



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
D O :: A O ◆ // I I □ O

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 1 (56) 2024

Human-Beta-Defensin-1, Ferritin,
Interleukin-6 and their Relationship
with Clinical and Laboratory Parameters
of the Severity of the Tuberculosis Process

Вплив CD4⁺ Т-лімфоцитів
на напруженість протидифтерійного
імунітету в дорослих, які живуть з ВІЛ

Рівень сироваткового інтерлейкіну-10
у госпіталізованих пацієнтів
з коронавірусною хворобою

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian scientific
and practical journal

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований журнал

№ 1 (56)
2024

Головний редактор В.І. Петренко

Журнал зареєстровано та індексується в міжнародних наукометричних системах і спеціалізованих каталогах Scopus, Index Copernicus, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, 1findr, Dimensions, Scilit, Lens, Microsoft Academic, Naver, BASE, WorldCat, EuroPub, Sciencegate, OUCI, NLM Catalog, Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Подяка

Журнал опубліковано завдяки 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» // 2024 р.

ukrainian scientific
and practical journal

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 № 8 від 29.02.2024 р.

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

Видавець

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»
02166, Київ, вул. Кубанської
України, 45б, оф. 16
(код ЄДРПОУ 41438677)

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

Підписано до друку 04.03.2024 р.

Замовлення № 0124ТЛ

Ум. друк. арк. 12,78

Формат 60×84/8

Папір офсет. Друк офсет.

Наклад — 480 прим.

Адреса редакції та видавця

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

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitalpol3@gmail.com



Надруковано на безкислотному папері

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Голубовська О.А. (Київ)

Грищук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Кузик П.В. (Київ)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Разнатовська О.М. (Запоріжжя)

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)

Яременко Л.М. (Київ)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Науковий редактор за тематикою «Фтизіатрія»

Тодоріко Л.Д. (pulmonology@bsmu.edu.ua)

Науковий редактор за тематикою «ВІЛ-інфекція»

Голубовська О.А. (ogolubovska@gmail.com)

Науковий редактор за тематикою «Ппульмонологія»

Норейко С. Б. (normans@meta.ua)

Секретар Бондаренко Ярослава (bondarenko1yaroslava@gmail.com)

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

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

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

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

© 2024 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»,
www.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.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ / EDITORIAL

- 5 Особливості надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз
В.М. Князевич, В.І. Петренко, Я.С. Терлеєва, С.Б. Нореїко, Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька, О.М. Разнатовська, О.С. Шевченко, А.В. Царенко
 Peculiarities of Providing Palliative Care to Tuberculosis Patients
V.M. Kniazevych, V.I. Petrenko, Y.S. Terleieva, S.B. Noreiko, L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska, O.M. Raznatovska, O.S. Shechenko, A.V. Tsarenko

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES

- 15 Human-Beta-Defensin-1, Ferritin, Interleukin-6 and their Relationship with Clinical and Laboratory Parameters of the Severity of the Tuberculosis Process
O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko, R.S. Shevchenko, S.L. Matvyeyeva, E. Tudor, I.A. Ovcharenko, O.M. Shvets, O.O. Pohorielova
 β-дефензин-1, феритин, інтерлейкін-6 та їхній зв'язок із клінічними та лабораторними показниками тяжкості туберкульозного процесу
О.С. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, Р.С. Шевченко, С.Л. Матвеева, Є. Тудор, І.А. Овчаренко, О.М. Швець, О.О. Погорєлова
- 21 Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів
О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин
 Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients
O.O. Bilokon, K.Yu. Lytvyn
- 28 Можливості повторного застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування
І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко
 The Potential of Repeated Application of β-Glucans in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Comparative Effectiveness of Subsequent Treatment Courses
I.Ya. Hospodarsky, L.A. Hryshchuk, T.V. Boyko
- 35 Вплив CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протидифтерійного імунітету в дорослих осіб, які живуть із ВІЛ
Г.О. Ревенко
 The Influence of CD4⁺ T-Lymphocytes on the Strength of Anti-Diphtheria Immunity in Adult People Living with HIV
H.O. Revenko
- 41 Primary Tuberculosis in Adults: Diagnostic Errors
М.І. Sakhelashvili, З.І. Піскур, О.І. Sakhelashvili-Bil
 Первинний туберкульоз у дорослих: діагностичні помилки
М.І. Сахелашвілі, З.І. Піскур, О.І. Сахелашвілі-Біль
- 46 The Level of Leptin in the Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Correlations with the Levels of Clinical, Functional and Anamnestic Indicators
Л.І. Пулюпів, О.М. Radchenko, О.У. Komarytsia, З.І. Піскур
 Рівень лептину в крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його кореляції з рівнями клініко-функціональних і анамнестичних показників
Л.І. Пилюпів, О.М. Радченко, О.У. Комариця, З.І. Піскур
- 52 Ефективність лікування сімейного туберкульозу
І.Д. Дужий, Л.А. Бондаренко, В.В. Глиненко, В.П. Шевченко
 Effectiveness of Family Tuberculosis Treatment
I.D. Duzhyi, L.A. Bondarenko, V.V. Hlynenko, V.P. Shevchenko

- 58 A Study of the Effect of Specific Antibacterial Therapy on the Course of Tuberculous Spondylitis in an Experiment
Н.Н. Holka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliynyk, O.H. Fadeev, O.V. Hoptsi, E.Yu. Frolova-Romaniuk
Дослідження впливу специфічної антибактеріальної терапії на перебіг туберкульозного спондиліту в експерименті
Г.Г. Голка, В.В. Веснін, В.В. Бурлака, А.О. Олійник, О.Г. Фадєєв, О.В. Гопцій, Е.Ю. Фролова-Романюк
- 67 Вплив коронавірусної інфекції на результати черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з ішемічною хворобою серця
Г.Б. Маньковський, М.В. Кучерява
The Influence of Coronavirus Infection on the Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease
G.B. Mankovsky, M.V. Kucheriava
- 72 Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
Є.Ю. Марушко, Н.М. Руденко, Я.Ю. Джунь
Dynamics of Right Ventricle Pressure During Stress Echocardiography in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
Ye.Yu. Marushko, N.M. Rudenko, Ya.Yu. Dzhun

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

- 78 Difficulties in Diagnosing of Pancreatic Cancer in HIV Infection with Generalised Lymphadenopathy: Tuberculosis, Non-Tuberculosis Mycobacterial Infection or Metastases (Clinical Case)
О.М. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin, R.M. Yasinskyi, A.V. Fedorec, A.O. Svitlitsky, O.A. Svitlytska
Складнощі діагностики раку підшлункової залози при ВІЛ-інфекції з генералізованою лімфаденопатією: туберкульоз, нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція чи метастази (клінічний випадок)
О.М. Разнатовська, В.І. Петренко, О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.О. Світлицький, О.А. Світлицька
- 86 Диференційна діагностика синдрому легень, що зникають, при лімфангіолейоміоматозі та COVID-19 пневмонії за допомогою цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії (клінічні випадки)
М.І. Линник, І.В. Ліскіна, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк, В.А. Святненко, О.П. Чоботар, О.К. Яковенко
Differential Diagnostics of the Disappearing Lung Syndrome in Lymphangiomyomatosis and COVID-19 Pneumonia Using Digital Software Processing of Computer Tomography Data (Clinical Cases)
M.I. Lynnyk, I.V. Liskina, V.I. Ignatieva, G.L. Gumeniuk, V.A. Svyatnenko, O.P. Chobotar, O.K. Yakovenko

ОГЛЯДИ / REVIEWS

- 95 Сучасні напрями оптимізації емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії (огляд літератури)
М.В. Хайтович, Д.В. Турчак, В.В. Уліщенко, В.Ю. Рафальський
Modern Directions of Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia (Review)
M.V. Khaitovych, D.V. Turchak, V.V. Ulishchenko, V.Yu. Rafalskyi
- 103 Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд)
Ю.М. Валецький, В.О. Ничипорук, Р.О. Валецька
Modern Features of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine (Review)
Yu.M. Valetskyi, V.O. Nychyporuk, R.O. Valetska

ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS

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



В.М. Князевич¹, В.І. Петренко², Я.С. Терлеєва³, С.Б. Нореєко², Л.Д. Тодоріко⁴,
О.В. Підвербецька⁴, О.М. Разнатовська⁵, О.С. Шевченко⁶, А.В. Царенко⁷

¹ ГО «Українська ліга розвитку паліативної та хоспісної допомоги», Київ

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

³ ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ

⁴ Буковинський державний медичний університет, Чернівці

⁵ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

⁶ Харківський національний медичний університет, Харків

⁷ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Особливості надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз

Узагальнено дані літературних джерел (електронна база даних медичних публікацій PubMed) щодо сучасних концепцій надання паліативної допомоги. Проаналізовано новітні дані офіційної статистики щодо надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз в Україні.

Мета аналізу — визначити проблемні питання й аспекти, які потребують удосконалення, в галузі надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз в Україні.

Проблема туберкульозу є досі актуальною. Попри значні досягнення в боротьбі з туберкульозом, ефективність лікування цього захворювання в Україні не досягає цільового показника ВООЗ. Особливе занепокоєння викликає проблема туберкульозу з лікарською стійкістю. Хворі на туберкульоз та їхні родини стикаються з низкою викликів, пов'язаних із захворюванням (фізичних, соціально-економічних, психологічних), які знижують якість їхнього життя й потребують комплексного підходу до вирішення. Згідно із сучасними концепціями важливою складовою ведення хворих на туберкульоз, особливо лікарсько-стійкий, є паліативна допомога. Концепція паліативної медицини передбачає максимально ранній початок надання паліативної допомоги пацієнтам, які мають показання, паралельно з радикальною терапією, із поступовим збільшенням обсягу застосування заходів паліативної допомоги аж до повного заміщення радикального лікування в міру прогресування захворювання. Рання інтеграція паліативної допомоги у хворих на туберкульоз поліпшує якість життя пацієнтів та їхніх родин і сприяє підвищенню прихильності хворого до етіотропного лікування.

Для подальшого розвитку та вдосконалення системи паліативної допомоги при туберкульозі на державному рівні необхідно вирішити такі питання: забезпечення інтеграції послуг паліативної допомоги на всіх рівнях медичної допомоги; зміцнення та розширення кадрового потенціалу з питань паліативної допомоги; удосконалення та впровадження керівних документів із питань інтегрованої паліативної допомоги при туберкульозі на всіх рівнях допомоги; інтеграція паліативної допомоги в систему програмного управління лікарсько-стійким туберкульозом із першого дня після встановлення діагнозу; забезпечення сталого всеосяжного доступу хворих на туберкульоз до основних лікарських засобів для надання паліативної допомоги; підвищення якості надання психологічної допомоги пацієнтам та їхнім родинам.

Ключові слова

Паліативна допомога, туберкульоз, лікарсько-стійкий туберкульоз, паліативний нагляд.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, туберкульоз (ТБ) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. У доповіді «The WHO Global tuberculosis report 2022» Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оприлюднила дані про близько 10,6 млн нових випадків ТБ у світі в 2022 р., що перевищує показник 2020 року на 3,6 % [21]. Протягом

останніх двох десятиліть уперше зазначений показник зріс. У доковідний період зафіксовано тенденцію до його щорічного зниження на 2 %.

Особливу проблему становить туберкульоз, спричинений резистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ). На жаль, тягар лікарсько-стійкого ТБ має тенденцію до щорічного зростання. У 2021 р. у світі зафіксовано близько

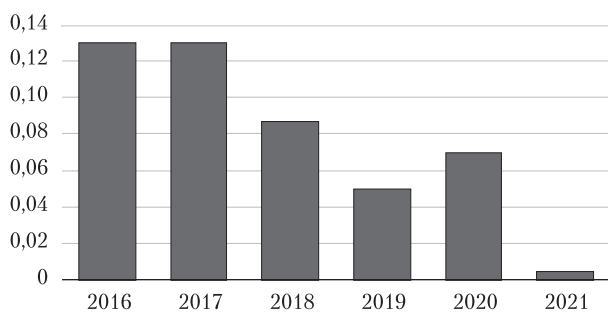


Рис. 1. Смертність від ТБ осіб віком до 17 років (2016—2021), на 100 тис. населення (без тимчасово окупованих територій)

450 тис. випадків рифампіцин-резистентного ТБ, який становить найбільшу загрозу.

За останніх п'ять років в Україні зберігається стійка тенденція до поступового зменшення рівня смертності від туберкульозу з незначним приростом під час першого року пандемії COVID-19 та різким зниженням цього показника в 2021 р. (рис. 1). Стабільно високу смертність фіксують у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській, Запорізькій, Кіровоградській, Луганській, Одеській та Херсонській областях. У середньому в Україні смертність за 2021 р. становила 7,5 на 100 тис. населення. Найнижчий рівень смертності зафіксовано у Вінницькій, Івано-Франківській, Тернопільській, Хмельницькій і Чернівецькій областях та Києві. У 14 регіонах із 25 спостерігалось зниження смертності. Загалом в Україні зафіксовано стабільний рівень показника смертності порівняно з 2020 р. [1].

Туберкульоз є виліковним захворюванням. За оцінками ВООЗ, застосування відповідних режимів етіотропного лікування дає змогу досягти вилікування у 86 % випадків, за винятком лікарсько-стійкого ТБ, за якого ефективність лікування є нижчою [21]. Однак, незважаючи на застосування комплексного підходу до забезпечення доступу до якісного лікування, ефективність лікування залишається недостатньою, зокрема лікарсько-чутливих форм захворювання. Показник ефективності лікування нових випадків ТБ і рецидивів захворювання протягом останніх років не змінювався і становив 74,7 % у когорті 2021 р. У 2022 р. на ефективність лікування значно вплинула російсько-українська війна. Поліпшення результатів лікування, зафіксоване серед повторно пролікованих випадків (крім рецидивів) — із 59,3 % у когорті 2017 р. до 68,4 % у когорті 2021 р., зумовлене зменшенням кількості смертей з 13,2 % у 2017 р. до 8,2 % у 2021 р., втрат для подальшого спостереження з 14,1 % у 2019 р. до 10,0 % у 2021 р., але загальна ефективність ліку-

вання досі нижча від глобального цільового показника ВООЗ 90 %.

За останніх два роки ефективність лікування стійких форм ТБ значно поліпшилась завдяки впровадженню короткострокових режимів лікування з використанням нових препаратів [15]. Уперше за останні десятиліття доступність таких препаратів, як бедаквілін, деламанід і претоманід, дала змогу застосовувати ефективні та безпечні схеми лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), додаткову можливість охопити лікуванням більшість випадків МЛС-ТБ, скоротити термін лікування з 18 до 6 міс і поліпшити результати лікування стійких форм ТБ із 67 % у 2020 р. до 87 % у 2022 р. у країні [1].

У когорті 2020 р. ефективність лікування всіх випадків МЛС-ТБ становила 65,1 %, що на 3,7 % вище за показник 2019 р. [1].

Попри досягнення в боротьбі з лікарсько-стійким ТБ, тягар випадків з невиліковними формами МЛС-ТБ, за яких зберігається бактеріовиділення, залишається досить високим, що загрожує поширенням резистентних штамів МБТ у суспільстві. П'ятирічний рівень виживання при широкій лікарській стійкості становить близько 23 % [1], тому лікарсько-стійкий ТБ, особливо рифампіцин-резистентні форми, відносять до захворювань, що загрожують життю.

Із початку захворювання та після встановлення діагнозу ТБ пацієнти та їхнє близьке оточення стикаються з низкою викликів (фізичні страждання через тривалі симптоми захворювання, вияви побічних ефектів лікування, надмірна стигматизація захворювання, що призводить до дискримінації в суспільстві та соціальної ізоляції, тривоги, стресу, фінансових проблем тощо) [13, 17]. Нерідко родичам пацієнта доводиться боротися із неприхильністю пацієнта до лікування, його залежністю від алкоголю чи наркотичних речовин тощо. Проблеми й незадоволені потреби хворих на ТБ та їхніх родин знижують якість життя й потребують комплексного підходу до їхнього вирішення. Саме тому згідно із сучасними концепціями важливою складовою ведення хворих на ТБ, особливо лікарсько-стійкий, є паліативна допомога [11].

У дорослих осіб, які потребують паліативної допомоги, на частку ТБ серед усіх нозологій припадає близько 2 % (рис. 2).

За визначенням ВООЗ, паліативна допомога — це підхід, що дає змогу поліпшити якість життя пацієнтів та їхніх родин, які зіткнулися з проблемами, пов'язаними із захворюванням, що загрожує життю, шляхом запобігання та полегшення страждань за рахунок раннього виявлен-

ня, ретельної оцінки та лікування болю й інших фізичних симптомів, надання психосоціальної та духовної підтримки.

На світовому рівні питання щодо надання паліативної допомоги хворим на ТБ уперше було порушене лише в 2010 р. представниками програми «Зупинити туберкульоз», що започаткувало багаторічну й тісну співпрацю світових лідерів у галузях паліативної медицини та боротьби з ТБ [10]. Першим документом, розробленим експертами для впровадження паліативної допомоги у фтизіатричну галузь, була Декларація, яка визначала основні аспекти надання паліативної допомоги хворим на МЛС-ТБ [9]. На той час окремі представники медичної спільноти негативно сприйняли внесення МЛС-ТБ у перелік захворювань, що можуть бути показаннями для надання паліативної допомоги, через хибне розуміння концепції паліативної допомоги [10]. Відтоді минуло багато часу, однак, на жаль, і досі поняття «паліативна допомога» й принципи її надання часто інтерпретують невірно та розцінюють як один із компонентів лікування на термінальній стадії захворювань [14, 15, 17]. Така модель паліативної допомоги є застарілою та більше не використовується, натомість рекомендована модель «краватки-метелика» (bow tie model), яка передбачає максимально ранній початок паліативної допомоги, зокрема одразу після встановлення діагнозу (рис. 3), паралельно з терапією основного захворювання, із поступовим збільшенням обсягу застосування заходів паліативної допомоги аж до повного заміщення куративного лікування в міру прогресування захворювання [8, 14, 17]. Паліативна допомога, що ґрунтується на принципі поважання людської гідності, спрямована на надання практичної підтримки родинам паліативних пацієнтів і має тривати зокрема після смерті пацієнта.

Таким чином, згідно із сучасною моделлю паліативна допомога може надаватися хворим на ТБ та їхнім близьким або особам, що доглядають за пацієнтами, на будь-якому етапі лікування, зокрема відразу після встановлення діагнозу. Хоча основною цільовою групою, яка потребує паліативної допомоги у фтизіатричній галузі, є особи з МЛС-ТБ, але згідно із сучасною концепцією паліативну допомогу можна надавати всім категоріям пацієнтів із ТБ незалежно від фармакорезистентності, локалізації захворювання, віку й статі пацієнта одночасно з етіотропним лікуванням [3]. Важливо розуміти, що паліативна допомога є невід’ємним правом кожного хворого на ТБ і значущим компонентом ведення таких пацієнтів [15].

Хворі на ТБ, які потребують паліативної допомоги, стикаються з низкою фізичних симптомів

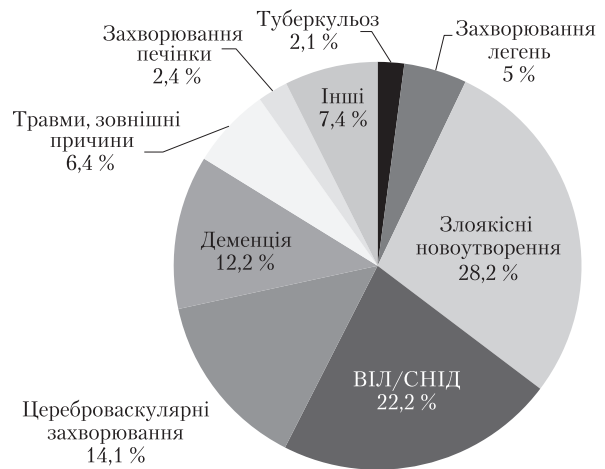


Рис. 2. Розподіл дорослих осіб, які потребували паліативної допомоги, за нозологіями (<https://thewhpc.org/resources/global-atlas-of-palliative-care-2nd-ed-2020/>)

і психоемоційними викликами [11–13]. Згідно з результатами анкетування хворих на ТБ у структурі клінічної симптоматики, яка є таргетною для паліативної корекції, домінують бронхолегеневі скарги, вияви інтоксикації, астеничний синдром, що є виявами ТБ (рис. 4).

У пацієнтів часто мають місце пригнічений настрій, депресія, відчуття безпорадності, фінансові труднощі, пов’язані як із соціальним статусом, так і з втратою роботи чи працездатності. Підґрунтям для цього є як прогноз захворювання, так і те, що пацієнти значною мірою страждають від соціальної ізоляції, побоюються завдати шкоди рідним, страждають на різні залежності тощо, тому потребують кваліфікованої психологічної допомоги, соціального супроводу й фінансової підтримки з боку держави.

Рання інтеграція паліативної допомоги має суттєві переваги [14]. Своєчасний початок паці-

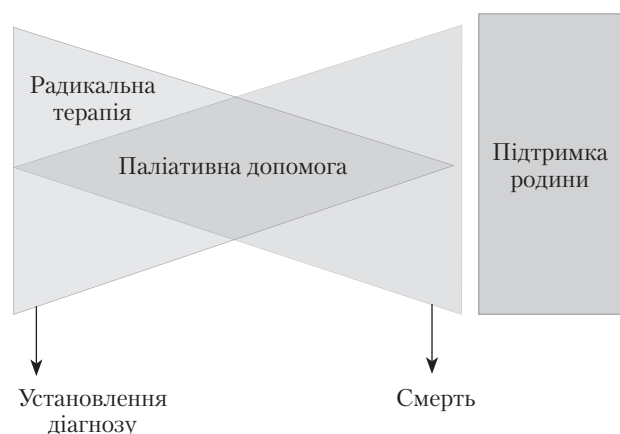


Рис. 3. Сучасна модель надання паліативної допомоги

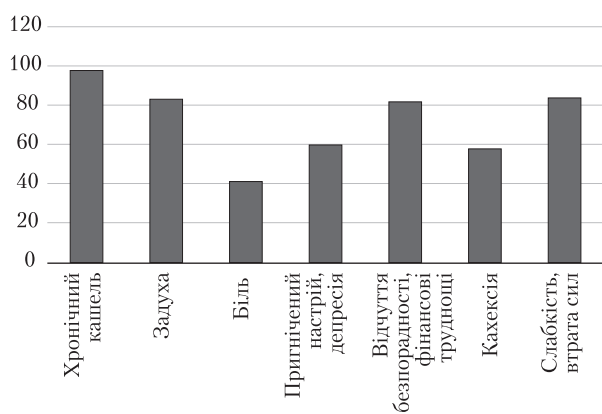


Рис. 4. Структура симптомів і труднощів, які потребують корекції у хворих на ТБ під час надання паліативної допомоги

ент-орієнтованої паліативної допомоги хворим на ТБ підвищує якість життя пацієнтів та їхніх родин і може сприяти формуванню прихильності хворого до лікування внаслідок зменшення виявів побічних дій антимікобактеріальних препаратів, поліпшення психологічного й духовного стану, соціальної підтримки хворого та його родини [8, 16, 19].

