andral GG, Fisher JD. A treatise on the diseases of the chest, and on mediate auscultation Samuel S. and William Wood: New York; 1838. 784 p.
- Leong FJ, Dartois V, Dick T (ed.). A color atlas of comparative pathology of pulmonary tuberculosis. CRC Press: Boca Raton; 2016. 210 p.
- Library of practical medicine, published by order of the Massachusetts medical society for the use of its fellows. Vol. VII. Containing Boylston prize dissertations for 1836, by Oliver W Holmes, MD.; Robert W Haxall, MD, and Luther v. Bell, MD. Printed by Perkins & Marvin: Boston; 1836. 298 p.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I. European Union standards for tuberculosis care. Eur Respir J. 2012;39(4):807-19. doi: 10.1183/09031936.00203811.

23. Neumayr A. Music and Medicine: Chopin, Smetana, Tchaikovsky, Mahler: notes on their lives, works, and medical histories. Medi-Ed Press: Lansing; 1994. 400 p.
24. Ollivier AA. De la tuberculose a Paris. Etudes d'hygiène publique. 1886; I:204 (French) [Ollivier AA. Tuberculosis in Paris. Public health studies. 1886;I:204.].
25. Raciborski A. New and complete manual of auscultation and percussion, applied to the diagnosis of diseases. Translated by Fitzherbert W. A.H. Baily and Co: London; 1835. 201 p.
26. Rayan M. Syllabus of a course of lectures of the principles and practices of medicine. Application of auscultation and percussion to diagnoses of diseases, heart, lungs and abdominal viscera. The London Medical and Surgical Journal. 1836;2(1): 168-428.
27. Rolleston JD. FJV Broussais (1772–1838): His Life and Doctrines. Journal of the Royal Society of Medicine. 1939;32(1): 405-13. doi: 10.1177/003591573903200501.
28. Sand G. Story of My Life. The Autobiography of George Sand. Jurgrau T, translator. State University of New York Press: New York; 1991. 1184 p.
29. van Heiningen TW. Jean-Baptiste Sarlandière's. Mechanical leeches (1817–1825): an early response in the Netherlands to a shortage of leeches. Med Hist. 2009;53(2):253-70. doi: 10.1017/s0025727300003653.
30. Ware J. Medical dissertations on hemoptysis or the spitting of blood, and on suppuration. Cummings and Hilliard: Boston; 1820. 95 p.
31. Wierzynski C. The life and death of Chopin. Guterman N, translator. Simon and Schuster: New York; 1949. 445 p.
32. Witt M, Dobosz T. Inheritance vs. infectivity as a mechanism of malady and death of Frederic Chopin. Journal of Applied Genetics. 2021;62(1):607-11. doi: 10.1007/s13353-021-00651-2.
33. Zamoyski A. Chopin: a new biography. Doubleday: New York; 1980. 416 p.

В.І. Березуцький<sup>1</sup>, М.С. Березуцька<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

<sup>2</sup> Дніпропетровська академія музики імені Михайла Глінки, Дніпро

## Діагностика туберкульозу легень у першій половині XIX століття: випадок Фредеріка Шопена

Відомий польський композитор Фредерік Шопен (1810–1849) більшу частину життя страждав на туберкульоз легень, від якого помер у віці 39 років. Протягом усього життя Шопен неодноразово звертався по медичну допомогу до провідних європейських лікарів, які володіли найбільш передовими для того часу знаннями та діагностичними методиками. Метою дослідження було отримання об'єктивного уявлення про можливості діагностики туберкульозу легень в Європі в першій половині XIX століття на основі часткової реконструкції історії хвороби Фредеріка Шопена. Нами були вивчені кореспонденція Фредеріка Шопена та його близьких, спогади сучасників Шопена, праці його найавторитетніших біографів, провідні трактати з діагностики захворювань легень, надруковані у першій половині XIX століття.

Установлено, що у зазначений період справжня природа туберкульозу ще не була відома, у зв'язку з цим уявлення лікарів про етіологію та патогенез хвороби були далекі від істинних. Лікарі Шопена вважали, що туберкульоз виникає внаслідок спадкової або набутої схильності. Однак техніка та методика фізичних методів дослідження (перкусія й аускультация) у Франції досягли межі діагностичної можливості. Фізичні ознаки порушення прохідності бронхів, ущільнення або деструкції легеневої тканини були ретельно описані в клінічних посібниках. Із певних об'єктивних та суб'єктивних умов багато лікарів-практиків взагалі не використовували перкусію і аускультацию або не володіли відповідними навичками достатньою мірою. Водночас найпередовіші європейські лікарі впевнено діагностували інфільтративну і кавернозну форму туберкульозу, використовуючи набір найхарактерніших ознак, виявлених під час аналізу скарг, анамнезу та даних фізикального обстеження.

**Ключові слова:** історія медицини, фізикальна діагностика захворювань легень, легеневий туберкульоз, історія хвороби Фредеріка Шопена.

### Контактна інформація:

Березуцький Володимир Іванович, к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

E-mail: Berezut@ua.fm

Стаття надійшла до редакції/Received 14.06.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 17.08.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Berezutskiy VI, Berezutska MS. Diagnostics Pulmonary Tuberculosis in the First Half of the 19<sup>th</sup> Century: the Case of Frederic Chopin. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3:93-107. doi: 10.30978/TB-2023-3-93.
- Berezutskiy VI, Berezutska MS. Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis in the First Half of the 19<sup>th</sup> Century: The Case of Frederic Chopin. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2023;3:93-107. http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-93.

# Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та ступеня доктора філософії (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

Статті публікуються українською або англійською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній формі на електронну пошту редакції (E-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- пошту та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової

згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.
- 3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини. Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.  
*Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.*

4. **Внесок кожного автора.** Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.
5. **Етичні аспекти.** Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розглядом Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення. Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

*(Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).*

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Неангломовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англомовного резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища авто-

матично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovnuk.ua/translit.php>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — 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 відповідей 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](mailto:vitalpol3@gmail.com); <http://tubvil.com.ua>

## Зразки оформлення літератури

### Стаття

Clement A, Delage R, Chollier M, Josse L, Gaudry S, Zahar JR, Baubert 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/>.

### Матеріал конференції

Von Auer C, Oldenburg J, Krause M, Miesbach W, Scharrer I; PTP-Study Group. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 35th Hemophilia Symposium; 2004; Hamburg, Germany. Berlin: Springer; 2006. p. 201-4.

### Дисертація

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

### Книжка

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

## Зразки дублювання джерел англійською мовою

### Стаття

Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/TB2021-1-5.

Lytvynenko NA, Feshchenko YuI, Pogrebna MV, Lapheta AS, Shcherbakova IV, Penenko OR, et al. [First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2021;1:5-14. <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-5>. Ukrainian.

### Книжка

Дужий ІД. Труднощі діагностики захворювань плеври. Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ; 2008. 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostyky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.

# Ліцензійні умови використання наукової статті у журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Назва статті \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Автори статті \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів відповідальний автор \_\_\_\_\_ несе повну відповідальність за подання.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їхню інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(прізвища та підписи)

Дата \_\_\_\_\_