У 2014 р. перша в світі Глобальна резолюція щодо паліативної допомоги закликала ВООЗ і країни-члени поліпшити доступ до паліативної допомоги як основного компонента систем охорони здоров'я, з акцентом на первинну медичну допомогу та догляд у громадах/на дому. Інтеграція послуг з ТБ із сектором первинної медичної допомоги відповідає моделі протитуберкульозної допомоги, орієнтованої на потреби людей, що впроваджується відповідно до Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню [7]. Прийняття рішення про вибір місця надання допомоги передбачає застосування пацієнт-центричного підходу з урахуванням побажань пацієнта та його доглядальників, наявності умов удома, необхідних для дотримання інфекційного контролю [22].

У світі та зокрема в Україні паліативна допомога у фтизіатрії є відносно новим напрямом діяльності порівняно з паліативом в інших спеціальностях. Тому, хоча паліативна допомога хворим на ТБ в Україні надається не перший рік, у цій галузі є низка проблем. Одна з них стосується питань фінансування та матеріально-технічного забезпечення. На жаль, далеко не всі заклади, де надається паліативна та хоспісна допомога хворим на ТБ, мають задовільні умови для стаціонарного перебування хворих. При наданні паліативної допомоги вдома часом виникають проблеми із забезпеченням доступу до обладнання для оксигенації. З огляду на те, що

найчастіше паліативну допомогу отримують хворі на ТБ легеневої локалізації, тривалий специфічний запальний процес призводить до формування фіброзу легеневої тканини, що супроводжується появою стійкої задухи, тому забезпечення обладнанням для оксигенації таких пацієнтів є вкрай необхідним. У багатьох лікувальних закладах украї рідко використовують опіоїдні анальгетики для полегшення страждань хворих від тяжкої задухи через «стигматизацію» наркотичних анальгетиків та застарілі погляди щодо їхнього використання.

Також поширеною проблемою є дефіцит надання психологічної допомоги хворим та їхнім родинам. Незважаючи на те, що практично в кожному закладі наявні психологи в штаті, нерідко психологічна допомога є досить формальною.

Упровадження сучасних підходів до організації надання паліативної допомоги людям, хворим на ТБ, є складовою державної політики щодо забезпечення якісної та доступної протитуберкульозної медичної допомоги. Відповідно до Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТБ і вірусним гепатитам на період до 2030 р. заходи з реалізації державних стратегічних цілей у сфері протидії ТБ передбачають удосконалення системи організації та надання протитуберкульозної допомоги за всіма напрямками, зокрема паліативної допомоги, що потребує узгодження із законодавством Європейського Союзу та впровадження політики ВООЗ [5]. Обов'язок держави — забезпечити доступ до паліативної допомоги всім пацієнтам незалежно від віку, нозологічної категорії захворювання, соціального статусу, національності, релігійних і політичних переконань, місця перебування. У новому Законі про подолання ТБ надання паліативної допомоги визначено як державну гарантію та право особи з ТБ.

Сучасні рекомендації ВООЗ з організації надання паліативної допомоги регламентовані програмним керівництвом із планування та впровадження послуг із паліативної допомоги від 2016 р. [22]. Надання медичної допомоги при ТБ, зокрема з лікарською стійкістю, з урахуванням сучасних настанов і керівництв ВООЗ, кращих практик ВООЗ, урегульовані Стандартами охорони здоров'я при ТБ [3].

Стратегія, якою ми керуємось у боротьбі з ТБ («The end TB Strategy»), має на меті ліквідацію страждань, спричинених ТБ. Глобальною програмою проти ТБ ВООЗ передбачено досягнення нульового рівня нових випадків ТБ, смертності та позбавлення від страждань хворих на ТБ. Відповідно до Цілей стійкого розвитку країнам слід ліквідувати епідемію ТБ до 2030 р. [23].

Паліативна допомога хворим на ТБ надається в рамках пакетів «Стаціонарна паліативна медична допомога дорослим і дітям» та «Мобільна паліативна медична допомога дорослим і дітям». За пакетом стаціонарної допомоги оплата за випадок нараховується за 11 днів стаціонарного лікування, що становить 19041 грн. Вимоги до підписання цього пакета протитуберкульозними закладами не відрізняються від стандартних [6]. За пакетом послуг мобільної паліативної допомоги, що становило 19101 грн у 2023 р., надання послуг передбачає забезпечення постійного контакту з пацієнтами, а саме: 1) мінімальна кількість взаємодій за допомогою засобів телекомунікації – не менше 1 разу на тиждень; 2) мінімальна кількість відвідувань за місцем проживання – не менше ніж 1 раз на місяць; 3) відвідування пацієнтів упродовж 72 год після виписки зі стаціонарного лікування. Оплата випадку здійснюється за щонайменше 11 взаємодій із пацієнтом та його родичами, виконання процедур, а також щонайменше 4 візитів за місцем проживання хворого [6].

Оплата послуг за зазначеними пакетами не покриває надання допомоги родинам після настання смерті пацієнта, що передбачено сучасною моделлю паліативної допомоги.

У фтизіатрії необхідно чітко відмежовувати таке поняття як «паліативний нагляд», який передбачає повне припинення етіотропного лікування ТБ, і «надання лише паліативного супроводу». Рішення про переведення на паліативний нагляд має бути чітко обґрунтованим, виваженим та може бути зумовленим такими чинниками: 1) збереження в пацієнтів із лікарсько-стійкими формами ТБ бактеріовиділення на 6-й місяць лікування; 2) неможливість призначення курсу антимікобактеріальної терапії із залученням не менш ефективних антимікобактеріальних препаратів; 3) вичерпання всіх можливих заходів лікування, а також прихильності пацієнта до лікування [6].

Рішення про припинення лікування лікарсько-стійких форм ТБ і переведення пацієнта на паліативний нагляд приймає лікарський консилиум. Етіотропне лікування припиняють лише тоді, коли вичерпані всі можливості антимікобактеріальної терапії і продовження лікування призводить до погіршення якості життя пацієнта, є ризиком щодо розширення лікарської стійкості, що збільшує ймовірність зараження оточуючих осіб невиліковними формами ТБ.

При наданні паліативної медичної допомоги хворим на ТБ надавачі медичних послуг мають забезпечити: 1) моніторинг стану пацієнта; 2) складання і перегляд плану спостереження з урахуванням змін стану й потреб пацієнта і його

родини; 3) застосування необхідних високо-спеціалізованих діагностичних та лікувальних методів при зміні стану пацієнта. При паліативному нагляді специфічні методи обстеження, які використовують у фтизіатрії, не проводять на регулярній основі. Окремі дослідження можуть бути призначені за рішенням лікарського консилиуму, наприклад, дослідження мокротиння на МБТ, рентгенологічне дослідження, аналізи крові та сечі, інші лабораторні й інструментальні обстеження [6].

Паліативний нагляд, як і паліативна допомога, не запобігає летальному наслідку та спрямований на підвищення якості життя пацієнта з ТБ. У разі відміни етіотропного лікування деякі хворі на ТБ помирають протягом кількох тижнів після припинення активного лікування. У таких випадках надання паліативної допомоги зводиться до заходів end-of-life. Однак тривалість життя багатьох із них вимірюється місяцями або роками. Так, за даними Київського фтизіопульмонологічного центру (клінічна база кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) станом на 01.01.2022 р., на паліативному лікуванні перебували 32 хворих. Протягом 2022 р. було знято з обліку 15 хворих: 10 померло, 5 знято з обліку за результатами останніх обстежень (у легенях щільні вогнища, бактеріовиділення відсутнє). Станом на 01.01.2023 р. на обліку перебував 21 хворий, з них послугами мобільного паліативу було охоплено 3 пацієнтів. Знято з обліку 16 хворих: 6 через зміну місця проживання та відсутність зв'язку, ще 6 за результатами останніх обстежень (у легенях щільні вогнища та відсутнє бактеріовиділення), 2 – померли. Станом на 17.11.2023 р. на паліативному лікуванні перебувало 6 хворих, з них 3 охоплені послугами мобільного паліативу, ще 3 відмовилися від послуг мобільного паліативу через задовільне самопочуття.

Контингент фтизіатричних пацієнтів, які отримують паліативну допомогу, часто є непростим, як і обставини, пов'язані зі специфікою захворювання. Насамперед це контагіозність пацієнтів. У більшості випадків паліативну допомогу отримують пацієнти з легеневою формою захворювання з бактеріовиділенням. Такі пацієнти, якщо не отримують протитуберкульозних препаратів, становлять інфекційну загрозу для оточуючих. Тому надання паліативної допомоги обов'язково має супроводжуватися дотриманням заходів інфекційного контролю [4, 11, 16].

Вимоги безпеки з урахуванням ризиків інфікування медичних фахівців і членів родини під час надання паліативної допомоги пацієнтам із ТБ урегульовані 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», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 17.04.2019 р. за № 408/33379 [4]. У сучасних умовах впровадження заходів інфекційного контролю обмежене недостатнім фінансуванням галузі для модернізації фтизіопульмонологічних центрів.

Складним є питання щодо надання мобільної паліативної допомоги і перебування пацієнта вдома, оскільки необхідно виділити окрему кімнату для пацієнта, забезпечити належні санітарні умови тощо. У разі отримання паліативної допомоги вдома обов'язковим є навчання пацієнта та членів його родини правилам інфекційного контролю для мінімізації ризиків для оточуючих [4]. Контагіозність пацієнтів часто породжує страх перед спілкуванням, спільним проведенням часу, фізичним контактом як у пацієнтів, так і в осіб найближчого кола спілкування. Заходи індивідуального захисту органів дихання також спричиняють дискомфорт у сім'ї, що створює передумови для порушення вимог інфекційного контролю, тому необхідно докласти зусилля для досягнення знебацилення мокротиння пацієнтів і зниження їхньої контагіозності.

Поширеною проблемою є те, що серед пацієнтів із ТБ, які перебувають на паліативному лікуванні, переважають особи, що страждають на різні види залежності, найчастіше — на алкогольну, з асоціальним типом поведінки, що значно ускладнює взаємодію з ними, процес надання допомоги та запровадження інфекційного контролю. При значному погіршенні стану такі пацієнти звертаються по медичну допомогу і нерідко виявляють бажання відновити етіотропне лікування наприкінці життя, однак у багатьох випадках це надто пізно прийняте рішення для їхнього одужання. Попри це, при проведенні паліативного нагляду повертатися до антимікобактеріальної терапії варто за першої можливості (якщо відсутні ризики розширення профілю резистентності або протипоказання), навіть якщо її застосування не запобігає смерті пацієнта, але сприяє зменшенню бактеріовиділення, а отже, контагіозності. Рішення про початок етіотропної терапії на етапі end-of-life слід приймати індивідуально й спільно із пацієнтом та його родиною [20].

У 2023 р. майже 130 тис. українців отримали паліативну допомогу, причому кількість дорослих пацієнтів зросла через війну: стаціонарну паліативну допомогу — 70 328 пацієнтів, мобільну паліативну — 59 151 пацієнт [2].

Кількість пацієнтів із лікарсько-стійким ТБ, які завершили лікування з результатом «НЛ — палі-

ативне лікування», за 5 років зменшилася майже в 10 разів (із 914 у 2018 р. до 95 у 2022 р.) завдяки впровадженню нових стандартів надання медичної допомоги, забезпеченню доступу до 3 інноваційних препаратів і мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів із ТБ (таблиця) [2].

Нині 1447 медичних закладів уклали контракти із Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на надання паліативної допомоги, з них 676 — на надання паліативної допомоги в стаціонарі, 771 — на надання послуг мобільної паліативної допомоги (рис. 5). Сума коштів, яку НСЗУ відшкодовує медичним закладам за одного пацієнта, щорічно зростає. У 2023 р. вона становила близько 19 тис. грн [2].

За оцінками ВООЗ за 2021 р., кількість закладів для надання паліативної допомоги в Україні необхідно було значно збільшити [18]. Станом на 01.01.2023 р. у протитуберкульозних закладах функціонувало 386 ліжок для надання паліативної допомоги, створених на рівні регіону, але їхнє матеріально-технічне забезпечення потребувало перегляду з урахуванням сучасного уявлення про паліативну допомогу та заходи з інфекційного контролю. При реалізації програми державних медичних гарантій із 25 закладів, які надають медичну допомогу при ТБ й уклали угоду з НСЗУ, 18 закладів отримали пакети медичних послуг «Стаціонарна паліативна медична допомога дорослим і дітям», 19 — пакети медичних послуг «Мобільна паліативна медична допомога дорослим і дітям» [2].

Загалом в Україні заклади охорони здоров'я уклали з НСЗУ 1166 договорів за програмою державних медичних гарантій за напрямом «Паліативна допомога» на загальну суму 3 156 837 931 грн [6].

Основні досягнення на національному рівні, які вплинули на рівень паліативної допомоги, її якість і доступність [2]:

- прийнято Закон України «Про подолання туберкульозу в Україні», який чітко регулює права та обов'язки осіб, які хворіють на ТБ, і визначає державні гарантії, зокрема щодо паліативної допомоги;
- Україна перша серед європейських країн запровадила нові Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз», що ґрунтуються на останніх рекомендаціях ВООЗ і принципах доказової медицини;
- поліпшення діагностики ТБ і стійких його форм (протягом 2 год не лише здійснюють діагностику ТБ, а й визначають стійкість збудника до протитуберкульозних препаратів);
- за вагомого внеску МОЗ України, Центру громадського здоров'я МОЗ України та

Таблиця. Кількість пацієнтів із лікарсько-стійким ТБ, які завершили лікування з результатом «НЛ — паліативне лікування»

Область реєстрації	Рік									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Вінницька	65	69	34	24	35	15	7	1		
Волинська	54	56	14	18	20	28	9	7	8	
Дніпропетровська	110	125	70	103	157	55	32	12	10	
Донецька	16	30	29	5	7	9	4	6	2	
Житомирська	16	53	51	47	25	2	1	1	1	
Закарпатська	43	29	48	73	73	37	6	3	2	
Запорізька	27	36	14	25	26	17	5	7	3	
Івано-Франківська	43	29	24	22	46	15	4	4	3	
Київська	22	53	17	37	46	11	5	2	4	
Кіровоградська	16	17	24	34	38	16	3	2	1	
Луганська	20	20	26	16	37	33	18	6		
Львівська	27	74	44	40	81	35	7	4	1	
Миколаївська	89	75	65	74	63	28	25	11	2	
Одеська	22	67	26	1	3	6	5	2	8	
Полтавська	17	21	14	19	20	19	6	13	9	
Рівненська	7	17	11	13	16	18	3	5	2	
Сумська	31	19	18	21	24	6	1	1		
Тернопільська	20	23	23	20	12	9	3			3
Харківська	44	48	48	40	57	37	16	14	10	
Херсонська	12	22	9	5	6	5	3	5	5	
Хмельницька	15	29	24	18	27	20	3	3	1	
Черкаська	21	34	42	34	27	29	2	6	3	
Чернівецька	19	7	12	13	12	13	2	3	6	
Чернігівська	39	49	18	26	29	22	5	7	5	
м. Київ	41	41	29	27	27	40	15	19	6	
Разом	836	1 043	734	755	914	525	190	144	95	



Рис. 5. Кількість закладів охорони здоров'я, які уклали контракти за напрямом «паліативна допомога», 2023 р. (відкриті дані НСЗУ)

підтримки гранту Глобального фонду боротьби зі СНІД, ТБ і малярією забезпечено повний доступ до лікарських препаратів, зокрема інноваційних, навіть в умовах повномасштабної війни проти України;

- реалізуються комплексні програми медико-соціального супроводу в країні за підтримки гранту Глобального фонду, а починаючи з 2023 р., і за державні кошти;
- реалізується низка заходів, спрямованих на розвиток кадрового потенціалу для надання медичної допомоги при ТБ, зокрема паліативної допомоги.

Завдяки цим досягненням суттєво зменшилася кількість осіб, яких переводять на паліативний нагляд.

Висновки

Упровадження нових підходів до організації надання протитуберкульозної медичної допомоги населенню з акцентом на впровадження людино-орієнтованих моделей лікування, інтеграції протитуберкульозної медичної допомоги населенню в загальну систему охорони здоров'я та впровадження міжсекторальних підходів потребує консолідації зусиль державних інституцій, партнерів, суспільства з формуванням стійких моделей паліативного догляду, що забезпечують основні права пацієнта з урахуванням Політичної декларації, прийнятої на засіданні Генеральної Асамблеї ООН у 2023 р.

Для подальшого розвитку системи паліативної допомоги при ТБ на державному рівні необхідно вирішити такі питання:

Забезпечення інтеграції послуг паліативної допомоги на всіх рівнях медичної допомоги. Потребують удосконалення механізми й алго-

ритми зв'язку та координації між різними рівнями медичної допомоги, оскільки якісна паліативна допомога може надаватися лише при ефективній взаємодії між лікарями, середнім медичним персоналом, соціальними працівниками та іншими фахівцями, залученими в надання паліативної допомоги.

Зміцнення та розширення кадрового потенціалу з питань паліативної допомоги: забезпечення якісного навчання та підвищення кваліфікації медичного персоналу в галузі паліативної допомоги, зокрема середнього. Слід розглянути розробку комплексних тренінгових програм із залученням немедичних спеціалістів, таких як психологи та соціальні працівники.

Удосконалення та впровадження керівних документів із питань інтегрованої паліативної допомоги при ТБ на всіх рівнях допомоги, зокрема розробка стандартів і протоколів для надання паліативної допомоги при ТБ, запровадження системи моніторингу та оцінки якості надання паліативної допомоги.

Інтеграція паліативної допомоги в систему програмного управління лікарсько-стійкого ТБ відразу після встановлення діагнозу та вдосконалення електронної медичної документації для ефективного відстеження паліативного обслуговування.

Забезпечення сталого всеосяжного доступу до основних лікарських засобів для надання паліативної допомоги хворим на ТБ.

Підвищення якості надання психологічної допомоги хворим на ТБ та їхнім родинам. Слід розглянути впровадження навчання психосоціальної підтримки хворих на ТБ та їхніх родин для всього медичного персоналу, залученого в надання паліативної допомоги.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн статті – В.М. Князевич, В.І. Петренко, А.В. Царенко; написання і редагування статті – С.Б. Норецько, Я.С. Терлеєва, Л.Д. Тодоріко, О.С. Шевченко, О.М. Разнатовська, О.В. Підвербецька; редагування статті – В.М. Князевич, В.І. Петренко, О.С. Шевченко, А.В. Царенко, О.М. Разнатовська.

Список літератури

1. Аналітично-статистичний довідник за 2022 рік «Туберкульоз в Україні». Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2023. Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf.
2. Досягнення та відкриті питання України у сфері паліативної та хоспісної допомоги. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2023. Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/dosyagnennya-ta-vidkriti-pitannya-ukraini-usferi-paliativnoi-ta-khospisnoi-dopomogi-fakhivci>.
3. Наказ МОЗ України від 19.01.2023 р. № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз». Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102.pdf, https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty.pdf.
4. Наказ МОЗ України від 01.02.2019 № 287 «Про затвердження Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0408-19#Text>.
5. Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року: Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1415-р. Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-shvalennya-derzhavnoyi-strategii-a1415r>.
6. Програма медичних гарантій 2023. Київ: Національна служба здоров'я України; 2023. Режим доступу: https://health.kyivcity.gov.ua/files/2023/4/10/pr_2023.pdf.
7. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1414-р «Про схвалення Державної стратегії

- розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-2019-%D1%80#Text>.
8. Шевченко ОС, Козько ВМ, Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Меркулова НФ, Погорелова ОО. Паліативна допомога при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018(1):75-89. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2018_1_15.
 9. Connor S, Foley K, Harding R, Jaramillo E. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jun;16(6):712-3. doi: 10.5588/ijtld.12.0267. PMID: 22613682.
 10. Connor S. Palliative care for tuberculosis. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Feb;55(2S):S178-S180. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.019.
 11. Govender T, Naidoo S, Padayatchi N, Gwyther L. Palliative care for drug-resistant tuberculosis: An urgent call to action. *S Afr Med J*. 2018 Apr 25;108(5):12290. doi: 10.7196/SAMJ.2018.v108i5.13240.
 12. Harding R, Defilippi K, Cameron D. What palliative care-related problems do patients with drug-resistant or drug-susceptible tuberculosis experience on admission to hospital? A cross-sectional self-report study. *Palliat Med*. 2016 Oct;30(9):862-8. doi: 10.1177/0269216316637240. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27468913; PMCID: PMC5021214.
 13. Harding R, Snyman L, Ostgathe C, Odell S, Gwyther L. The ethical imperative to relieve suffering for people with tuberculosis by ensuring access to palliative care. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 May 1;24(5):3-8. doi: 10.5588/ijtld.18.0240. PMID: 32553036.
 14. Hawley PH. The bow tie model of 21st century palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):e2-5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.10.009. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24321509.
 15. Hughes J, Snyman L. Palliative care for drug-resistant tuberculosis: when new drugs are not enough. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):251-2. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30066-3. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29422260.
 16. Krakauer EL, Dheda K, Kalsdorf B, et al. Palliative care and symptom relief for people affected by multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Aug 1;23(8):881-90. doi: 10.5588/ijtld.18.0428. PMID: 31533877.
 17. Rai DK, Sharma P. Palliative care in drug resistance tuberculosis: an overlooked component in management. *Indian J Palliat Care*. 2023 Oct-Dec;29(4):388-93. doi: 10.25259/IJPC.141.2022. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38058485; PMCID: PMC10696341.
 18. Review on palliative care with focus on 18 high tuberculosis priority countries, 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289055413>.
 19. Sawyer JM, Asgr R, Fordham T, et al. A public health approach to palliative care in the response to drug resistant TB: an ethnographic study in Bengaluru, India. *BMC Palliat Care*. 2018;17:120. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0374-5>.
 20. Stewart AG, Wright H. Initiating tuberculosis treatment at end of life - Balancing patient and infection control interests. *Infect Dis Health*. 2020 Nov;25(4):283-5. doi: 10.1016/j.idh.2020.05.009. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32646741.
 21. WHO Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf>.
 22. World Health Organization. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250584>.
 23. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTML-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

V.M. Kniazevych¹, V.I. Petrenko², Y.S. Terleieva³, S.B. Noreiko², L.D. Todoriko⁴,
O.V. Pidverbetska⁴, O.M. Raznatovska⁵, O.S. Shechenko⁶, A.V. Tsarenko⁷

¹NGO «Ukrainian palliative and hospice care league», Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³SI «Public Health Center of the MOH of Ukraine», Kyiv, Ukraine

⁴Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁵Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

⁶Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁷Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of Providing Palliative Care to Tuberculosis Patients

The data from literary sources (the electronic database of medical publications PubMed) have been summarized to highlight contemporary concepts of providing palliative care and recent statistics regarding the provision of palliative care to tuberculosis patients in Ukraine were analyzed.

Objective of this analysis was to highlight problematic issues and aspects that require improvement in the field of providing palliative care to tuberculosis patients in Ukraine.

The problem of tuberculosis remains relevant today. Despite significant achievements in the fight against tuberculosis, the effectiveness of treating this disease in Ukraine does not reach the target set by the WHO. The issue of drug-resistant tuberculosis remains acute. Individuals with tuberculosis and their families face a range of physical, socio-economic, and psychological challenges associated with the illness, which diminish their quality of life and require a comprehensive approach to address them. Therefore, according to modern concepts, an important component of managing patients with tuberculosis, especially drug-resistant forms, is palliative care. The modern concept of palliative medicine envisions the earliest possible initiation of palliative care for patients with indications as early as possible, simultaneously with curative therapy, gradually increasing the scope of palliative care interventions until completely replacing curative treatment as the disease progresses. Early integration of palliative care for tuberculosis patients enhances the quality of life for patients and their families, promoting better adherence to etiotropic treatment.

For the further development and improvement of the palliative care system for tuberculosis at the state level, the resolution of the following issues is necessary: ensuring the integration of palliative care services at all levels of medical care; strengthening and expansion of personnel potential in matters of palliative care; improvement and implementation of guidelines for integrated palliative care for tuberculosis at all levels of care; integration of palliative care into the program management system of drug-resistant tuberculosis from the first day of diagnosis; ensuring sustainable and comprehensive access of people suffering from tuberculosis to essential medicines for providing palliative care; improving the quality of providing psychological assistance to patients and their families.

Keywords: palliative care, tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, palliative supervision.

Контактна інформація / Corresponding author

Норейко Сергій Борисович, д. мед. н., проф., проф. кафедри фтизіатрії та пульмонології
<https://orcid.org/0000-0003-3139-5968>
 01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13
 E-mail: normansb62@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 08.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 2.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Князевич ВМ, Петренко ВІ, Терлеєва ЯС, Норейко СБ, Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Разнатовська ОМ, Шевченко ОС, Царенко АВ. Особливості надання паліативної допомоги хворим на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:5-14. doi: 10.30978/TB2024-1-5.
- Kniazevych VM, Petrenko VI, Terleieva YS, Noreiko SB, Todoriko LD, Pidverbetska OV, Raznatovska OM, Shechenko OS, Tsarenko AV. [Peculiarities of Providing Palliative Care to Tuberculosis Patients]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:5-14. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-5>. Ukrainian.



O.S. Shevchenko¹, L.D. Todoriko², R.S. Shevchenko¹,
S.L. Matvyeyeva¹, E. Tudor³, I.A. Ovcharenko¹,
O.M. Shvets¹, O.O. Pohorielova¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Institute of Phthisiopneumology «Chiril Draganiuc», Chisinau, Moldova

Human-Beta-Defensin-1, Ferritin, Interleukin-6 and their Relationship with Clinical and Laboratory Parameters of the Severity of the Tuberculosis Process

Establishing relationships between clinical and laboratory parameters, such as general patient's state, parameters of complete blood count and blood biochemistry and markers of the course of tuberculosis in the future can be used to predict the severity of dysfunction of various organs and tissues in patients with tuberculosis and in particular in patients who receive anti-tuberculosis treatment.

Objective – to investigate the relationship between biochemical markers, namely Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6, and clinical and laboratory indicators of the severity of the tuberculosis process.

Materials and methods. 100 patients diagnosed with pulmonary tuberculosis were included in the study. After receiving 60 doses of anti-tuberculosis treatment, the patients were retrospectively divided into 2 groups. Group 1 (n = 77) consisted of patients in whom sputum conversion was observed after 60 doses of treatment, determined by sputum microscopy. Group 2 (n = 23) comprised patients in whom bacterial secretion was maintained after 60 doses of treatment, as detected by microscopy. In addition to the routine studies provided for the monitoring of patients with tuberculosis by the current orders of the Ministry of Health of Ukraine, the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6 (IL-6) in the fasting blood were additionally measured by ELISA at the beginning of treatment and after 60 days. Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0 software environment.

Results. A comparison of the investigated parameters between groups at the beginning of treatment showed significantly higher values of Human-beta-defensin-1 (Group 1 – (18.97 ± 2.42) pg/ml, Group 2 – (55.02 ± 15.69) pg/ml), ferritin (Group 1 – (94.86 ± 6.02) ng/ml, Group 2 – (141.61 ± 24.66) ng/ml) and IL-6 (Group 1 – (80.33 ± 5.03) pg/ml, Group 2 – (110.13 ± 10.35) pg/ml) in patients with positive sputum microscopy after 60 doses of treatment, $p < 0.05$. All studied markers demonstrated a reliable positive relationship with the massiveness of bacterial excretion, a conditional indicator of the severity of clinical symptoms and signs, ESR and urea level, as well as reliable negative correlations with creatinine level. In addition, patients with a lower body mass index were found to have higher levels of Human-beta-defensin-1 and ferritin. Higher levels of Human-beta-defensin-1 and ferritin are associated with lower hemoglobin levels (Human-beta-defensin-1 was also negatively correlated with erythrocyte count). An increase in the leukocytes level is accompanied by a significant increase in the level of Human-beta-defensin-1 and IL-6. Additionally, a significant negative correlation was found between the level of glucose and ferritin, as well as between the level of bilirubin and ferritin and IL-6.

Conclusions. The determined significantly higher levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6 in patients in whom sputum microscopy was positive after 60 doses of treatment allow considering the investigated biochemical parameters as markers of the ineffectiveness of anti-tuberculosis therapy. The identified positive relationships with the severity of clinical symptoms indicate the possibility of using the studied parameters as markers of the severity of the tuberculosis course. The possibility of using Human-beta-defensin-1 and ferritin as markers of anemia was also found. Correlations with parameters of blood biochemistry allow us to talk about increased levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6 against the background of kidney damage.

Keywords

Tuberculosis, Human-beta-defensin-1, ferritin, interleukin-6, prognostic markers.

Tuberculosis is a serious chronic infectious disease that leads not only to the destruction of pulmonary tissue, but also to the damage of other organs and systems and violation of their functioning. Later this becomes the cause of invalidation of patients, decrease of life quality, adherence to anti-tuberculosis treatment and treatment effectiveness.

One of the most common disorders in tuberculosis patients is anemia. Release of interleukin-6 (IL-6) in tuberculosis patients' stimulates the synthesis of hepcidin, which is a negative regulator of iron processing and absorption, including due to its binding to ferritin. As a result, the availability of iron for erythropoiesis decreases, which is manifested by an increase in the level of ferritin and a decrease in the level of iron [5].

As for the leukocyte branch of hematopoiesis, patients with tuberculosis may have various disorders: leukopenia, neutropenia, lymphocytopenia, monocytopenia, leukocytosis, neutrophilia, lymphocytosis, monocytosis, and pancytopenia (in patients with miliary tuberculosis) [6].

Also, tuberculosis is associated with thrombocytosis, which in turn is associated with an increase in the level of IL-6, which is responsible for the state of hypercoagulation. The degree of thrombocytosis correlates with common markers of inflammation, such as C-reactive protein and ESR [13].

Anti-tuberculosis treatment also has a significant impact on the patients state. Metabolism of *Isoniazid* by the liver due to N-acetyltransferase-2 and microsomal cytochrome P4502E1 enzyme, potentiation of hepatotoxicity of other drugs by rifampicin due to the hepatocellular pattern of DILI, inhibition of CYP45058 by pyrazinamide and a number of other adverse reactions of antituberculosis drugs lead to hepatotoxicity and corresponding changes in biochemical blood analysis [8, 12, 15].

Some anti-tuberculosis drugs, such as *Rifampicin*, have a nephrotoxic effect, in particular, due to a type II or III hypersensitivity reaction with antibodies against *Rifampicin* form immune complexes that are deposited in the renal vessels, glomerular endothelium, and interstitium [11]. This leads to the narrowing of blood vessels and tubular ischemia, acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis [3].

So, the question arises: is there a relationship between clinical and laboratory parameters, such as general patient's, parameters of complete blood count and blood biochemistry, and markers of the tuberculosis course, in particular, ferritin, Human-beta-defensin-1 and IL-6 which were studied in our work? Establishing such relationships in the future can be used to predict the severity of dysfunction of various organs and tissues in patients with tuberculosis, and in particular in patients receiving anti-tuberculosis treatment.

Objective — to investigate the relationship between biochemical markers, namely Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6, and clinical and laboratory parameters of the severity of the tuberculosis process.

Materials and methods

100 patients with pulmonary tuberculosis were included in the study. After receiving 60 doses of anti-tuberculosis treatment, the patients were retrospectively divided into 2 groups: Group 1 (n = 77) comprised patients in whom sputum conversion was observed (determined by sputum microscopy) after 60 doses of treatment, while Group 2 (n = 23) comprised patients without sputum conversion (determined by microscopy) after the same duration of treatment.

In addition to the routine studies provided for the monitoring of tuberculosis patients by the current orders of the Ministry of Health of Ukraine, the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and IL-6 in fasting blood by the ELISA method were determined at the beginning of treatment and after 60 days. For the numerical expression of clinical symptoms and signs, a conditional score was used, in which each of the main symptoms of tuberculosis (cough, shortness of breath, chest pain, weight loss, weakness) was evaluated as 1 point.

Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0 software environment using descriptive statistics (mean, standard error, median) and non-parametric statistics (Spearman's correlation coefficient, Mann–Whitney coefficient); the obtained results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

A comparison of the investigated indicators between the groups at the beginning of treatment (Fig. 1) showed a significantly higher level of Human-beta-defensin-1 (Group 1 – (18.97 ± 2.42) pg/ml (median – 6.81 pg/ml), Group 2 – (55.02 ± 15.69) pg/ml (median – 57.85 pg/ml)), ferritin (Group 1 – (94.86 ± 6.02) ng/ml (median – 78.41 ng/ml), Group 2 – (141.61 ± 24.66) ng/ml (median – 135.81 ng/ml)) and IL-6 (Group 1 – (80.33 ± 5.03) pg/ml (median – 67.93 pg/ml), Group 2 – (110.13 ± 10.35) pg/ml (median – 105.83 pg/ml)) in patients with positive sputum microscopy after 60 doses of treatment ($p < 0.05$).

A comparison of the studied parameters between the groups after 60 doses (Fig. 2) showed significantly higher levels of Human-beta-defensin-1 (Group 1 – (15.44 ± 2.24) pg/ml (median – 6.76 pg/ml), Group 2 – (71.25 ± 12.53) pg/ml (median – 54.90 pg/ml)), ferritin (Group 1 –

(60.39 ± 6.60) ng/ml (median – 33.15 ng/ml), Group 2 – (135.63 ± 21.61) ng/ml (median – 115.55 ng/ml) and IL-6 (Group 1 – (38.04 ± 2.88) pg/ml (median – 24.18 pg/ml), Group 2 – (99.87 ± 15.86) pg/ml (median – 105.80 pg/ml)) in patients with positive sputum microscopy after 60 doses of treatment ($p < 0.05$).

When studying correlations between Human-beta-defensin-1, ferritin, IL-6 and clinical and laboratory parameters of the severity of the tuberculosis

process, all studied markers demonstrated a reliable positive relationship with the massiveness of bacterial excretion, a conditional indicator of the severity of clinical symptoms, ESR and urea level, as well as reliable negative correlations with creatinine level. In addition, patients with a lower body mass index were found to have higher levels of Human-beta-defensin-1 and ferritin. Higher levels of Human-beta-defensin-1 and ferritin are associated with lower hemoglobin levels (Human-beta-defensin-1 was also

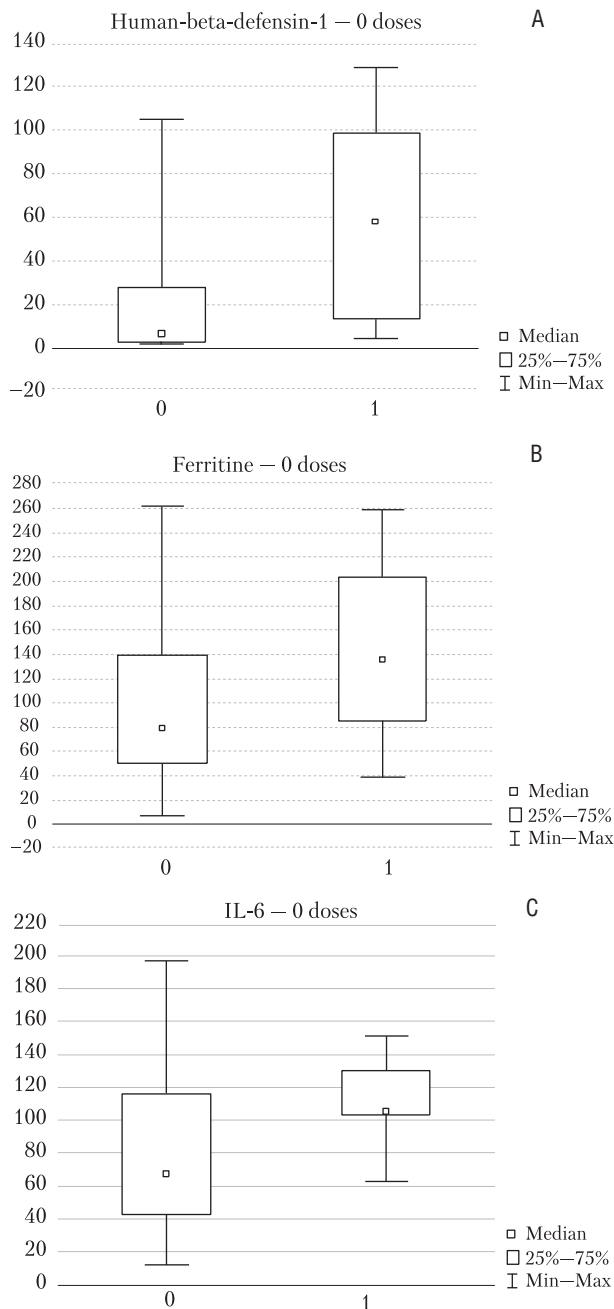


Fig. 1. Comparison of the levels of Human-beta-defensin-1 (A), ferritin (B) and IL-6 (C) at the beginning of treatment between patients in whom sputum microscopy was negative after 60 doses of treatment (0) and patients in whom sputum microscopy was positive after 60 doses treatment (1)

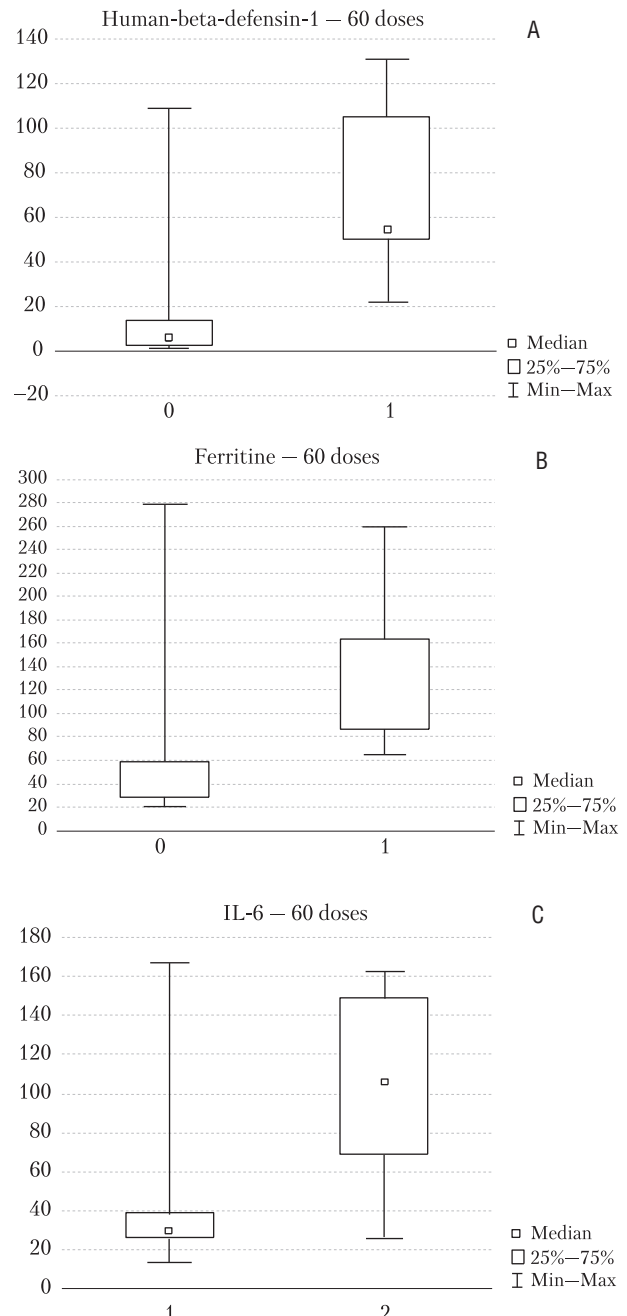


Fig. 2. Comparison of the levels of Human-beta-defensin-1 (A), ferritin (B) and IL-6 (C) after 60 doses between patients in whom sputum microscopy was negative after 60 doses of treatment (0) and patients in whom sputum microscopy was positive after 60 doses of treatment (1)

Table. Correlations between clinical and laboratory parameters of the severity of the tuberculosis process and the investigated biochemical markers

	Human-beta-defensin-1	Ferritin	IL-6
Body mass index (BMI)	-0.32	-0.26	—
Conventional indicator of severity of clinical symptoms	+0.52	+0.29	+0.26
The massiveness of bacterial excretion, determined by sputum microscopy	+0.48	+0.43	+0.44
The massiveness of bacterial excretion determined by sputum culture on Lowenstein—Jensen medium	+0.33	+0.30	—
Hemoglobin	-0.26	-0.24	—
Erythrocytes	-0.27	—	—
Leukocytes	+0.29	—	+0.35
ESR	+0.53	+0.37	+0.23
Creatinine	-0.36	-0.33	-0.28
Bilirubin	-0.40	-0.22	-0.25

Note. All the given parameters have reliable correlations ($p < 0.05$); «—» the absence of a reliable correlation ($p > 0.05$).

negatively correlated with erythrocytes level). An increase in leukocytes level is accompanied by a significant increase in the levels of Human-beta-defensin-1 and IL-6. In addition, a significant negative correlation was found between the level of glucose and ferritin, as well as between the level of bilirubin and ferritin and IL-6. The obtained data are presented in the Table.

Discussion

In previous works, we considered the possibility of using ferritin, Human-beta-defensin-1, and IL-6 as markers of the tuberculosis treatment effectiveness, but their relationship with clinical and radiological parameters of the severity of the tuberculosis process was not sufficiently studied [1, 16].

In the course of the study, significantly higher levels of Human-beta-defensin-1, ferritin, and IL-6 were found in patients who, after 2 months of anti-tuberculosis treatment, maintained bacterial excretion, which allows us to consider the investigated biochemical indicators as markers of the effectiveness of tuberculosis treatment.

The revealed inverse relationship between BMI, Human-beta-defensin-1 and ferritin is probably a consequence of the fact that with a massive tuberculosis lesion, which leads to exhaustion of the patient, the severity of the immune response increases, which is manifested by an increase in the studied inflammatory markers. Interestingly, no significant relationship between BMI and IL-6 was found. This can be explained by the fact that the production of IL-6 is one of the first to increase when immune cells are in contact with *M. tuberculosis*, and IL-6 remains a key inducer of the immune response regardless of the volume of the tuberculosis lesion and the general patient's state [9].

In all three investigated markers, reliable positive correlations were observed with the severity of clinical symptoms and the massiveness of bacterial excretion, which allows them to be considered as markers of the tuberculosis course severity. At the same time, the highest correlation strength was observed in Human-beta-defensin-1, which makes it the most sensitive of the studied markers.

Ferritin plays an important role in the anti-tuberculosis immune response not only by acting as a pro-inflammatory cytokine [10], but also by reducing the availability of iron to *M. tuberculosis*, as iron is an important cofactor of metabolic enzymes of mycobacteria [1]. In fact, in tuberculosis, there is a transition from available, transferrin-bound iron to accumulated iron, that is, ferritin [14]. However, reducing the availability of iron for the pathogen, ferritin also reduces its availability for the host's body, which is reflected in the negative relationship between the level of ferritin and hemoglobin that we found. In turn, iron deficiency leads to a violation of the production of antimicrobial peptides, including the family of beta-defensins, and reduces their bactericidal activity [11]. The negative correlations we found between the level of Human-beta-defensin-1 and hemoglobin and erythrocytes confirm this fact.

A positive relationship between the levels of Human-beta-defensin-1, IL-6 and leukocytes was expected, since the latter are the main producers of these cytokines [12, 13].

The revealed negative relationship between the levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and IL-6 on the one hand and the levels of bilirubin and creatinine on the other indicates a malfunction of the liver and kidneys against the background of active tuberculosis inflammation and taking anti-tuberculosis drugs.

Conclusions

The determined significantly higher levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6 in patients in whom sputum microscopy was positive after 60 doses of treatment allow considering the investigated biochemical parameters as markers of the ineffectiveness of anti-tuberculosis therapy. The identified positive relationships with the severity of

clinical symptoms indicate the possibility of using the studied parameters as markers of the severity of the tuberculosis course. The possibility of using Human-beta-defensin-1 and ferritin as markers of anemia was also found. Correlations with parameters of blood biochemistry allow us to talk about increased levels of Human-beta-defensin-1, ferritin and interleukin-6 against the background of kidney damage.

No conflict of interest.

Participation of the authors: concept and design of the study — O.S. Shevchenko, L.D. Todoriko; collection of material — I.A. Ovcharenko; processing of material — O.M. Shvets, R.S. Shevchenko; writing the text — O.O. Pohorielova; text editing — S.L. Matvyeyeva, E. Tudor.

References

1. Шевченко ОС, Матвеева СЛ, Овчаренко ІА, Швець ОМ, Погорелова ОО. Феритин як прозапальний біомаркер обміну заліза у хворих на туберкульоз (огляд літератури). 2023;1:87-92. doi: 10.30978/TB-2023-1-87.
2. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;72:1608. doi: 10.1155/2011/721608.
3. Chan WC, O'Mahoney MG, Yu DY, Yu RY. Renal failure during intermittent rifampicin therapy. *Tubercle*. 1975;14(3):191-8. doi: 10.1016/0041-3879(75)90051-3.
4. Faheem S, Maqsood S, Hasan A, Imtiaz F, Saikh F, Farooqui WA. Associations of early childhood caries with salivary beta defensin-3 and childhood anemia: a case-control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1). doi: 10.1186/s12903-021-01810-x.
5. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:538-42. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.538.
6. Gelaw Y, Getaneh Z, Melku M. Anemia as a risk factor for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):13. doi: 10.1186/s12199-020-00931-z.
7. Gupte AN, Kumar P, Araujo-Pereira M, et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavorable tuberculosis treatment outcomes: a multi-site discovery and validation study. *Eur Resp J*. 2022;59(4):2100905. doi: 10.1183/13993003.00905-2021.
8. Lacroix C, Tranvouez JL, Phan Hoang T. Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabolites in patients with hepatic cirrhotic insufficiency. *Arzneimittelforschung*. 1990;40:76-9.
9. Legrer RI, Ganz T. Defensins: endogenous antibiotic peptides from human leukocytes. *Ciba Found Symp*. 1992;171:276-90; discussion 290-3. doi: 10.1002/9780470514344.ch16.
10. Mishra S, Taparia MP, Yadav D, Koolwal S. Study of iron metabolism in pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2018;8(3):71-7.
11. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusetupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct;40(4):690-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.35675.
12. Nakajima A, Fukami T, Kobayashi Y. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 2011;82:1747-56. doi: 10.1016/j.bcp.2011.08.003.
13. Renshaw AA, Gould EW. Thrombocytosis is associated with Mycobacterium tuberculosis infection and positive acid-fast stains in granulomas. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(5):584-86. doi: 10.1309/AJCPM1CKASVBMBP.
14. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009;49(3):887-900. doi: 10.1002/hep.22716.
15. Scales MD, Timbrell JA. Studies on hydrazine hepatotoxicity. 1. Pathological findings. *J Toxicol Environ Health*. 1982;10:941-53. doi: 10.1080/15287398209530308.
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(53):43-50. doi: 10.30978/TB-2023-2-7.

О.С. Шевченко¹, Л.Д. Тодоріко², Р.С. Шевченко¹, С.Л. Матвеева¹,

Є. Тудор³, І.А. Овчаренко¹, О.М. Швець¹, О.О. Погорелова¹

¹ Харківський національний медичний університет, Харків

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Інститут фтизіопневмології імені Кирила Драганюка, Кишинів, Молдова

β-дефензин-1, феритин, інтерлейкін-6 та їхній зв'язок із клінічними та лабораторними показниками тяжкості туберкульозного процесу

Установлення зв'язків між клініко-лабораторними параметрами (загальний стан пацієнта, показники клінічного і біохімічного аналізів крові) та маркерами перебігу туберкульозу в перспективі може бути використане для прогнозування тяжкості порушення функціонування різних органів і тканин у хворих на туберкульоз, зокрема в пацієнтів, які отримують протитуберкульозне лікування.

Мета роботи — дослідити зв'язки між біохімічними маркерами (β-дефензин-1, феритин, інтерлейкін-6 (ІЛ-6)) і клінічними та лабораторними показниками тяжкості туберкульозного процесу.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 100 хворих на туберкульоз легень. Після отримання 60 доз протитуберкульозного лікування пацієнтів ретроспективно розподілили на дві групи: 77 пацієнтів, у яких зареєстрували припинення бактеріовиділення (за даними мікроскопії мокротиння), і 23 пацієнти, у яких зберігалася бактеріовиділення (за даними мікроскопії мокротиння). Крім рутинних досліджень, передбачених для моніторингу пацієнтів із туберкульозом наказами МОЗ України щодо ведення хворих на туберкульоз, вимірювали рівень β -дефензину-1, феритину та ІЛ-6 у крові натще методом імуноферментного аналізу на початку лікування та через 60 днів. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програмного середовища Statistica 8.0.

Результати та обговорення. Порівняння досліджуваних показників у групах на початку лікування виявило статистично значущо ($p < 0,05$) вищий рівень у групі 2 β -дефензину-1 ($(18,97 \pm 2,42)$ та $(55,02 \pm 15,69)$ пг/мл), феритину ($(94,86 \pm 6,02)$ і $(141,61 \pm 24,66)$ нг/мл) та ІЛ-6 ($(80,33 \pm 5,03)$ і $(110,13 \pm 10,35)$ пг/мл). Усі досліджувані маркери мали статистично значущий прямо пропорційний зв'язок з масивністю бактеріовиділення, умовним показником виразності клінічних симптомів, ШОЕ та рівнем сечовини, а також статистично значущий обернено пропорційний зв'язок із рівнем креатиніну. У пацієнтів з меншим індексом маси тіла зареєстровано вищі показники β -дефензину-1 і феритину. Більша концентрація β -дефензину-1 та феритину пов'язана з нижчим рівнем гемоглобіну (для β -дефензину-1 також встановлено обернено пропорційний зв'язок із кількістю еритроцитів). Збільшення кількості лейкоцитів супроводжувалося статистично значущим підвищенням рівня β -дефензину-1 та ІЛ-6. Встановлено статистично значущий обернено пропорційний зв'язок між вмістом глюкози та феритину, а також між рівнем білірубину і феритину та ІЛ-6.

Висновки. Статистично значущо вищі рівні β -дефензину-1, феритину та ІЛ-6 у пацієнтів, у яких через 60 доз лікування зберігалася бактеріовиділення, дають підставу розглядати досліджувані біохімічні показники як маркери неефективності протитуберкульозної терапії. Встановлені прямо пропорційні зв'язки з тяжкістю клінічної симптоматики свідчать про можливість застосування досліджуваних параметрів як маркерів тяжкості перебігу туберкульозу. Виявлено можливість використання β -дефензину-1 та феритину як маркерів анемії. Наявність кореляції з показниками біохімічного аналізу крові свідчить про підвищення рівня β -дефензину-1, феритину та ІЛ-6 на тлі ураження нирок.

Ключові слова: туберкульоз, β -дефензин-1, феритин, інтерлейкін-6, прогностичні маркери.

Контактна інформація / Corresponding author

Погорелова Ольга Олександрівна, д. філ., асист. кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії
<https://orcid.org/0000-0003-4819-9373>
61062, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: oo.pohorielova@knu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 28.11.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shevchenko OS, Todoriko LD, Shevchenko RS, Matvyeyeva SL, Tudor E, Ovcharenko IA, Shvets OM, Pohorielova OO. Human-Beta-Defensin-1, Ferritin, Interleukin-6 and their Relationship with Clinical and Laboratory Parameters of the Severity of the Tuberculosis Process. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:15-20. doi: 10.30978/TB2024-1-15.
- Shevchenko OS, Todoriko LD, Shevchenko RS, Matvyeyeva SL, Tudor E, Ovcharenko IA, Shvets OM, Pohorielova OO. Human-Beta-Defensin-1, Ferritin, Interleukin-6 and their Relationship with Clinical and Laboratory Parameters of the Severity of the Tuberculosis Process. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:15-20. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-15>.



О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів

Мета роботи — визначити в госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-2019 (COVID-19) вміст інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та його зв'язок із демографічними та клініко-лабораторними показниками в гостру фазу хвороби.

Матеріали та методи. Обстежено 77 пацієнтів із COVID-19 віком від 29 до 87 років (середній вік — $59,3 \pm 12,4$ року). Серед пацієнтів було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки. Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації. Термін від початку захворювання становив у середньому $9,2 \pm 3,5$ доби. Середній рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 у 2,5 разу перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: 10,7 (6,2; 50,5) і 4,3 (3,8; 4,7) пг/л ($p < 0,001$). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica v. 6.1.

Результати та обговорення. Установлено, що стать та вік не впливали на рівень ІЛ-10 у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Зареєстровано значне підвищення вмісту ІЛ-10 у пацієнтів із тяжким перебігом ($r_s = 0,242$; $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$; $p = 0,018$), що свідчить про прозапальну активність зазначеного цитокіну. Показник ІЛ-10 зростає за наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$; $p = 0,018$), з яких найбільш значущими є кардити ($r_s = 0,226$; $p = 0,049$), і певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням рівня фібриногену ($r_s = 0,249$; $p = 0,030$). Спостерігається тенденція до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s = 0,154$; $p = 0,183$) та вмісту аланінамінотрансферази ($r_s = 0,193$; $p = 0,094$). Відзначено тенденцію до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих із наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s = 0,169$; $p = 0,145$), задишка ($r_s = 0,195$; $p = 0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), зниження сатурації ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$), які свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображують тяжкість хвороби. Установлено прямо пропорційний зв'язок між вмістом ІЛ-10 та систолічним артеріальним тиском ($r_s = 0,245$; $p = 0,033$) переважно в осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі, а також між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s = 0,268$; $p = 0,019$), що можна використовувати як маркери для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Виявлено обернено пропорційний зв'язок із показниками сатурації крові ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$).

Висновки. Збільшення рівня ІЛ-10, яке спостерігається у пацієнтів із COVID-19 у гостру фазу захворювання, відображує тяжкість хвороби, ризик летального наслідку і може бути пов'язане з низкою супутньої патології, клінічних станів і змінами загальних лабораторних показників. Це обґрунтовує потребу в подальшому вивченні ІЛ-10 як одного з маркерів прогнозування перебігу COVID-19.

Ключові слова

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), інтерлейкін-10, чинники ризику, клініко-лабораторні характеристики, коморбідність.

Відомо, що несприятливі наслідки коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) пов'язують із наявністю «цитокінового шторму», спричиненого вірусом SARS-CoV-2. Розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому закономірно вважають результатом продукції прозапальних цитокінів і масивного пошкодження тканин, що призводить до поліорганної недостатності та смерті [23]. Вважають, що вплив на дію цитокінів під час лікування пацієнтів із COVID-19 може підвищити виживаність хворих [19].

Унікальною особливістю «цитокінового шторму» при COVID-19 є підвищення рівня інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), який належить до протизапальних цитокінів. У низці досліджень доведено, що ІЛ-10 може пригнічувати інфекції, що викликані вірусами простого герпесу, імунодефіциту людини, гепатиту С, також риносинцитіальну інфекцію, японського енцефаліту, грипу, коров'ячої віспи, гарячки денге та COVID-19 [6, 12]. Цитокін ІЛ-10 вважають ключовим регулятором запальних реакцій організму під час інфікування паразитарними, бактеріальними та грибовими збудниками [5].

ІЛ-10 є центральним інгібітором запалення, який контролює та пригнічує експресію прозапальних цитокінів на стадії реконвалесценції інфекцій, зменшуючи їхню пошкоджувальну дію. Протизапальний ефект цього цитокіну описано також при багатьох соматичних захворюваннях і патологічних станах. Так, завдяки протизапальній дії ІЛ-10 під час важкого інфекційного ураження нирок підтримує гомеостаз шляхом пригнічення надмірної запальної реакції, регулювання імунної супресії, затримки фіброзу і сприяє відновленню тканин [22]. Він відіграє провідну роль у зменшенні пошкоджувального ефекту ниркової ішемії через інгібування таких медіаторів запалення, як фактор некрозу пухлин- α та ІЛ-6 [21].

Дослідження клініко-патогенетичної ролі ІЛ-10 при атеросклерозі свідчать про те, що він виконує захисну функцію, обмежуючи місцеву запальну реакцію, яка спричиняє прогресування та нестабільність атеросклеротичної бляшки [18].

ІЛ-10 також бере участь у регуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, безпосередньо пов'язаних із судинною функцією. Сучасні дослідження демонструють, що терапевтичні стратегії, які сприяють індукції ІЛ-10, інгібують гіпертрофічну, гіперпластичну, апоптичну та гіпертензивну дію [7].

Підвищений рівень ІЛ-10 корелює з агресивним перебігом хронічного лімфолейкозу та інших онкогематологічних захворювань, а хворі на хронічний лімфолейкоз із високим рівнем ІЛ-10 у плазмі крові мають гірший показник

3-річної виживаності, ніж пацієнти з низьким рівнем цього цитокіну [9].

Дані досліджень свідчать, що ранні зміни ІЛ-10 у сироватці крові асоціюються з несприятливим прогнозом при гострій печінковій недостатності та декомпенсованому цирозі печінки [2].

Хоча встановлено наявність зв'язку між ІЛ-10 і сприйнятливістю до захворювання, бракує відомостей про клітинні джерела ІЛ-10, які опосередковують фенотипи захворювання. Це спричинено тим, що ІЛ-10 регулюється різними рецепторними системами та експресується широким спектром клітин. У випадку інфекційних захворювань протизапальні властивості ІЛ-10 створюють певний парадокс. З одного боку, ініціація запальних реакцій необхідна для ефективної відповіді проти шкідливих патогенів, але якщо їх не контролювати, це може призвести до запальних розладів, аутоімунітету та навіть деяких видів раку, з іншого — експресія ІЛ-10 може спричинити виживання патогенів і розвиток стійкої інфекції, як під час інфекції *Leishmania* [3, 17].

Участь ІЛ-10 у контролі противірусного імунітету має важливе значення для досліджень патогенезу COVID-19, оскільки він урівноважує прозапальні сигнали, індуковані вірусними молекулярними структурами, асоційованими з патогенами [15].

У низці робіт виявлено різке підвищення рівня ІЛ-10 у тяжких/критичних хворих на COVID-19 [11]. Так, сироватковий рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії є вищим порівняно з пацієнтами інших відділень [14]. Концентрації ІЛ-10 сильно корелюють із вмістом ІЛ-6 та інших запальних маркерів (С-реактивний білок (С-РБ)) [10], але кореляція між рівнями ІЛ-10 і С-РБ не зрозуміла [4].

Недавній метааналіз виявив, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які дають змогу прогнозувати тяжкість захворювання [4].

Крім того, концентрація ІЛ-10 підвищується раніше, ніж рівень ІЛ-6, у пацієнтів із COVID-19. Клінічне значення великої кількості ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 — протизапальний або імунний інгібіторний механізм (біомаркер), що стимулюється швидким накопиченням прозапальних цитокінів як ланка зворотного зв'язку [8, 24]. Проте деякі клінічні докази свідчать про те, що раннє та різке підвищення рівня ІЛ-10 при зараженні вірусом SARS-CoV-2 відіграє негативну роль у тяжкості перебігу COVID-19 [14].

Плейотропний ІЛ-10, який часто позначають як імуносупресивний або протизапальний цитокін, може бути також імуноактивувальним і прозапальним цитокіном за деяких аутоімунних

і онкологічних захворювань [13, 16]. У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з хронічно активною хворобою Крона, які отримували рекомбінантний людський ІЛ-10, продемонстрували збільшене утворення в сироватці крові прозапального неоптерину, а також *ex vivo* індукованого фітогемаглютиніном вироблення інтерферону- γ клітинами цільної крові, що свідчить про те, що ІЛ-10 сприяє синтезу запальних цитокінів у людини [20].

Можливий вплив ІЛ-10 на перебіг і прогноз хвороби став підставою для дослідження вмісту цього цитокіну в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Мета роботи — визначити в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 вміст інтерлейкіну-10 та його зв'язок із демографічними та клініко-лабораторними показниками в гостру фазу хвороби.

Матеріали та методи

Обстежено 77 пацієнтів із COVID-19 віком від 29 до 87 років (середній вік — $(59,3 \pm 12,4)$ року). Серед пацієнтів було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки. Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації. Термін від початку захворювання становив у середньому $(9,2 \pm 3,5)$ доби. Також обстежено 17 відносно здорових донорів віком від 24 до 78 років (середній вік — $(55,9 \pm 17,3)$ року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були порівняними за віком та співвідношенням статей ($p > 0,05$ за критерієм Стьюдента та χ^2 Пірсона).

Діагноз COVID-19 верифікували методом полімеразної ланцюгової реакції з виявленням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному та орофарингеальному слизу. Тяжкість перебігу захворювання оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Визначення рівня ІЛ-10 проводили в сертифікованій лабораторії «Лікувально-діагностичний центр медичної академії» (м. Дніпро, Україна) за допомогою серологічної реакції на апараті «Фотометр для мікропланшетів НіРо-96», з використанням набору реактиву Human IL-10 (Interleukin-10) ELISA Fine Test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Ухань, КНР).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statistica v. 6.1 (StatSoft, США, серійний номер AGAR909E415822FA). З урахуванням відповідності закону розподілу кількісних ознак (оцінку проводили за критерієм Шапіро—Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики та методи порівняння: для нормального розподілу — середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента (t) для незв'язаних

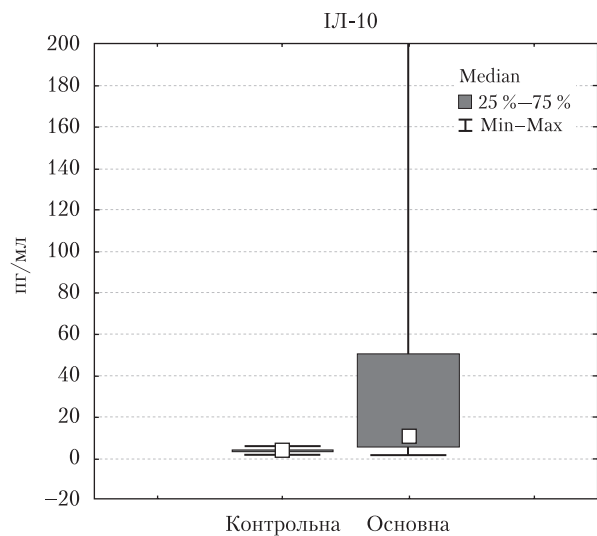


Рисунок. Середній рівень ІЛ-10 у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та відносно здорових осіб

вбірок з урахуванням гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера), в інших випадках — медіану (Me), міжквартильний розмах (IQR — 25; 75 перцентилів), критерій Манна—Уїтні та Левена. Для порівняння відносних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона. Взаємозв'язок між чинниками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r_s) [1]. За критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймали 5 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Установлено, що рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 варіював від 2,1 до 889,7 пг/мл ($p < 0,01$ за критерієм Левена) і в середньому в 2,5 разу перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: 10,68 (6,16; 50,45) і 4,28 (3,84; 4,68) пг/мл ($p < 0,001$ за критерієм Манна—Уїтні) (рисунок).

Стать і вік не впливали на рівень ІЛ-10 у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 (табл. 1). Зареєстровано значне підвищення вмісту цього показника в пацієнтів із тяжким перебігом ($r_s = 0,242$; $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$; $p = 0,018$), що свідчить про прозапальну активність цитокіну.

Показник ІЛ-10 зростав за наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$; $p = 0,018$), з яких найбільш значущими були кардити ($r_s = 0,226$; $p = 0,049$), і певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням фібриногену ($r_s = 0,249$; $p = 0,030$). Зафіксовано тенденцію до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s = 0,154$; $p = 0,183$), підвищеному рівні аланінамінотрансферази ($r_s = 0,193$; $p = 0,094$). З огляду на значну варіабельність

Таблиця 1. Середні рівні ІЛ-10 та його асоціації з демографічними, клініко-анамнестичними та лабораторними характеристиками, n = 77 (Me (25 %; 75 %))

Показник	Кількість спостережень, n (%)	Рівень ІЛ-10 у сироватці крові, пг/л	Коефіцієнт кореляції Спірмена	Значущість коефіцієнта кореляції (p)	
<i>Демографічні характеристики</i>					
Стать	Жіноча	34 (44,2)	9,86 (5,82; 73,78)	0,013	0,913
	Чоловіча	43 (55,8)	12,74 (6,26; 26,78)		
Вік, роки	Разом	77 (100,0)	10,68 (6,16; 50,45)	0,038	0,746
	< 60	36 (46,7)	10,08 (6,04; 23,68)	-0,103	0,375
	60–69	25 (32,5)	11,30 (5,25; 84,67)	0,008	0,947
	70–79	12 (15,6)	16,73 (7,60; 23,83)	0,099	0,396
	> 80	4 (5,2)	65,87 (5,95; 216,80)	0,054	0,645
<i>Клінічні характеристики</i>					
Тяжкий перебіг	25 (32,5)	14,88 (8,37; 119,84)	0,242	0,035*	
Летальний наслідок	5 (6,5)	119,84 (26,78; 122,41)	0,270	0,018*	
Супутні захворювання	58 (75,3)	14,88 (7,12; 65,71)	0,271	0,018*	
Гіпертонічна хвороба	38 (49,4)	12,74 (6,68; 65,71)	0,047	0,684	
Ішемічна хвороба серця	20 (26,0)	14,88 (6,06; 56,01)	0,020	0,863	
Інші хвороби серця (зокрема кардити)	5 (6,5)	44,90 (26,78; 80,78)	0,226	0,049*	
Ожиріння (всі ступені)	19 (24,7)	13,79 (8,48; 26,78)	0,135	0,245	
Ожиріння II–III ступеня	8 (10,4)	18,32 (8,50; 301,68)	0,129	0,267	
Цукровий діабет	16 (20,8)	19,53 (11,30; 62,96)	0,154	0,183	
Захворювання нирок (подагра, хронічний пієлонефрит, нефролітіаз)	4 (5,2)	19,45 (10,91; 455,24)	0,062	0,596	
Злоякісні пухлини	4 (5,2)	39,48 (14,89; 89,21)	0,126	0,277	
Автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, автоімунний тиреоїдит, склеродермія, ревматоїдний артрит, гіпотиреоз, гранулематоз Вегенера)	5 (6,5)	16,52 (10,71; 65,71)	0,074	0,526	
Нормальна температура	17 (22,1)	6,16 (4,38; 25,67)	-0,203	0,079	
Субфебрильна температура	43 (55,8)	16,52 (5,82; 80,78)	0,163	0,160	
Гарячка (t > 38 °C)	17 (22,1)	11,83 (7,34; 18,17)	0,005	0,966	
Кашель	75 (97,4)	11,27 (6,26; 56,01)	0,169	0,145	
Задишка	42 (54,5)	15,70 (6,68; 73,88)	0,195	0,091	
Ознаки двобічної пневмонії	68 (88,3)	10,71 (6,26; 56,01)	0,092	0,430	
<i>Лабораторні характеристики</i>					
Лейкоцитоз	10 (13,0)	21,65 (10,71; 44,90)	0,131	0,258	
Лейкопенія	16 (20,8)	8,37 (4,77; 18,58)	-0,144	0,215	
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	10 (13,0)	26,78 (13,61; 44,90)	0,101	0,385	
Лімфоцитоз	6 (7,8)	5,43 (3,67; 417,54)	-0,111	0,339	
Лімфопенія	35 (45,5)	8,63 (6,06; 26,78)	-0,127	0,274	
Моноцитоз	3 (3,9)	5,50 (3,67; 10,71)	-0,174	0,133	
Еозинофілія	3 (3,9)	6,33 (6,06; 14,88)	-0,097	0,404	
Тромбоцитоз	41 (53,2)	8,73 (5,62; 28,82)	-0,111	0,342	
Тромбоцитопенія	3 (3,9)	9,95 (7,12; 122,41)	0,039	0,741	
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	4 (5,2)	59,34 (31,61; 73,83)	0,193	0,094	
Підвищення вмісту креатиніну	10 (13,0)	11,47 (5,82; 26,78)	-0,016	0,891	
Гіперглікемія	25 (32,5)	8,71 (5,82; 65,71)	0,039	0,738	
Підвищення рівня фібриногену	58 (75,3)	13,79 (6,68; 73,78)	0,249	0,030*	
Підвищення вмісту С-РБ (> 50 мг/л)	1 (1,3)	6,59	-0,082	0,484	

Примітка. * p < 0,05.

показника ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19, виявлені тенденції при більшій кількості учасників можуть бути підтвержені.

Зафіксовано тенденцію до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих з наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s = 0,169$; $p = 0,145$), задишка

Таблиця 2. Асоціації ІЛ-10 з показниками гемодинаміки, термодинаміки, газового обміну та лабораторного дослідження крові

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	Значимість коефіцієнта кореляції, р
Температура тіла	0,168	0,146
Артеріальний тиск систолічний	0,245	0,033*
Частота дихальних рухів	0,189	0,102
Сатурація (без інгаляції O ₂)	-0,268	0,019*
Еритроцити	-0,093	0,422
Гемоглобін	-0,043	0,711
Лейкоцити	0,211	0,067
Тромбоцити	-0,167	0,149
ШОЕ	0,145	0,212
Паличкоядерні нейтрофіли	0,175	0,130
Сечовина	0,201	0,081
Азот сечовини	0,197	0,088
Залишковий азот	0,179	0,122
Креатинін	-0,027	0,815
Фібриноген	0,268	0,019*
С-РБ	0,192	0,097
ІЛ-6	0,308	0,008*

Примітка. * р < 0,05.

($r_s = 0,195$; $p = 0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), а також зниження сатурації ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$), що свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображують тяжкість хвороби (табл. 1 та 2).

Установлено прямо пропорційний зв'язок із систолічним артеріальним тиском ($r_s = 0,245$; $p = 0,033$) (див. табл. 2), причому переважно в осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі.

Також виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s = 0,268$;

$p = 0,019$) у сироватці крові пацієнтів із COVID-19, що можна використовувати як маркери для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Установлено обернено пропорційний зв'язок із показниками сатурації крові ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$).

Як видно з табл. 2, вміст сироваткового ІЛ-10 мав тенденцію до підвищення при зростанні температури тіла ($r_s = 0,168$; $p = 0,146$), частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), збільшенні кількості С-РБ ($r_s = 0,192$; $p = 0,097$), лейкоцитів ($r_s = 0,211$; $p = 0,067$), паличкоядерних нейтрофілів ($r_s = 0,175$; $p = 0,130$), показників ниркового комплексу: сечовини ($r_s = 0,201$; $p = 0,081$), азоту сечовини ($r_s = 0,197$; $p = 0,088$), залишкового азоту ($r_s = 0,179$; $p = 0,122$), що узгоджується з результатами досліджень про роль ІЛ-10 у патології нирок.

Установлений зв'язок між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r_s = 0,308$; $p = 0,008$) свідчить про однаковий напрям дії цих цитокінів у гостру фазу COVID-19 та підтверджує дані літератури, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які дають змогу передбачати тяжкість захворювання [18].

Висновки

Рівень ІЛ-10 на початку COVID-19 підвищується відповідно до збільшення вмісту ІЛ-6, що свідчить про його можливу прозапальну дію в патогенезі гострої фази захворювання. Збільшення концентрації ІЛ-10 відображує тяжкість хвороби, ризик летального наслідку і може бути пов'язане з низкою супутньої патології, клінічних станів та змінами загальних лабораторних показників. Це обґрунтовує потребу в подальшому вивченні ІЛ-10 як одного з маркерів прогнозування перебігу COVID-19.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – К.Ю. Литвин; збір та обробка матеріалу – О.О. Білоконь; статистична обробка та аналіз отриманих даних – К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь; редагування тексту – К.Ю. Литвин.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е видання. К.: МІЦ «Медінформ»; 2018. 579 с.
2. Berry PA, Antoniadis CG, Hussain MJ, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010 May; 30(5):733-40. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x.
3. Blackburn SD, Wherry EJ. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends Microbiol.* 2007 Apr; 15(4):143-6. doi: 10.1016/j.tim.2007.02.006.
4. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2020;43: E005-E005.
5. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008 May 1; 180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
6. Cush SS, Reynoso GV, Kamenyeva O, Bennink JR et al. Locally Produced IL-10 Limits Cutaneous Vaccinia Virus Spread. *PLoS Pathog.* 2016 Mar 18; 12(3):e1005493. doi: 10.1371/journal.ppat.1005493.
7. de Freitas RA, Lima VV, Bomfim GF, Giachini FRC. Interleukin-10 in the Vasculature: Pathophysiological Implications. *Curr Vasc Pharmacol.* 2022;20(3):230-243. doi: 10.2174/1570161120666211227143459.
8. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 May 1; 11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
9. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: corre-

- lation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):256-63. doi: 10.1182/blood.v97.1.256.
10. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
 11. Han H, Ma Q, Li C, Liu, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
 12. Jiang L, Yao S, Huang S, Wright J, Braciale TJ, Sun J. Type I IFN signaling facilitates the development of IL-10-producing effector CD8⁺ T cells during murine influenza virus infection. *Eur J Immunol*. 2016 Dec;46(12):2778-2788. doi: 10.1002/eji.201646548.
 13. Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der Poll T. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J Immunol*. 2000 Sep 1;165(5):2783-9. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2783.
 14. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021 Jan;42(1):3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
 15. Naghashpour M, Ghiassian H, Mobarak S, et al. Profiling serum levels of glutathione reductase and interleukin-10 in positive and negative-PCR COVID-19 outpatients: A comparative study from southwestern Iran. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1457-1464. doi: 10.1002/jmv.27464.
 16. Naing A, Papadopoulos KP, Autio KA, et al. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 10;34(29):3562-3569. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1106.
 17. Nylén S, Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol*. 2007 Sep;28(9):378-84. doi: 10.1016/j.it.2007.07.004.
 18. Pérez Fernández R, Kaski JC. [Interleukin-10 and coronary disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jul;55(7):738-50. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76693-1. Spanish.
 19. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
 20. Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, Kaser, et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. *Gut*. 2002 Feb;50(2):191-5. doi: 10.1136/gut.50.2.191.
 21. Wan X, Huang WJ, Chen W, et al. IL-10 deficiency increases renal ischemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2014; 128(1-2):37-45. doi: 10.1159/000366130.
 22. Wei W, Zhao Y, Zhang Y, Jin H, Shou S. The role of IL-10 in kidney disease. *Int Immunopharmacol*. 2022 Jul;108:108917. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108917.
 23. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 24. Zhao Y, Qin L, Zhang P, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020 Jul 9;5(13):e139834. doi: 10.1172/jci.insight.139834.

O.O. Bilokon, K.Yu. Lytvyn

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients

Objective – to determine the content of interleukin-10 in hospitalised patients with COVID-19 and its relationship with demographic and clinical and laboratory parameters in the acute phase of the disease.

Materials and methods. 77 patients with coronavirus disease-19 aged from 29 to 87 years (average age – 59.3 ± 12.4) years) were studied, among whom there were men – 43 (55.8 %), women – 34 (44.2 %). The examination was carried out the next day after hospitalization. On average, the period from the onset of the disease was (9.2 ± 3.5) days. It was established that the average level of IL-10 among patients with COVID-19 was 2.5 times higher than the similar indicator in relatively healthy individuals: Me – 10.7 (6.2; 50.5) pg/l against 4.3 (3.8; 4.7) ($p < 0.001$). Statistical processing of the research results was carried out using the Statistica v.6.1 application program package.

Results and discussion. It was established that gender and age did not affect the level of IL-10 in the blood serum of hospitalized patients with COVID-19. A significant increase in the content of the specified cytokine was determined in patients with a severe course ($r_s = 0.242$, $p = 0.035$) and a fatal outcome of the disease ($r_s = 0.270$, $p = 0.018$), which indicates the pro-inflammatory activity of the specified cytokine. The IL-10 indicator increases in the presence of concomitant diseases in the anamnesis ($r_s = 0.271$, $p = 0.018$), among which the most significant is carditis ($r_s = 0.226$, $p = 0.049$), and certain conditions, in particular coagulopathy, accompanied by an increase in fibrinogen ($r_s = 0.249$, $p = 0.030$). There is a tendency to increase the level of IL-10 in diabetes ($r_s = 0.154$, $p = 0.183$), hyperALAT-emia ($r_s = 0.193$, $p = 0.094$). Among the clinical characteristics, there is a tendency to increase the level of IL-10 in patients with the presence of such respiratory symptoms as cough ($r_s = 0.169$, $p = 0.145$), shortness of breath ($r_s = 0.195$, $p = 0.091$), increased frequency of respiratory movements ($r_s = 0.189$,

$p = 0.102$), as well as a decrease in saturation ($r_s = -0.268$, $p = 0.019$), which indicate the development of respiratory failure and reflect the severity of the disease. A direct correlation with the quantitative indicator of blood pressure was determined ($r_s = 0.245$, $p = 0.033$), especially in people who had no history of hypertension. A direct relationship between the levels of IL-10 and fibrinogen ($r_s = 0.268$, $p = 0.019$) was revealed, which may have a marker value for early determination of the risk of developing thrombotic complications. An inverse relationship was found with blood saturation indicators ($r_s = -0.268$, $p = 0.019$).

Conclusions. In patients, the level of IL-10 at the beginning of coronavirus disease-19 increases in accordance with the increase in the level of IL-6, which indicates its possible pro-inflammatory effect in the pathogenesis of the acute phase of the disease. The increase in the level of IL-10, which is observed in patients with COVID-19 in the acute phase of the disease, reflects the severity of the disease, the risk of a fatal outcome and may also be associated with a number of concomitant pathologies, clinical conditions and changes in general laboratory parameters, which requires further investigation study of this cytokine as one of the markers for predicting the course of the coronavirus disease.

Keywords: coronavirus disease-19 (COVID-19), interleukin-10, risk factors, clinical and laboratory characteristics, comorbidity.

Контактна інформація / Corresponding author

Литвин Катерина Юріївна, д. мед. н., проф.
<https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9
E-mail: k-lytvyn@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 21.12.2023.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 22.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-27. doi: 10.30978/TB2024-1-21.
- Bilokon OO, Lytvyn KYu. [Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:21-27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>. Ukrainian.



І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

Можливості повторного застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування

Мета роботи — вивчити ефективність та безпечність повторних курсів застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 42 пацієнтів з ХОЗЛ, які мали від 2 до 4 клінічних загострень протягом попереднього року і були рандомізовані на 2 групи. Тяжкість перебігу, частоту загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показників зовнішнього дихання проводили відповідно до рекомендацій GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлуориметра Beckman Coulter. Пацієнти 1-ї групи (22 хворих) отримували препарати тіотропію і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ. 20 осіб 2-ї групи на початку спостереження додатково отримали «Імунсил D3» («Нутрімед», Україна) по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 міс. 16 пацієнтам з 2-ї групи через 1 рік повторно застосували β-глюкани по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 міс — вони увійшли до 3-ї групи.

Результати та обговорення. Призначення препарату β-глюканів забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ($CD14^+$, $p < 0,05$), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$). Повторне застосування препарату β-глюканів протягом 1 міс дало більш виражений ефект, ніж навіть у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$).

Відповідно до опитувальника САТ (COPD Assessment test), у 1-й (контрольній) групі спостерігалася також тенденція до потягання — погіршення показника тяжкості у 5 пацієнтів. У той же час у хворих, лікованих β-глюканами, індекс САТ погіршився лише в 1 хворого. У випадку повторного застосування імуностимулятора через 1 рік (3-я група) індекс САТ не погіршився у жодного з пацієнтів.

Найважливішим результатом застосування імуностимулюючої терапії стало зменшення частоти загострень з $2,6 \pm 0,5$ протягом попереднього року до $1,8 \pm 0,4$ після одномісячного курсу лікування β-глюканами ($p > 0,05$). Повторне використання імуностимулятора сприяло вже достовірному скороченню кількості загострень — до $(1,2 \pm 0,2)$ разу протягом року ($p < 0,05$).

Необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих, пролікованих β-глюканами, зменшилася з $2,3 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) курсу антибіотикотерапії за рік. При повторному призначенні через 1 рік потреба у застосуванні антибіотиків зменшилася до $0,8 \pm 0,2$ курсу на рік.

Висновки. Призначення β-глюканів забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу. Застосування β-глюканів протягом 1 міс супроводжувалося зменшенням числа загострень ХОЗЛ і достовірно зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів з ХОЗЛ. При цьому повторне призначення β-глюканів було клінічно та імунологічно більш ефективним.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, імунітет, лікування, β-глюкани, імуностимулятори.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — хвороба, яка найчастіше розвивається у курців з тривалим стажом куріння, здебільшого — 10—20 пачко-років. Пацієнт найчастіше звертається до лікаря за наявності кашлю і задишки, які часто супроводжуються свистячим диханням із виділенням в'язкого харкотиння. Останнє виділяється спочатку в невеликій кількості, здебільшого зранку, а при загострення його кількість різко зростає, воно часто набуває жовтого чи зеленого кольору [1, 8].

Найпершим симптомом, який переважно з'являється після 40—45 років, є кашель. У значній кількості пацієнтів починають виникати повторні затяжні епізоди респіраторних інфекцій, ефективне лікування яких потребує застосування антибактеріальних засобів. Такі епізоди як самі хворі, так і сімейні лікарі спочатку не пов'язують з єдиним захворюванням. Характерно, що частота таких епізодів корелює з прогресуванням хвороби.

Задишка, що з'являється на перших етапах лише при фізичному навантаженні, починає турбувати пацієнта переважно на 5—7 років пізніше, ніж появи кашлю. Проте в частині випадків можливий початок захворювання із задишки чи практично одночасна поява кашлю і задишки [1].

Більшість пацієнтів не лише в Україні, а й у світі, вперше звертаються до лікаря вже зі сформованою клінічною картиною захворювання, що значною мірою впливає на можливість ефективного лікування та прогноз захворювання. Це також зумовлено недостатньо активним виявленням ХОЗЛ на ранніх етапах хвороби. За даними МОЗ України, менше 4 % дорослого населення країни мають ХОЗЛ, але відповідно до епідеміологічних прогнозів (з урахуванням частоти ХОЗЛ у світі та кількості курців в Україні) кількість пацієнтів має становити не менше ніж 15—20 % дорослого населення, тобто з кожних п'яти пацієнтів діагноз своєчасно встановлюють лише в одного. Очікувана середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення другої групи інвалідності становить 5—6 років [1, 8].

Відповідно до міжнародних і національних клінічних настанов і рекомендацій при виборі тактики лікування хворих на ХОЗЛ зазвичай керуються кількома основними принципами:

- мінімізація (за можливості — повне усунення) чинників, що спричиняють прогресування хвороби, насамперед тютюнокуріння;
- у фазі загострення ХОЗЛ — якнайшвидша ліквідація запального процесу в бронхах, поліпшення бронхіальної прохідності, відновлення порушеної загальної та місцевої імунологічної реактивності;

- у фазі ремісії — проведення ефективної проти-рецидивної терапії, яка спрямована переважно на відновлення адекватної роботи імунної системи, насамперед функції мукозального імунітету [8].

Повне і якомога швидше припинення або принаймні зменшення інтенсивності тютюнокуріння — головний захід, який значно поліпшує прогноз хвороби. Цей етап посідає чільне місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ. Припинення тютюнокуріння вірогідно знижує швидкість зниження показників функції зовнішнього дихання, зокрема об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) [17].

Інгаляційні бронхолітики застосовують у вигляді дозованих аерозолів і сухих порошоків за допомогою інгаляторів або спейсерів [1, 23].

Препаратами першої лінії при терапії ХОЗЛ є інгаляційні М-холіноблокатори. Для них властиві виразна бронхолітична дія і мінімальна частота побічних реакцій порівняно з іншими групами бронхолітиків (β_2 -агоністи), низький рівень проникнення крізь слизові оболонки при інгаляційному застосуванні. Ця особливість суттєво зменшує розвиток системних побічних ефектів. Із препаратів М-холіноблокаторів найчастіше застосовують препарати тіотропію броміду. Їхнє призначення забезпечує вірогідне поліпшення показників функції зовнішнього дихання та якості життя порівняно з плацебо (дослідження проводили на тлі прийому хворими стандартних респіраторних препаратів), а також показників фізичної активності та суб'єктивних виявів симптомів захворювання [23].

В останні десятиліття виявилось, що частота і тяжкість загострень є основним чинником, що впливає не лише на якість життя, а і на тяжкість симптомів, прогноз хвороби та тривалість життя пацієнтів [3, 9, 13, 17, 19]. Тяжке загострення ХОЗЛ може спричинити гостру дихальну недостатність і смерть [3, 19, 21]. За даними світової статистики, госпітальна летальність хворих із загостренням ХОЗЛ становить 8 %, упродовж року після загострення — 23 % [3, 6].

На підставі численних досліджень встановлено, що після перенесеного загострення, навіть за ефективного його лікування, майже неможливо відновити функцію легень до початкового рівня [3, 6]. Задишка, що наростає, швидка втомлюваність і слабкість суттєво обмежують виконання пацієнтом звичних навантажень та призводять до саркопенії — втрати м'язової маси. Хронічна гіпоксемія та зміни реологічних властивостей крові спричиняють порушення мікроциркуляції в легенях та інших органах і системах [4, 12]. У разі загострення зростають медикаментозне

навантаження на хворого та фінансові витрати на лікування, особливо в разі госпіталізації. Тому зниження частоти загострень є стратегічною метою тривалої терапії, а зниження витрат на лікування загострень сприяє зменшенню фармакоекономічного тягаря ХОЗЛ на систему охорони здоров'я [9, 11, 14, 15]. Цей факт сприяв запровадженню нової клінічної класифікації ХОЗЛ (ABCD), у якій ураховано не лише ступінь порушення функції зовнішнього дихання, а і частоту загострень хвороби [1, 8]. Дуже важливо, що від половини до двох третин від загальної кількості загострень — інфекційні, тобто чітко пов'язані з розвитком вірусного чи вірусно-бактерійного запального процесу в бронхах на тлі порушення місцевого (мукозального) імунітету [1, 8]. Тривале низькоінтенсивне запалення при цьому не лише вражає органи дихання, а і впливає на весь організм. Тому при частих загостреннях ХОЗЛ формується «низькоінтенсивне системне запалення», яке супроводжується зростанням ризику значної кількості серйозних патологій — від інфаркту міокарда і серцевої недостатності до злоякісних новоутворень (насамперед раку легень) і цукрового діабету 2 типу.

Отже, розробка стратегічно нових підходів до зниження частоти загострень ХОЗЛ є вкрай важливим завданням. Остаточні висновки про вплив препарату на частоту загострень і прогресування ХОЗЛ слід робити лише після завершення тривалих досліджень з урахуванням безпосередніх і віддалених результатів [1, 12]. Тому актуальним є проведення тривалих спостережень з порівняльною оцінкою таких даних.

Одним із перспективних напрямів корекції є застосування імунотропних засобів, які через вплив на роботу мукозального імунітету можуть сприяти зменшенню частоти загострень ХОЗЛ [1].

Серед імуностимуляторів особливе місце посідають β -глюкани — плейотропні модифікатори імунної відповіді, найчастіше бактерійного (рідше рослинного) походження [18, 20, 22]. Вони містять мономери D-глюкози, з'єднані β -глікозидними зв'язками, які не ферментуються в шлунково-кишковому тракті. Особлива тривимірна структура β -глюканів (наявність PAMP — патогенно-асоційованих молекулярних патернів) [5] забезпечує їхню адресну взаємодію з рецепторами на поверхні макрофагів відразу після всмоктування й активного транспортування у підслизовий шар [18]. Результатом є посилення фагоцитарної функції клітин моноцитарно-макрофагального ряду не лише в кишечнику, а і в усіх тканинах [7, 22].

Окрім того, активація макрофагів і натуральних кілерів (NK-клітин) β -глюканами відразу

запускає каскад плейотропних ефектів, здебільшого за рахунок виділення прозапальних цитокинів. Частина β -глюканів, які всмокталися в кишечнику, з током крові потрапляє через ворітну вену в печінку та, взаємодіючи з купферівськими клітинами, стимулює механізми системного імунітету [22].

В імуностимулювальному впливі β -глюканів домінує стимуляція місцевого (мукозального імунітету) за рахунок відновлення фагоцитарної активності макрофагів, забезпечення завершеного фагоцитозу, збільшення продукції секреторного імуноглобуліну А тощо [7, 16]. На відміну від традиційних стимуляторів фагоцитозу β -глюкани не індують і не підсилюють автоімунні й алергійні реакції. Їхнє застосування безпечне, оскільки позбавлене ризику перестимуляції імунної відповіді [20, 24].

Є дані про використання зазначених препаратів для лікування переважно рецидивних процесів ЛОР-органів [11, 14], але в доступній літературі ми не знайшли інформації про їхнє застосування в пацієнтів із ХОЗЛ.

Наведене вище спонукало нас використати новий препарат β 1,3/1,6-глюканів «Імунсил® D3» («Нутрімед», Україна) у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ. Результати наших спостережень свідчили про суттєве поліпшення роботи імунної системи, зменшення частоти інфекційних загострень і потреби в антибіотиках у пацієнтів, пролікованих цим препаратом [2]. Проте досягнутий лікувальний ефект зберігався в більшості хворих упродовж лише 1 року після завершення курсу лікування. Протягом наступного року ефект нівелювався у значної кількості пацієнтів [10].

Мета роботи — вивчити ефективність та безпечність повторних курсів застосування препарату «Імунсил® D3» у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом протягом 2 років перебували 42 пацієнти — 26 (62,0 %) чоловіків, та 16 (38,0 %) жінок із ХОЗЛ (група С за класифікацією GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)). Вік пацієнтів — 41–67 років, середній вік — $(54,1 \pm 11,5)$ року. Стаж куріння — не менше 10 пачко/років. Тривалість хвороби ХОЗЛ — не менше 1 року.

Пацієнти мали від 2 до 4 клінічних загострень протягом попереднього року. Їх рандомізували на дві групи, порівнянні за віком, співвідношенням статей і клінічними ознаками.

Оцінку тяжкості перебігу, частоти загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показ-

Таблиця 1. Динаміка прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 16)
Перехід на тяжчий ступінь ХОЗЛ	2 (9,1 %)	0 (0 %)*	0 (0 %)*
Погіршення індексу САТ	5 (22,7 %)	1 (5,0 %)*	0 (0 %)*
Поліпшення індексу САТ, пацієнтів	0 (0 %)*	0 (0 %)*	1 (6,3 %)*

Примітка. * p < 0,05 порівняно з показником 1-ї групи.

Таблиця 2. Показники популяції імунітетів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)		2-га група (n = 20)		3-тя група (n = 16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ -клітини, %	46,71 ± 4,11	48,52 ± 4,44	47,11 ± 3,84	49,15 ± 5,56	48,23 ± 5,92	52,35 ± 5,34
CD4 ⁺ -клітини, %	36,56 ± 3,33	36,17 ± 3,64	35,42 ± 3,07	42,43 ± 4,78	39,21 ± 4,89	45,46 ± 3,33
CD8 ⁺ -клітини, %	35,36 ± 2,89	38,92 ± 3,13	33,33 ± 2,25	32,07 ± 4,06	32,32 ± 4,58	32,07 ± 4,06
CD16 ⁺ клітини, %	14,89 ± 1,92	15,64 ± 1,31	13,65 ± 2,50	18,19 ± 1,67**	16,56 ± 1,78 [#]	19,02 ± 1,62**
CD14 ⁺ -клітини, %	1,11 ± 0,15	1,34 ± 0,09	1,24 ± 0,11	4,44 ± 0,26**	2,13 ± 0,33 [#]	4,67 ± 0,33**
CD16 ⁺ -клітини, %	7,78 ± 0,67	7,12 ± 0,55	6,67 ± 0,98	15,16 ± 1,01**	11,23 ± 1,21 [#]	15,47 ± 1,11 [#]
Імунорегуляторний індекс	1,07 ± 0,17	0,93 ± 0,12	1,06 ± 0,14	1,31 ± 0,11 [#]	1,21 ± 0,13 [#]	1,42 ± 0,10 [#]

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05) порівняно: * з показником до лікування; [#] з показником 1-ї групи.

ників зовнішнього дихання (об'єм форсованого видиху за першу секунду, форсована життєва ємність легень та їхнє співвідношення) проводили відповідно до рекомендацій GOLD [1, 2]. Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлюориметра Beckman Coulter.

Пацієнти 1-ї групи (n = 22) отримували препарати тіотропію і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї групи (n = 20) — на початку спостереження додатково «Імунсил® D3» по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс.

Опубліковано результати однорічного спостереження за цими пацієнтами протягом 1 року [23]. Однак під час подальшого нагляду за хворими виявлено, що у більшості з них до кінця другого року спостереження практично втрачався лікувальний ефект β-глюканів. Тому ми оцінили результати віддалених спостережень і порівняли їх з отриманими попередньо даними [24]. У 16 пацієнтів із 20 (2-га група), пролікованих β-глюканами, через 1 рік повторно застосували цей препарат по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс (3-тя група).

Отримані результати опрацьовано з використанням статистичних методів. Дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини. Різницю показників вважали статистично значущою при p < 0,05.

Результати та обговорення

Функцію зовнішнього дихання і клінічну тяжкість за шкалою САТ (COPD Assessment Test) оцінювали на початку лікування та через 1 рік (наприкінці терміну спостереження). Показники функції зовнішнього дихання статистично значущо не змінювалися в хворих 1-ї та 2-ї груп (табл. 1), не виявлено статистично значущої різниці за спірометричними показниками у цих групах (p > 0,05). Натомість у пацієнтів 3-ї групи виявлено тенденцію до поліпшення показників зовнішнього дихання (p > 0,05). Така тенденція може свідчити про те, що за тривалої відсутності інфекційних загострень і якісної реабілітації у частини пацієнтів може відбуватися зворотний розвиток захворювання, але це потребує підтвердження.

У 1-й (контрольній) групі через 1 рік у 2 пацієнтів тяжкість захворювання погіршилася (з II до III ступеня через повторні інфекційні загострення).

Відповідно до опитувальника САТ, у 1-й групі зареєстровано також погіршення індексу САТ у 5 пацієнтів, тоді як у 2-й групі — лише в 1. У 3-й групі індекс САТ не погіршився у жодного пацієнта, а в 1 хворого він навіть поліпшився. Це підтверджує клінічну ефективність терапії, спрямованої на тривале зменшення інфекційних загострень.

У пацієнтів 1-ї групи зареєстрували суттєве зниження показників клітинного імунітету (табл. 2), зокрема зменшення кількості клітин з

Таблиця 3. Кількість загострень і потреба в антибіотиках у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 16)
Кількість загострень			
попередній рік	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4
рік спостереження	2,7 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,2*
Потреба в антибіотиках			
попередній рік	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2*
рік спостереження	2,2 ± 0,3	1,1 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показником 1-ї групи.

активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$ щодо норми) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ($CD14^+$, $p < 0,05$ щодо норми), а також зниження імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$ щодо норми). Протягом 1 року спостереження ці показники не відновлювалися, спостерігалася тенденція до подальшого зменшення імунорегуляторного індексу ($p > 0,05$ у динаміці).

Призначення β -глюканів сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ($CD14^+$, $p < 0,05$), а також відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи початкові показники клітинного імунітету були дещо кращими (навіть через 1 рік після попереднього курсу імунотерапії). У випадку повторного застосування β -глюканів протягом 1 міс збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ($CD14^+$, $p < 0,05$), а також імунорегуляторного індексу було виразнішим, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$).

Найважливішим результатом застосування імуностимулювальної терапії було зменшення частоти загострень (табл. 3) із $2,6 \pm 0,5$ протягом попереднього року до $1,8 \pm 0,4$ після одномісячного курсу лікування β -глюканами ($p > 0,05$, але, імовірно, що різниця була б статистично значущою при збільшенні кількості спостережень). Повторне використання β -глюканів сприяло статистично значущому зменшенню цього показника — до $1,2 \pm 0,2$ на рік ($p < 0,05$). При цьому частота загострень ХОЗЛ у контрольній групі взагалі не змінилася — $2,5 \pm 0,6$ і $2,7 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих, пролікованих β -глюканами, зменшилася з $(2,3 \pm 0,3)$ до $(1,1 \pm 0,2)$ курсу антибіотикотерапії на рік ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою — $(2,4 \pm 0,5)$ і $(2,2 \pm 0,3)$ курсу ($p > 0,05$). При повторному застосуванні β -глюканів потреба в застосуванні антибіотиків зменшилася до $(0,8 \pm 0,2)$ курсу на рік.

Імовірно, кількість загострень у пацієнтів, пролікованих β -глюканами, зменшилася переважно за рахунок інфекційних варіантів.

Таким чином, призначення β -глюканів по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс може бути корисним для пацієнтів із ХОЗЛ із частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Повторні щорічні курси лікування сприяють підсиленню лікувального ефекту. Може бути кілька пояснень цьому факту:

- ефект праймування — попередньо стимульована імунна система чутливіша до впливу повторних стимулювальних чинників;
- триваліший період перебігу ХОЗЛ без інфекційних загострень (або із суттєво меншою їхньою частотою) може сприяти активації репаративних процесів як органів дихання, так і мукозального імунітету.

У жодному випадку первинного прийому препарату та повторного його застосування через 1 рік не зареєстровано небажаних явищ чи побічних ефектів.

Висновки

Призначення β -глюканів сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ($p < 0,05$), а також відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$). Повторний курс лікування через 1 рік супроводжувався виразнішим позитивним впливом на показники імунної відповіді.

Застосування β -глюканів протягом 1 міс сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ ($p > 0,05$) і статистично значущо зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів з ХОЗЛ ($p < 0,05$) після повторного курсу лікування. При повторному лікуванні через 1 рік як зменшення кількості загострень ХОЗЛ, так і зниження потреби в антибіотиках було статистично значущим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Призначення β -глюканів по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване

пацієнтам із ХОЗЛ із частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Отримані результати свідчать про ефективність і безпечність щорічного застосування курсу

лікування β-глюканами у хворих із частими клінічними загостреннями ХОЗЛ. Повторне призначення препарату є клінічно та імунологічно ефективнішим.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – І.Я. Господарський, Т.В. Бойко; збір та обробка матеріалу – І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко; написання та редагування тексту – І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко.

Список літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: хронічне обструктивне захворювання легень. К: НАМН України; 2020. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf.
2. Господарський ІЯ, Рега НІ, Господарська ХО. Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Український медичний часопис. 2021;(6):45-9.
3. Alobaidi NY, Stockley JA, Stockley RA. An overview of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Can tests of small airways' function guide diagnosis and management? *Ann Thorac Med.* 2020;15(2):54-63. https://journals.lww.com/aotm/fulltext/2020/15020/an_overview_of_exacerbations_of_chronic.4.aspx.
4. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71. doi: 10.1164/rccm.2011104-0597OC.
5. Cass SP, Cope AP, Dan V Nicolau DV. Moving the pathway goalposts: COPD as an immune-mediated inflammatory disease. *Lancet.* 2022;10:1110-3. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00388-5.
6. Choi HS, Park YB, Shin KC, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease tool to assess the efficacy of acute treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:471-8. doi: 10.2147/COPD.S189300.
7. Dawood MAO, Eweedah NM, Moustafa EM, Shahin MG. Synbiotic effects of *Aspergillus oryzae* and beta-glucan on growth and oxidativative and immune responses of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2020 Mar;12(1):172-183. doi: 10.1007/s12602-018-9513-9.
8. Global Initiative for COPD. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
9. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J.* 2016;47:113-21. doi: 10.1183/13993003.01391-2014.
10. Hospodarskyy IYa, Hryshchuk LA, Boyko TV. Possibilities of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: long-term follow-up results after the use of beta-glucans. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;(1):23-8. doi: 10.30978/TB-2023-1-23.
11. Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. Impact of exacerbations on respiratory system impedance measured by a forced oscillation technique in COPD: A prospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:509-16. doi: 10.2147/COPD.S124828.
12. Keystone EC, Shirinsky VS, Simon LS, et al. Efficacy and safety of CH-1504, a metabolically stable antifolate, in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase II multicenter randomized study. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1875-83. doi: 10.3899/jrheum.101038.
13. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the «frequent exacerbator» phenotype in COPD: A hypothesis-free approach. *Chest.* 2018;153:1106-15. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.009.
14. McInnes IB, Gravallesse EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:680-6. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
16. Polverino F, Cosio BG, Pons J, et al. B cell-activating factor an orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:695-705. doi: 10.1164/rccm.201501-0107OC.
17. Puneekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:65-73. doi: 10.2147/COPD.S54417.
18. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, et al. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:303-12. doi: 10.1513/AnnalsATS.201403-125OC.
19. Sapely E, Bafadhel M, Bolton CE, et al. Building toolkits for COPD exacerbations: Lessons from the past and present. *Thorax.* 2019;74:898-905. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-213035.
20. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24:1-16. doi: 10.1183/09059180.00008014.
21. Stockley RA, Halpin DM, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1195-204. doi: 10.1164/rccm.201810-1860SO.
22. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
23. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:1184-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105482.
24. Zipfel C, Robatzek S. Pathogen-associated molecular pattern-triggered immunity: Veni, vidi...? *Plant Physiol.* 2010;154:551-4. doi: 10.1104/pp.110.161547.

I. Ya. Hospodarsky, L. A. Hryshchuk, T. V. Boyko
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The Potential of Repeated Application of β -Glucans in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Comparative Effectiveness of Subsequent Treatment Courses

Objective – to assess the effectiveness and safety of repeated courses of the β -glucans in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. A total of 58 COPD patients with 2 to 4 clinical exacerbations in the previous year were examined and randomized into two groups. The severity of the course, the frequency of exacerbations, the stratification of symptoms and the measurement of external breathing parameters were carried out following the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) recommendations. Also, all patients recorded the need for antibiotics during the calendar year. Indicators of cellular immunity were determined by differentiation clusters on venous blood cells using a Beckman-Coulter flow cytometry.

Patients of the 1st group (22 patients) received tiotropium and standard treatment for exacerbations, according to the COPD treatment protocol. At the beginning of the observation, 20 people in the 2nd group also received *Imunsil D3* (Nutrimed, Ukraine) 1 capsule 2 times a day for 1 month. 16 patients from the 2nd group were reapplied beta-glucans for 1 month after a 1 year gap. These patients entered the 3rd group.

Results and discussion. In contrast, the appointment of β -glucan ensured an increase in the number of cells with natural killer activity ($p < 0.05$) and cells of the monocyte-macrophage series ($CD14^+$, $p < 0.05$), and also contributed to the restoration of the immunoregulatory index ($p < 0.05$). In the case of repeated use of the drug β -glucan for 1 month, the increase in the number of cells with the activity of natural killers ($p < 0.05$) and cells of the monocyte-macrophage series ($CD14^+$, $p < 0.05$), as well as the $CD4^+/CD8^+$ index was more pronounced than even in patients of the 2nd group ($p < 0.05$).

According to the CAT (COPD Assessment Test) questionnaire, in the 1st (control) group, there was also a tendency to aggravation – worsening of the severity indicator in 5 patients. At the same time, in patients treated with β -glucans, the CAT index worsened in only 1 patient. In the case of repeated use of β -glucans after 1-year gap (group 3), the CAT index did not deteriorate in any of the patients.

The most important result of using immunostimulating therapy was a decrease in the frequency of exacerbations from 2.6 ± 0.5 during the previous year to 1.8 ± 0.4 after a one-month course of treatment with the drug β -glucan ($p > 0.05$). Repeated use of beta-glucan significantly reduced the number of exacerbations – up to 1.2 ± 0.2 times during the year ($p < 0.05$).

The need to use antibiotics in patients treated with β -glucan decreased from 2.3 ± 0.3 to 1.1 ± 0.2 ($p < 0.05$) courses of antibiotic therapy per year. With repeated use of β -glucan after 1-year gap, the need for antibiotics decreased to 0.8 ± 0.2 courses per year.

Conclusions. The appointment of β -glucan ensured an increase in the number of cells with the activity of natural killers and cells of the monocyte-macrophage pool. Also, it contributed to the restoration of the $CD4^+/CD8^+$ index. The use of β -glucans for 1 month was accompanied by a decrease in the number of exacerbations of COPD and significantly reduced the need for antibiotics in patients with COPD. At the same time, repeated administration of β -glucan was clinically and immunologically more effective.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, immunity, treatment, β -glucan, immunostimulants.

Контактна інформація / Corresponding author

Гришук Леонід Андрійович, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії
<https://orcid.org/0000-0002-2528-8843>
46001, м. Тернопіль, вул. Енергетична, 25
E-mail: hrishchuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 28.11.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 27.12.2023.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Господарський ІЯ, Гришук ЛА, Бойко ТВ. Можливості повторного застосування β -глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:28-34. doi: 10.30978/TB2024-1-28.
- Hospodarskyu IYa, Hryshchuk LA, Boyko TV. [The Potential of Repeated Application of β -Glucans in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Comparative Effectiveness of Subsequent Treatment Courses]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:28-34. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-28>. Ukrainian.



Г.О. Ревенко

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

Вплив CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протидифтерійного імунітету в дорослих осіб, які живуть із ВІЛ

Вакцинація є важливим інструментом для профілактики інфекційних захворювань. Люди, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), становлять вразливу групу, оскільки вони піддаються більшому ризику захворіти або перенести ускладнений перебіг інфекційних захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцин. Дифтерія — найяскравіший приклад такої інфекційної патології.

Мета роботи — визначити рівень серопротекції проти дифтерії та оцінити вплив рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протидифтерійного імунітету в людей, які живуть із ВІЛ.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 90 людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ). Середній вік становив (40,1 ± 0,9) року. Визначення рівня антидифтерійних антитіл проводили методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичної тест-системи RIDASCREEN Diphtheria IgG (R-Biopharm AG, Німеччина). Кількісний вміст CD4⁺ Т-лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Статистичну обробку проводили за допомогою ліцензійної програми Statistica v. 6.1.

Результати та обговорення. Медіана протидифтерійних антитіл у ЛЖВ становила 0,17 (0,09–0,38) МО/мл. Частка незахищених щодо дифтерії ЛЖВ — 93,3 % (n = 84). Установлено статистично значущий прямо пропорційний зв'язок між падінням CD4⁺ Т-лімфоцитів і ступенем напруженості протидифтерійного імунітету ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$). За результатом ROC-аналізу, високий ризик відсутності імунітету проти дифтерії прогнозується при зниженні рівня падіння CD4⁺ Т-лімфоцитів < 126 клітин/мкл (чутливість тесту — 81,5 %, специфічність — 100,0 %, діагностична ефективність критерію — 82,6 %).

Висновки. Серологічний протидифтерійний статус ЛЖВ є критично низьким. Оцінка рівня падіння CD4⁺ Т-лімфоцитів є інформативною для визначення ризику імунологічної незахищеності ЛЖВ від дифтерії. Оскільки збільшення вмісту CD4⁺ Т-лімфоцитів на тлі антиретровірусної терапії не сприяє «відновленню» специфічного імунітету, такі ЛЖВ потребуватимуть бустерного введення дифтерійного анатоксину.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, серопревалентність, імунітет, дифтерія, CD4⁺ Т-лімфоцити, вакцинація, анатоксин.

Через 40 років після відкриття вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) залишається однією з головних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Після впровадження антиретровірусної терапії (АРТ), яка перетворила ВІЛ-інфекцію з гострого та смертельного захворювання на хронічну латентну інфекцію, хоча і досить складну, тривалість та якість життя більшості людей, які

живуть із ВІЛ (ЛЖВ), є порівнянними з такими ВІЛ-негативних осіб. За попередніми даними, у США та Європі вік більше половини ЛЖВ до 2025 р. становитиме понад 65 років. Незважаючи на АРТ, у частини ЛЖВ не відбувається повного відновлення CD4⁺ Т-лімфоцитів. Очікувана тривалість життя таких осіб на 30 років менша, ніж у загальній популяції. Тому актуальними є

Таблиця 1. Ранжування напруженості антитоксичного імунітету проти дифтерії

Рівень протидифтерійних антитіл IgG, МО/мл	Рівень захисту	Рекомендації щодо вакцинації
< 0,1	Захист відсутній	Основна імунізація
0,1–0,9	Мінімальний	Бустерна імунізація
1,0–1,4	Середній	Контроль через 2 роки
≥ 1,5	Високий	Контроль через 5–10 років

питання щодо первинної допомоги ЛЖВ дорослого віку [2–6, 11, 13, 17].

Вакцинація – важливий інструмент для запобігання інфекційним захворюванням. Люди, які живуть із ВІЛ, є вразливою групою, оскільки вони піддаються більшому ризику захворіти або перенести ускладнений перебіг інфекційних захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинопрофілактики. Дифтерія – класичний приклад такої інфекційної хвороби. Рівень антитіл, індукованих вакциною, у ЛЖВ може знижуватися швидше, ніж у загальній популяції [1, 3, 7, 14].

Сучасні дослідження встановили, що анатоксини мають аналогічний профіль безпечності як у ЛЖВ, так і у ВІЛ-неінфікованих осіб. Імунізація ЛЖВ є важливим завданням, оскільки немає переконливих даних щодо негативного впливу анатоксинів на стан здоров'я зазначеної категорії населення та/або пришвидшення прогресування захворювання. Отже, переваги вакцинації переважають теоретичні ризики [8, 9, 15, 16].

Програми вакцинації дітей у розвинених країнах здебільшого досягають поставлених цілей, тоді як рівень охоплення вакцинацією дорослих часто є суттєво нижчим за бажаний [1, 8]. Війна в Україні ускладнила доступ до вакцин і проведення планової вакцинації, збільшивши ризик спалаху інфекційних хвороб. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, серед дорослого населення рівень охоплення вакцинацією проти дифтерії та правця за 7 міс 2023 р. становив лише 25,0 %, тоді як у 2022 р. – 40,2 %, у 2021 р. – 45,5 % [10].

Незважаючи на існуючі ризики для здоров'я, дослідження серологічного статусу щодо дифтерії серед ЛЖВ дорослого віку в Україні раніше не проводили, що зумовлює актуальність обраної теми.

Мета роботи – визначити рівень серопротекції проти дифтерії та оцінити вплив рівня

CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протидифтерійного імунітету в людей, які живуть із ВІЛ.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 90 ЛЖВ, які перебувають на обліку в міському центрі боротьби з ВІЛ/СНІД. Серед пацієнтів була 51 (56,7 %) жінка та 39 (43,3 %) чоловіків віком від 22 до 60 років, середній вік – (40,1 ± 0,9) року.

В анамнезі ніхто не хворів на дифтерію. Усі обстежені отримали курс вакцинації проти дифтерії в дитинстві: 3 дози вакцинації та 3 дози ревакцинації (остання – у 14 років) згідно з попереднім національним календарем щеплень. Отримували АРТ 69 (76,7 %) пацієнтів. Медіана рівня Т-хелперів (CD3⁺CD4⁺, CD4⁺ Т-лімфоцити) на момент обстеження становила 364,5 (164–510) (діапазон – 16–1230) клітин (кл) у 1 мкл, найнижчий рівень (перед призначенням АРТ) nadir Т-хелперів – 67 (43–126) (діапазон – 5–245) кл/мкл.

Визначення рівня антидифтерійних антитіл проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням діагностичної тест-системи RIDASCREEN Diphtheria IgG (R-Biopharm AG, Німеччина). Оцінку напруженості антидифтерійного імунітету здійснювали відповідно до інструкції виробника. У табл. 1 наведено рекомендації щодо вакцинації проти дифтерії залежно від рівня антитоксичних антитіл (згідно з інструкцією виробника).

Кількісний вміст Т-хелперів визначали методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл.

Верифікацію діагнозу «ВІЛ-інфекція» здійснювали шляхом виявлення специфічних антитіл до ВІЛ за допомогою ІФА. З використанням полімеразної ланцюгової реакції визначали вірусне навантаження ВІЛ у 1 мл плазми крові. Стадію ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з клінічною класифікацією ВООЗ.

Усі обстежені особи були повністю ознайомлені з обсягом діагностичних заходів та надали інформовану згоду на участь у науковому дослідженні, проведеному з дотриманням біоетичних норм.

Обробку отриманих даних виконували за допомогою програми статистичної обробки даних Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909 E415822FA), програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) і MedCalc Version 22.013 free trial version (<https://www.medcalc.org/download.php>, 2013). З урахуванням закону розподілу кількісних даних, оціненого за критерієм Шапіро–Уїлка, використовували параметричні

Таблиця 2. Розподіл ЛЖВ залежно від напруженості протидифтерійного імунітету

Імунітет	Рівень антитіл, МО/мл	Група	Кількість осіб (n = 90)		Рівень антитіл, МО/мл
			n	%	
Проти дифтерії	< 0,1 (відсутній захист)	I	30	33,3	0,06 (0,04–0,09)
	0,1–0,9 (мінімальний рівень)	II	54	60,0	0,26 (0,16–0,39)
	≥ 1,0 (середній і високий рівень)	III	6	6,7	1,35 (1,08–1,62)

та непараметричні характеристики й методи аналізу: для даних, що відповідали нормальному розподілу, — середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), в інших випадках — медіану (Me), міжквартильний розмах (LQ–HQ), непараметричний аналіз Краскела–Уолліса з попарним порівнянням за критерієм Данна (Dunn post hoc test), для порівняння відносних величин — критерій χ^2 Пірсона. Взаємозв'язок між ознаками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r_s). ROC-аналіз використовували для оцінки прогностичної значущості надір CD4⁺ Т-лімфоцитів. За критичний рівень статистичної значущості (p) при перевірці усіх гіпотез приймали < 0,05 [12].

Результати та обговорення

Рівень протидифтерійних антитіл у ЛЖВ становив 0,17 (0,09–0,38) МО/мл. При детальнішому вивченні показників серопревалентності протидифтерійних антитіл виявилось, що частка захищених ЛЖВ (середній і високий рівень захисту) становила лише 6,7 % (n = 6), тобто була критично низькою. Рівень антидифтерійних IgG у групі з високим та середнім захистом становив 1,35 (1,08–1,62) МО/мл (група III).

Мінімальний рівень захисту виявлено в 54 (60,0 %) обстежених (група II), що є дуже сумнівним щодо захисту проти дифтерії (табл. 2). У 30 (33,3 %) ЛЖВ зареєстровано вміст антитіл, що фактично відповідає серонегативному статусу (група I). Загалом на частку незахищених щодо дифтерії ЛЖВ припадало 93,3 %.

Виділені групи статистично значущо не відрізнялися за співвідношенням статей: у групі I — 1,5 : 1,0, у групі II — 1,3 : 1,0, у групі III — 1,0 : 1,0 ($p_{\chi^2} = 0,873$). Клінічна стадія ВІЛ-інфекції не впливала на рівень антидифтерійної серопротекції: у групах I та II переважали пацієнти з III–IV стадією (63,3 % у групі I, 90,5 % у групі II, 50,0 % у групі III, $p_{\chi^2} = 0,127$). Виявлено слабкий обернено пропорційний зв'язок між старшим віком і низьким рівнем імунологічного захисту проти дифтерії ($r_s = -0,21$; $p = 0,047$), що поясню-

ється таким явищем, як вікова «імунна старість» — імуносенесценція (природна дисфункція імунної системи, що поступово прогресує з віком).

Дослідження показало, що прийом АРТ не впливав на рівень протидифтерійних IgG: кількість пацієнтів, які отримували АРТ, у групах I, II та III становила 80,0; 75,9 і 66,7 % відповідно ($p_{\chi^2} = 0,764$). Тривалість АРТ — від 1 до 11 років, медіана — 2,0 (2,0–4,0) року. За цим показником групи статистично значущо не відрізнялися ($p = 0,362$). Рівень вірусного навантаження (медіана — 40 (40–2383) копій/мл) не може слугувати предиктором серопротекції проти дифтерії ($p = 0,98$).

Не виявлено статистично значущих зв'язків між рівнем антиоксичних антитіл проти дифтерії та кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів у момент дослідження (рис. 1). Так, рівень протидифтерійних антитіл становив від 0,21 (0,10–0,41) МО/мл при концентрації Т-хелперів < 200 кл/мкл (n = 25; 27,8 %) до 0,17 (0,07–0,38) МО/мл і 0,14 (0,09–0,34) при вмісті CD4⁺-клітин 200–500 кл/мкл (n = 42; 46,7 %) і > 500 кл/мкл (n = 23; 25,5 %) ($p = 0,632$).

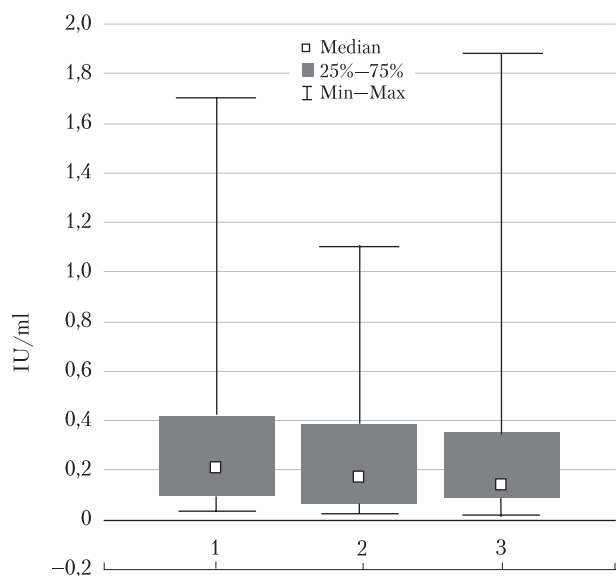
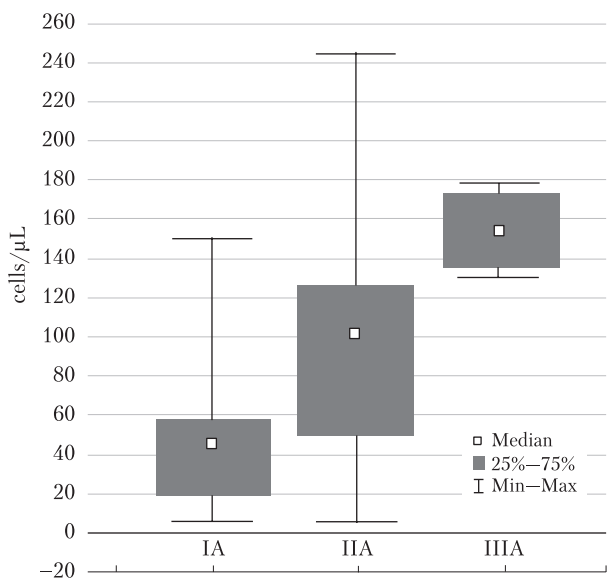
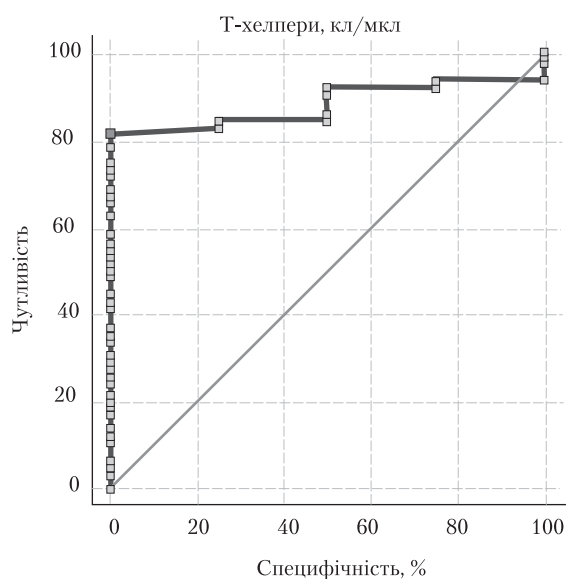


Рис. 1. Рівень антиоксичних антитіл проти дифтерії залежно від ступеня імуносупресії

Примітка. 1 — CD4⁺ < 200 кл/мкл; 2 — CD4⁺ — 200–500 кл/мкл; 3 — CD4⁺ > 500 кл/мкл.

Таблиця 3. Розподіл ЛЖВ, які отримують АРТ, залежно від напруженості протидифтерійного імунітету

Імунітет	Рівень антитіл, МО/мл	Підгрупа	Кількість осіб (n = 69)		Рівень антитіл, МО/мл
			n	%	
Проти дифтерії	< 0,1 (відсутній захист)	IA	24	34,8	0,06 (0,03–0,09)
	0,1–0,9 (мінімальний рівень)	IIA	41	59,4	0,26 (0,17–0,38)
	≥ 1,0 (середній та високий рівень)	IIIA	4	5,8	1,35 (1,08–1,74)

Рис. 2. Рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів залежно від напруженості антидифтерійного імунітетуРис. 3. ROC-крива показника $CD4^+$ Т-лімфоцитів у визначенні ризику незахищеності проти дифтерії ЛЖВ

Установлено, що наявність імунологічної захищеності проти дифтерії в ЛЖВ асоціюється зі статистично значущо більшою кількістю Т-хелперів до початку АРТ порівняно з особами з від-

сутнім/низьким рівнем захисту, це підтверджується наявністю статистично значущого прямо пропорційного зв'язку між $CD4^+$ Т-лімфоцитів і ступенем напруженості протидифтерійного імунітету ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$).

Для вивчення $CD4^+$ Т-лімфоцитів як прогностичного чинника тривалості поствакцинального імунітету проти дифтерії пацієнтів, які отримують АРТ ($n = 69$), аналогічним чином розподілено на 3 підгрупи залежно від протидифтерійного імунного статусу (табл. 3).

Середня кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у пацієнтів підгрупи IA становила 45,5 (19,0–57,5) кл/мкл (рис. 2), що в 2,2 разу менше, ніж у пацієнтів підгрупи IIA (102,0 (50,0–126,0) кл/мкл; $p = 0,004$), і в 3,4 разу менше, ніж у пацієнтів підгрупи IIIA (154,5 (136,0–173,0) кл/мкл; $p_{IA-III A} = 0,002$; $p_{IIA-III A} = 0,049$, за критерієм Данна).

Для прогнозування ризику імунологічної незахищеності ЛЖВ проти дифтерії проведено ROC-аналіз (рис. 3). Установлено, що високий ризик відсутності імунітету проти зазначеної інфекційної патології прогнозується при зниженні рівня $CD4^+$ Т-хелперів < 126 кл/мкл (площа AUC – 0,883 (0,783–0,948), $p < 0,001$, чутливість тесту – 81,5 %, специфічність – 100,0 %, діагностична ефективність критерію – 82,6 %).

Отже, рівень протидифтерійних антитіл у ЛЖВ дорослого віку дуже низький. Це пояснюється тим, що дифтерійний анатоксин належить до вакцин, які генерують Т-клітинно-залежну відповідь. Тому і імунна відповідь, і тривалість адаптивного імунного захисту напряму залежать від стану Т-клітинної ланки. Збільшення рівня Т-хелперів на тлі АРТ не сприяло «відновленню» специфічного антитоксичного імунітету.

Дослідження показало, що переважна частина ЛЖВ є сприйнятливою до інфекційної патології, якій можна запобігти лише імунопрофілактикою. Виявлено вкрай низький серопротекторний статус проти дифтерії в групі ризику.

Отримані дані продемонстрували, що ЛЖВ, в яких спостерігається порушення гуморального імунітету, необхідне бустерне введення дифтерійного анатоксину для досягнення адекватного та стійкого захисту від дифтерії.

Надзвичайно важливо, щоб усе населення України мало стійкий і тривалий захист від серйозних ризиків для здоров'я, яким можна запобігти завдяки імунізації. В умовах війни та гуманітарної кризи вакцинопрофілактика є питанням національної безпеки.

Висновки

Серологічний протидифтерійний статус ЛЖВ дорослого віку є критично низьким.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, et al. Seroprevalence of antibodies against diphtheria, tetanus and pertussis in adult at-risk patients. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jan 4;9(1):18. doi: 10.3390/vaccines9010018. PMID: 33406698.
- Cunha GH, Galvão MT, Medeiros CM, Rocha RP, Lima MA, Fechine FV. Vaccination status of people living with HIV/AIDS in outpatient care in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016 Sep-Oct;20(5):487-93. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.006. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27542868; PMCID: PMC9425449.
- De Vito A, Colpani A, Trunfio M, et al. Living with HIV and Getting Vaccinated: A Narrative Review. *Vaccines (Basel)*. 2023 Apr 25;11(5):896. doi: 10.3390/vaccines11050896. PMID: 37243000; PMCID: PMC10220625.
- De Vito A, Ricci E, Menzaghi B, et al. Causes of HIV treatment interruption during the last 20 years: a multi-cohort real-life study. *Viruses*. 2023 Mar 10;15(3):720. doi: 10.3390/v15030720. PMID: 36992429; PMCID: PMC10055812.
- El Chaer F, El Sahly HM. Vaccination in the adult patient infected with HIV: A review of vaccine efficacy and immunogenicity. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):437-46. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.011. PMID: 30611828.
- Hernando V, Suárez L, Gutiérrez G, et al. Vaccination trends in people with HIV infection participating in the hospital-based survey of patients infected with HIV, 2006-2021. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;S2529-993X(23)00246-0. doi: 10.1016/j.eimce.2023.07.006. PMID: 37573244.
- Mullaert J, Abgrall S, Lele N, et al; ANRS VIHVO Study Group. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine*. 2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26209841.
- Nunes MC, Tamblyn A, Jose L, et al. Immunogenicity of tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination among pregnant women living with and without HIV. *AIDS*. 2023 Sep 29. doi: 10.1097/QAD.0000000000003731. PMID: 37773052.
- Pinto Neto LFDS, Vieira JV, Ronchi NR. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017 Sep-Oct;21(5):515-9. doi: 10.1016/j.bjid.2017.03.021.
- Public Health Center of Ukraine Ministry of Health [Internet]. Public Health Center of Ukraine Ministry of Health; [cited November 12 2023]. Available at: <https://www.phc.org.ua/>
- Revenko HO, Mavrutenkov VV, Chykarenko ZO. Clinical and laboratory predictors of antitoxic immunity against diphtheria and tetanus in adults with HIV infection. *Medicini perspektivi*. 2020;25(3):117-24. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214846.
- Riffenburgh RH. *Statistics in Medicine*. 3rd ed.; Elsevier, 2012. 738 p.
- Simani OE, Izu A, Nunes MC, et al. Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):95-104. doi: 10.1080/14760584.2019.1547195. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30417710; PMCID: PMC6842654.
- Speranza FA, Ishii SK, Thuler LC, et al. Diphtheria antibodies and T lymphocyte counts in patients infected with HIV-1. *Braz J Microbiol*. 2012 Jul;43(3):946-50. PMID: 24031911; PMCID: PMC3768853.
- Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):263-9. doi: 10.4161/hv.36162. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25483544; PMCID: PMC4514310.
- Tortellini E, Fosso Ngangue YC, Dominelli F, et al. Immunogenicity and efficacy of vaccination in people living with human immunodeficiency virus. *Viruses*. 2023 Aug 30;15(9):1844. doi: 10.3390/v15091844. PMID: 37766251.
- Trickey A, Zhang L, Sabin CA, Sterne JAC. Life expectancy of people with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: A cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3:S2. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00063-0.

Н.О. Revenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The Influence of CD4⁺ T-Lymphocytes on the Strength of Anti-Diphtheria Immunity in Adult People Living with HIV

Vaccination is an important tool for preventing infectious diseases. People living with HIV (PLHIV) are a vulnerable group because they are at greater risk of contracting or developing complications from vaccine-preventable infectious diseases. Diphtheria is the most striking example of such an infectious pathology.

Objective – to determine the level of seroprotection against diphtheria and assess the impact of CD4⁺ T-lymphocyte levels on the intensity of anti-diphtheria immunity in PLHIV.

Materials and methods. 90 PLHIV were involved in the study, the average age was (40.1 ± 0.9) years. Anti-diphtheria antibody levels were determined by enzyme-linked immunoenzyme assay using the RIDASCREEN Diphtheria IgG diagnostic test system (R-Biopharm AG, Germany). The quantitative content of CD4⁺ T-lymphocytes was determined using the flow cytometry method using monoclonal antibodies. Statistical processing was performed using the Statistica v. 6.1 license program.

Results and discussion. The study revealed that the median level of anti-diphtheria antibodies in PLHIV was 0.17 IU/ml (0.09–0.38 IU/ml). The proportion of PLHIV without protection against diphtheria was 93.3 % (n = 84). A significant positive correlation was observed between the nadir of CD4⁺ T-lymphocytes and the strength of anti-diphtheria immunity ($r_s = 0.49$, $p < 0.001$). ROC analysis indicated that a nadir level of CD4⁺ T-lymphocytes below 126 cells/ μ l predicts a high risk of lacking immunity against diphtheria, with a test sensitivity of 81.5 %, specificity of 100 %, and diagnostic efficiency of 82.6 %.

Conclusions. The serological anti-diphtheria status of PLHIV is considered critically low. Assessment of the nadir level of CD4⁺ T-lymphocytes proved to be informative for determining the risk of immunological vulnerability of PLHIV against diphtheria. Since the increase in the level of CD4⁺ T-lymphocytes against the background of antiretroviral therapy does not lead to «restoration» of specific immunity, such PLHIV will need a booster administration of diphtheria toxoid.

Keywords: HIV infection, seroprevalence, immunity, diphtheria, CD4⁺ T-lymphocytes, vaccination, toxoid.

Контактна інформація / Corresponding author

Ревенко Георгій Олександрович, PhD, асист. кафедри інфекційних хвороб
<https://orcid.org/0000-0001-6767-7743>
49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9
E-mail: georev@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 09.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 12.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Ревенко ГО. Вплив CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протидифтерійного імунітету в дорослих осіб, які живуть із ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:35-40. doi: 10.30978/TB2024-1-35.
- Revenko HO. [The Influence Of CD4⁺ T-Lymphocytes on the Strength of Anti-Diphtheria Immunity in Adult People Living with HIV]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:35-40. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-35>. Ukrainian.



M.I. Sakhelashvili, Z.I. Piskur, O.I. Sakhelashvili-Bil
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Primary Tuberculosis in Adults: Diagnostic Errors

Objective – to study the frequency and causes of diagnostic errors in primary pulmonary tuberculosis (PrPTB) in adults.

Materials and methods. The frequency and causes of diagnostic errors in verifying PrPTB in adults were studied by analyzing the pathomorphosis aspect of a specific process. Sectional material from 200 adult deaths due to primary forms of tuberculosis (PrFTB) over a period of 45 years (1974–2020) was analyzed. The study period was divided into three periods: the first period spanned from 1974 to 1988, during which three antimycobacterial drugs (isoniazid, streptomycin, and PASC) were used; the second period ranged from 1989 to 2005, during which rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide were added to the treatment regimen; and the third period covered from 2005 to 2020, during which aminoglycosides, fluoroquinolones, linezolid, and other antimycobacterial drugs were widely utilized.

Results and discussion. Studies conducted on clinical and pathological material from 200 deaths related to primary forms of tuberculosis (PrFTB) over the last 45 years (1974–2020) based on data from prosectures in Lviv indicate a significant decrease in the number of deaths from primary pulmonary tuberculosis (PrPTB) among the adult population. This decline is attributed to the widespread adoption of modern antimycobacterial therapy for patients with pulmonary tuberculosis (PTB). The predominant clinico-pathological form of PrPTB is tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes (TBILN), which manifests with various progression variants. Complications of a specific nature (such as miliary TB, TB meningitis, and TB sepsis) prevail among the direct causes of death. However, diagnosing PrPTB in adults poses significant challenges in modern conditions, with an increasing frequency of underdiagnosis over the years. Diagnostic errors most commonly occur in general diagnostic hospitals during the verification of TBILN and its complications in patients over 30 years old.

Conclusions. The frequency of underdiagnosing PrPTB has increased due to its atypical course, likely resulting from the pathomorphosis of a specific process. The discrepancy between clinical and pathoanatomical diagnoses, attributable to the unique clinical course of PrPTB, was observed in 7.3 % of cases in the first period, 27.2 % in the second, and 40.0 % in the third. Several factors contribute to the underdiagnosis of PrPTB, including short-term hospital stays, the atypical course of PrPTB due to the pathomorphosis of a specific process, inadequate patient examination, the lack of urgency for phthisiological evaluation in general medical institutions and incorrect interpretation of clinical, radiological and laboratory data.

Keywords

Primary tuberculosis in adults, diagnosis, errors.

The frequency of underdiagnosing PrPTB has increased due to its atypical course, likely resulting from the pathomorphosis of a specific process. The discrepancy between clinical and pathoanatomical diagnoses, attributable to the unique clinical course of PrPTB, was observed in

7.3 % of cases in the first period, 27.2 % in the second, and 40.0 % in the third. Several factors contribute to the underdiagnosis of PrPTB, including short-term hospital stays, the atypical course of PrPTB due to the pathomorphosis of a specific process, inadequate patient examination, the lack of

urgency for phthisiological evaluation in general medical institutions and incorrect interpretation of clinical, radiological and laboratory data. Disseminated caseous lymphadenitis, extensive pulmonary lesions and pronounced vascular reactions resulted in tuberculous bacteremia and rapid progression of the specific process, leading to large and miliary forms of lymphogenous and hematogenous dissemination. Additionally, the formation of a primary pulmonary cavern facilitated bronchogenic dissemination [1–7, 14, 16].

Nevertheless, significant changes in the clinic of primary forms (PrF) of tuberculosis have occurred due to the pathomorphosis of a specific process. According to studies by M.I. Sakhelashvili et al. [4, 5], the generalised forms and accompanying irreversible specific complications of primary tuberculosis (PrTB) have almost completely disappeared. This has led to an increase in the frequency of diagnostic errors in verifying primary forms of tuberculosis (PrFTB) in both children and adults [1, 8–16].

In modern conditions, PrTB has shifted from being primarily a childhood problem to being frequently encountered in adults. Verification of primary pulmonary tuberculosis (PrPTB) poses significant challenges for adults. Despite this, recent medical literature has devoted little attention to this issue [9–16].

Objective – to study the frequency and causes of diagnostic errors in PrPTB in adults.

Materials and methods

To investigate the frequency and causes of diagnostic errors in verifying primary pulmonary tuberculosis (PrPTB) in adults, considering the pathomorphosis of the specific process, we conducted an analysis of sectional material from 200 fatal cases of primary forms of tuberculosis (PrFTB) in adults over a 45-year period (1974–2020).

The study period was divided into three periods: the first period, from 1974 to 1988, during which three antimycobacterial drugs (AMBDs) – isoniazid, streptomycin and PAS (para-aminosalicylic acid) – were used; the second period, from 1989 to 2005, saw the addition of rifampicin, ethambutol and pyrazinamide to the treatment regimen; and the third period, from 2005 to 2020, witnessed the widespread use of aminoglycosides, fluoroquinolones, linezolid and other AMBDs.

Results and discussion

The group of deceased individuals consisted of 102 (51.0 %) men and 98 (49.0 %) women. Among them, 65 (32.5 %) deaths occurred between 18 and 22 years old, 69 (34.5 %) between 21 and 30 years old, 21 (10.5 %) between 31 and 40 years old,

17 (8.5 %) between 40 and 50 years old and 28 (14.0%) were over 50 years old.

Our studies revealed a gradual decrease in the frequency of deaths from primary forms of respiratory tuberculosis (RTB) among the adult population over the years. In the first period, 109 out of 200 patients died; in the second period – 63; and in the third period – 28 (54.5, 31.5% and 14.0 %, respectively).

Out of 200 patients, 127 (64.4 %) were hospitalised in anti-tuberculous institutions (Anti-TBIs), while 73 (36.5 %) were admitted to general medical hospitals (GMHs). Specifically, in the first period, 91 (63.2 %) patients were referred to an Anti-TBI, in the second period, 55 (69.6 %) and in the third period, 12 (34.2 %). The remaining patients were mistakenly hospitalised in GMHs. These findings indicate that in the third period, diagnostic errors occurred at the first stage of patient examination in 65.8 % of cases. Moreover, in the third period, PrTB was not recognised in Anti-TBIs in 33.3 % of cases, compared to only 3.3 % in the first period. Conversely, in non-specialised hospitals, PrTB was not recognised in 69.5 % of cases in the third period, compared to 24.4 % in the first period.

Among the 200 deaths from PrTB, clinical and pathoanatomic diagnoses coincided in 118 cases (59.0 %), while differences in the clinical form and genesis of the specific process were observed in 39 cases (19.5 %). Complete discrepancy of diagnosis was noted in 43 cases (21.3 %). Diagnostic mistakes were most commonly made in individuals over 30 years old (79.0 %). Additionally, an increase in the frequency of diagnostic errors was observed over the years, particularly in adult patients over the age of 30, for primary pulmonary tuberculosis (PrPTB) in specialised institutions.

To determine the increase in the frequency of undiagnosed PrPTB in adults, a further analysis of the clinical and anatomical material was conducted for 60 deceased individuals (26 in the first period, 20 in the second and 14 in the third period) who had an unrecognised specific process during their lifetime. Among them, 33 (55.0 %) were men, with an average age of (41.2 ± 3.1) years.

The distribution of age among the deceased individuals was as follows: 15 (25.0 %) were between 18 and 20 years old, 12 (20.0 %) were between 21 and 30 years old, 12 (20.0 %) were between 31 and 40 years old, 11 (18.3 %) were between 41 and 50 years old and 10 (16.7 %) were over 51 years old. A similar age distribution was observed among deceased women.

Regardless of gender, patients predominantly died at a young age. Among men, 27 out of 33 (81.8 %) deaths occurred in individuals under 30 years old,

Table. Distribution of deaths from primary tuberculosis

Pathoanatomical diagnosis	Number of deaths				Average age, years
	General number		Including women		
	Abs.	%	Abs.	%	
Primary tuberculosis complex	18	30.0	12	40.0	25.1 ± 1.2
Tuberculosis of intrathoracic lymphatic nodes	37	61.6	22	59.4	28.4 ± 2.4
Chronic primary tuberculosis	5	8.4	2	50.0	31.0 ± 2.6

while among women, 24 out of 27 deaths (88.9 %) were in the same age group ($p > 0.05$).

In the clinical and pathomorphological structure of those who died from PrPTB, acute forms predominated, accounting for 60.0 % compared to 40.0 % for chronic forms ($p < 0.05$). Only 5 (8.4 %) of the deceased were diagnosed with a chronic course of PrPTB (Table).

It should be noted that there was a 53.8 % increase in the number of deceased males and a 34.0 % increase in individuals over 30 years old with undiagnosed TB in the third period compared to the first. Presumably, changes in the age structure of those who died from TB, particularly the increasing age of the deceased, along with a lack of phthisiological awareness, were the main reasons for the increased frequency of diagnostic errors in this disease.

The disease typically manifested acutely in the majority of patients (66.7 %), with rapid progression observed. A third of these patients were admitted to the hospital in a serious condition. Regardless of whether the disease onset was acute or gradual, all patients died within one month of hospital admission with unrecognised tuberculosis (TB) in the first period; this proportion increased to 70.0 % in the second period and 85.7 % in the third period. These findings indicate a concerning trend in modern conditions, with an increasing number of patients admitted to the hospital in a serious condition and experiencing fatal outcomes within the first month of their hospital stay.

The analysis of the sectional material revealed that the primary cause of death among patients was the emergence of severe progressive forms of tuberculosis affecting the intrathoracic lymphatic nodes (TBILNs), miliary tuberculosis, tuberculosis meningitis and tuberculosis sepsis, among others, occurring more frequently during the third period compared to the first and second periods. Notably, tuberculosis sepsis often developed in conjunction with severe comorbidities, wherein various immunosuppressants were utilised in treatment, or when the primary specific process coincided with HIV/AIDS infection [14, 16].

40.0 % of patients were examined and treated in several medical institutions, some were consulted by phthisiologists, oncologists, hematologists, surgeons, but the diagnosis was established only on autopsy.

The spectrum of diagnostic errors in the verification of PrFTB of the respiratory system and its forms of progression was quite wide. In particular, out of 60 patients whose PrTB was detected during autopsy, they were mistakenly treated for nonspecific lung diseases (15 patients – 25.0 %), malignant processes in the lungs or in other organs (11 patients – 18.3 %), diseases of the cardiovascular system (7 patients – 11.7 %), central nervous system (8 patients – 13.3 %), urinary-sexual (5 patients – 8.3 %), hematological (6 patients – 10.0 %), septic state (5 patients – 8.3 %), peritonitis (2 patients – 3.4 %) and typhoid fever (1 patients – 1.7%) [11, 12, 15]. The main reason for these errors was the pathomorphosis of the specific process, contributing to the development of an atypical course of PrFTB and the appearance of 'masks' of the PrPTB course, such as arthralgia (23.3 %), myalgia (23.3 %), vegetodystonia (23.3 %), vasculitis (16.7 %), heart pain (16.7 %), erythema nodosum (16.7 %), anemia (6.7 %), TB-allergic chorio-retinitis (6.7 %), TB-allergic keratoconjunctivitis (3.4 %), etc. All of these factors significantly influenced the referral of these patients to GMIs rather than to Anti-Tuberculosis Institutions (Anti-TBI) [4, 7, 13].

When analysing the reasons for the difference in clinical and pathoanatomical diagnosis, it was established that 16 (26.7 %) of patients with PrFTB were not diagnosed correctly due to their short hospital stays. In 15 cases (25.0 %), there was defective examination due to the lack of phthisiological awareness among general physicians. Additionally, in 16 cases (26.7 %), the unique course of PrTB in adults contributed to misdiagnosis, and in 8 cases (13.3 %), incorrect interpretation of clinical and radiological data was identified [1, 8, 9, 12, 14, 16].

It should be noted that in the third period, there was an increase in the frequency of hypodiagnosing PrTB, presumably due to its atypical course, possibly related to pathomorphosis of a specific process.

Additionally, there was an observed increase in the incidence of TB cases developing against the backdrop of severe comorbidities and immunodeficiency conditions. If in the first period, a complete difference between clinical and pathoanatomical diagnoses, due to the peculiarities of the clinical course of PrTB, was ascertained in 7.3 % of cases, in the second period, it was 27.2 %, then in the third period, it rose to 40.0%.

Conclusions

The analysis of clinical and pathological data from 200 fatalities attributed to PrFTB over the past 45 years (1974–2020), based on data from autopsies in Lviv, reveals a notable decline in PrTB-related mortality among adults. This trend can be attributed to the widespread implementation of modern antimycobacterial therapy for individuals with PTB.

In adults, primary tuberculosis (PrTB) can present itself under the guise of non-specific lung diseases. Symptoms such as arthralgia (23.3 %), myal-

gia (23.3 %), vegetodystonia (23.3 %), vasculitis (16.7 %), pain in the heart (16.7 %), erythema nodosa (16.7 %), anemia (6.7 %), TB-allergic chorioretinitis (6.7 %), TB allergic keratoconjunctivitis (3.4 %) and others may be observed.

The frequency of cases of hypodiagnosing of PrTB has increased due to its atypical course, which is presumably a result of the pathomorphosis of a specific process. If in the first period a complete difference between clinical and pathoanatomical diagnosis, due to the peculiarities of the clinical course of PrTB, was ascertained in 7.3 % cases, in the second period it was observed in 27.2 %, and in the third period it rose to 40 % of cases.

Hypodiagnosing of PrTB is caused by several factors, including the short-term stay of the patient in the hospital, the atypical course of PrTB resulting from the pathomorphosis of a specific process, defective examination of the patient, lack of phthisiological urgency in the GMIs, incorrect interpretation of clinical-radiological and laboratory data.

No conflict of interests.

Participation of authors: concept and design of study, editing the text – M.I. Sakhelashvili; collection and processing of material – O.I. Sakhelashvili-Bil; writing and editing the text – Z.I. Piskur.

References

1. Рабухин АЕ. Туберкулез органов дыхания у взрослых. М.: Медицина. 1976; 328 с.
2. Сахелашвілі МІ, Бащук СО, Хомяк НА. Клініка первинного туберкульозу легень у дорослих у сучасних умовах. X Конгрес СФУЛТ (26-28 серпня 2004 р., м. Чернівці): Тези допов. Чернівці; Київ; Чикаго; 2004. 262 с.
3. Сахелашвілі МІ, Ільницький ІГ, Костик ОП та інші. Актуальні аспекти первинного туберкульозу легень у сучасних умовах. Науковий вісник. Київ; 2002, жовтень–грудень: 70-78.
4. Сахелашвілі МІ. Актуальні проблеми діагностики первинного туберкульозу легень у дорослих. Практична медицина. 2008;XIV(3):142-147.
5. Сахелашвілі МІ. Первинний туберкульоз органів дихання у дорослих в умовах його патоморфозу. Актуальні проблеми фтизіатрії і пульмонології: матер. наук. симпозиуму. Тернопіль; 2005:45-46.
6. Сахелашвілі МІ. Кореляція між деякими імунологічними та метаболічними процесами в організмі і їх значення у розвитку в дорослих туберкульозу органів дихання первинного генезу. Укр пульмонол журнал. 2002;(3):45-7.
7. Фтизіатрія: національний підручник за редакцією ВІ Петренка. КВСУ Медицина; 2015. С. 276–277.
8. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Aug;148(2):662-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.028.
9. Lipman M, Zumla A. Clinical aspects of adult tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jan;6(1):a017848. doi: 10.1101/cshperspect.a017848.
10. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. Int J Infect Dis. 2017 Nov;64: 27-37. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28864395.
11. Ozgül MA, Cetinkaya E, Tutar N, Ozgül G, Onaran H, Bilaceroglu S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: A study in a tuberculosis-endemic country. J Cancer Res Ther. 2013 Jul-Sep;9(3):416-21. doi: 10.4103/0973-1482.119323.
12. Ra SW, Lee T, Cha HJ, et al. Rotation aiding technique for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy of intrathoracic lymph nodes: A complementary approach to the conventional jabbing method. Thorac Cancer. 2022 Jun;13(11):1712-8. doi: 10.1111/1759-7714.14449.
13. Sharath Chandra BJ, et al. Primary tuberculosis of the appendix: a rare cause of a common disease. J Surg Tech Case Report. 2013;5:32-4.
14. Stead WW, Kerby GR. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. Annals of internal medicine. 1968;68(4):731-45. doi: 10.7326/0003-4819-68-4-731.
15. Sun J, Teng J, Yang H, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. Ann Thorac Surg. 2013 Dec;96(6):2021-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.005. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035300.
16. Wang L, Wu W, Teng J, Zhong R, Han B, Sun J. Sonographic features of endobronchial ultrasound in differentiation of benign lymph nodes. Ultrasound Med Biol. 2016 Dec;42(12):2785-93. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.019. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27612871.

М.І. Сахелашвілі, З.І. Піскур, О.І. Сахелашвілі-Біль
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Первинний туберкульоз у дорослих: діагностичні помилки

Мета роботи — вивчити частоту і причини діагностичних помилок при первинному туберкульозі (ПТБ) легень у дорослих.

Матеріали та методи. Для вивчення частоти і причин діагностичних помилок при верифікації ПТБ легень у дорослих (за патоморфозом специфічного процесу) провели аналіз секційного матеріалу 200 померлих у дорослому віці від первинних форм туберкульозу (ТБ) за понад 45 років (1974–2020). Досліджуваний період розділили на три періоди: перший — 1974–1988 рр., коли використовували три протитуберкульозних препарати (ізоніазид, стрептоміцин і парааміносаліцилова кислота), другий — 1989–2005 рр., коли до схеми лікування додавали рифампіцин, етамбутол і піразинамід, третій — 2005–2020 рр., коли широко використовували аміноглікозиди, фторхінолони, лінезолід та інші протитуберкульозні препарати.

Результати та обговорення. Дослідження клінічно-патологічного матеріалу 200 померлих від первинних форм ТБ у 1974–2020 рр. за даними прозектур м. Львова свідчать про суттєве зменшення кількості випадків смерті від ПТБ серед дорослого населення. Це зумовлено широким впровадженням сучасної антимікобактеріальної терапії хворих на туберкульоз легень. Клініко-патологоанатомічною формою ПТБ, яка домінувала, був ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів із різними варіантами прогресування. Серед причин смерті переважали ускладнення специфічного характеру (міліарний ТБ, туберкульозний менінгіт і туберкульозний сепсис). У сучасних умовах виникають труднощі з діагностикою ПТБ у дорослих. Частота гіподіагностики цього захворювання збільшується. Найчастіше діагностичні помилки реєструють у загальносоматичних стаціонарах при верифікації ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та його ускладнень у хворих віком понад 30 років.

Висновки. Збільшилася частота випадків гіподіагностики ПТБ через його атипичний перебіг, що, імовірно, зумовлено патоморфозом специфічного процесу. У перший досліджуваний період відмінність клінічного і патологоанатомічного діагнозів, зумовлена особливостями клінічного перебігу ПТБ, зареєстровано в 7,3 % випадків, у другий період — у 27,2 % випадків, у третій період — у 40,0 % випадків. Гіподіагностика ПТБ спричинена кількома чинниками: нетривалим перебуванням пацієнта в стаціонарі, атипичним перебігом ПТБ унаслідок патоморфозу специфічного процесу, неповноцінним обстеженням пацієнта, відсутністю фтизіатричної настороженості в лікарів загальної мережі, неправильною інтерпретацією клініко-рентгенологічних і лабораторних даних.

Ключові слова: первинний туберкульоз у дорослих, діагностика, помилки.

Контактна інформація / Corresponding author

Сахелашвілі Манана Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри фтизіатрії і пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-2503-5440>
E-mail: sakhelashvilimanana@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 09.01.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 12.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Sakhelashvili MI, Piskur ZI, Sakhelashvili-Bil OI. Primary Tuberculosis in Adults: Diagnostic Errors. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:41-45. doi: 10.30978/TB2024-1-41.
- Sakhelashvili MI, Piskur ZI, Sakhelashvili-Bil OI. Primary Tuberculosis in Adults: Diagnostic Errors. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:41-45. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-41>.



L.I. Pylypiv, O.M. Radchenko, O.Y. Komarytsia, Z.I. Piskur
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The Level of Leptin in the Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Correlations with the Levels of Clinical, Functional and Anamnestic Indicators

Leptin, a hormone produced by white adipose tissue and recognised as an inflammatory biomarker, has an undefined role in the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Objective – to evaluate the leptin level and its correlations with the levels of clinical, functional and anamnestic indicators in COPD patients.

Materials and methods. This study employed a case-control design involving 42 patients experiencing acute exacerbation of COPD and 20 control subjects. The patients were examined according to the standard protocol. Additionally, the examination included ultrasonic scanning of the abdominal cavity, evaluation of the serum leptin level, scoring of the anxiety and depression and quality of life.

Results and discussion. It was revealed that hyperleptinemia in the patients with acute exacerbation of COPD occurred significantly more frequently than in the healthy persons ((73.8 ± 6.8) vs (40.0 ± 11.0) %; $p < 0.05$). Besides, the COPD patients manifested increased leptin levels much more frequently than normal levels ((73.8 ± 6.8) vs (26.2 ± 6.8) %; $p < 0.01$). Hyperleptinemia was found to co-occur with severe COPD cases belonging to E clinical group ((51.6 ± 9.0) vs (18.2 ± 11.6) % in group with normal leptin level; $p < 0.05$). Kendall correlation analysis established that elevated circulating leptin levels were associated with an increased body mass index ($\tau = 0.3$; $p = 0.02$), female gender ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$), non-smoking history ($\tau = -0.2$; $p = 0.03$), stronger manifestation of such symptoms as shortness of breath ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$), disturbed home ($\tau = 0.3$; $p = 0.002$) and out-of-home activities ($\tau = 0.3$; $p = 0.02$) and lack of energy ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$). It also correlated with increased severity of pulmonary insufficiency ($\tau = 0.3$; $p = 0.003$) and decreased forced vital capacity ($\tau = -0.2$; $p = 0.04$), elevated systolic blood pressure ($\tau = 0.2$; $p = 0.02$), elevated cholesterol ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$) and β -lipoproteins levels ($\tau = 0.2$; $p = 0.04$), pronounced depression ($\tau = 0.3$; $p = 0.002$) and lowered quality of life ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$).

Conclusions. COPD patients with elevated leptin levels manifest not only with an increased body weight, but also with arterial hypertension, disturbed lipid metabolism, more pronounced pulmonary insufficiency, depressive disorders and lowered life quality with more severe subjective respiratory symptoms.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, leptin, hyperleptinemia.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic pulmonary diseases on the global scale, associated with a large personal and social burden. Despite the numerous studies and availability of new medicines, COPD

along with bronchial asthma continue to be the most frequent chronic respiratory diseases globally (4.1 % and 3.7 %, respectively) and the main reasons for mortality caused by respiratory diseases [5]. Contemporary COPD treatment strategies aim at

reducing the occurrence of acute exacerbation and its prevention. However, the scientists focus on developing new, personalized approaches to the treatment with a view of modifying the disease course. Creation of new therapeutic approaches aims to distinguish certain populations of patients based on their phenotype. Promising in this respect is the analysis of indicators of inflammatory biomarkers. One of them is leptin, a hormone mostly synthesized by the white adipose tissue with a number of pleiotropic functions. It participates in the regulation of cellular homeostasis and metabolism, has an effect on immune and inflammatory responses: it is involved in the stimulation of neutrophil chemotaxis and macrophage phagocytosis and production of proinflammatory interleukins-6, 12 and tumour necrosis factor-alpha [9].

In addition to adipocytes, leptin is also expressed by bronchial epithelial cells, type 2 alveolar pneumocytes and lung macrophages, which suggests its potential effect on the respiratory system [3, 11]. It is known that COPD acute exacerbation features elevated leptin levels [13], but the effect of leptin on the COPD course has been insufficiently studied. The limited contemporary researches point to the correlation of COPD with severity of bronchial obstruction as well as to the fact that leptin can be considered a potential biomarker for evaluating the severity and prognosis in COPD patients [12, 14].

Objective – to evaluate the leptin level and its correlations with the levels of clinical, functional and anamnestic indicators in COPD patients.

Materials and methods

The survey involved 42 patients with acute exacerbation of COPD, comprising 20 females and 22 males with a median age of 60.0 [52.0; 68.0] years. The control group consisted of 20 healthy individuals of similar age and gender distribution.

The study included patients with a confirmed diagnosis of COPD, established based on clinical symptoms (chronic cough, dyspnea, sputum production) and spirometric findings showing a postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1)/forced vital capacity (FVC) ratio < 0.7 . The median duration of the disease among the participants was 5.0 [2.0; 10.0] years. Among the patients, (57.1 ± 7.6) % were current or former smokers. At the time of examination, (57.1 ± 7.6) % of patients were classified in clinical groups A or B of COPD, while (42.9 ± 7.6) % were in clinical group E.

The diagnosis of acute exacerbation of COPD was made by eliciting a history of acute symptomatic worsening from the stable state and beyond normal day-to-day variations and necessitating a change in regular medication. According to the

criteria of GOLD, there were 7 cases of GOLD Grade 1, 17 cases of Grade 2, 14 cases of Grade 3 and 4 cases of Grade 4. The FEV_1 of the examined patients was 54.0 [40.0; 73.0] %, which corresponds to moderate airflow limitation severity.

The patients were examined according to the protocol (COPD Assessment Test; the body mass index (BMI) assessment using Quetelet formula (the medium BMI was 27.6 [23.0; 33.7] kg/m^2 for the COPD patients and 25.1 [24.5; 29.1] kg/m^2 for the healthy persons; $p > 0.05$; the medium BMI for the male patients was 25.5 [22.6; 31.7] kg/m^2 and for the female patients – 29.5 [24.9; 36.2] kg/m^2 ; $p > 0.05$); assessment of the main indicators of pulmonary function testing using computer spirometry). Additionally, the examination included ultrasonic scanning of the abdominal cavity, evaluation of the serum leptin level using enzyme-linked immunosorbent assay with DRG Leptin ELISA (Germany) (normal reference range is 3.6–11.1 ng/ml for females and 1.1–5.6 ng/ml for males), calculation of the ratio of the leptin level to BMI (L/BMI) [8], scoring of the anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and quality of life using the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). In the latter, four subscales were applied: symptoms, activity, impacts, scoring (from 0 to 100 %, the latter indicating the worst result). The digital data was processed in Statistica for Windows 10.0 (Statsoft, USA); the results were presented as a median [lower; upper quartile] and correlations were assessed using Kendall's τ coefficient. The significance was assumed to be $p < 0.05$.

Results

In the COPD patients, the circulating leptin level was somewhat higher than in the control (16.3 [7.2; 39.9] *vs* 12.0 [5.6; 21.2] ng/ml; $p > 0.05$). At the same time, elevated leptin levels in the COPD patients were observed 2.7 times more frequently than normal levels ((73.8 ± 6.8) *vs* (26.2 ± 6.8) %; $p < 0.01$) and 1.8 times more frequently than in the control ((73.8 ± 6.8) *vs* (40.0 ± 11.0) %; $p < 0.05$) (Fig. 1).

As it was expected, the leptin level depended on the body weight. For instance, in the COPD patients with a normal weight ($n = 16$; BMI 22.7 [21.0; 23.4] kg/m^2), the leptin level was 4.1 [1.3; 17.0] ng/ml; in the overweight patients ($n = 9$; BMI 27.6 [27.0; 28.3] kg/m^2) it was significantly higher (16.3 [14.0; 34.5] ng/ml; $p = 0.02$), whereas in the obese patients ($n = 17$; BMI 34.4 [31.7; 39.8] kg/m^2) it was maximal and significantly higher than in normal weight patients (27.1 [18.1; 60.1] ng/ml; $p = 0.03$) (Fig. 2). Additionally, hyperleptinemia much more frequently occurred in the overweight and obese patients than in those with a normal body weight

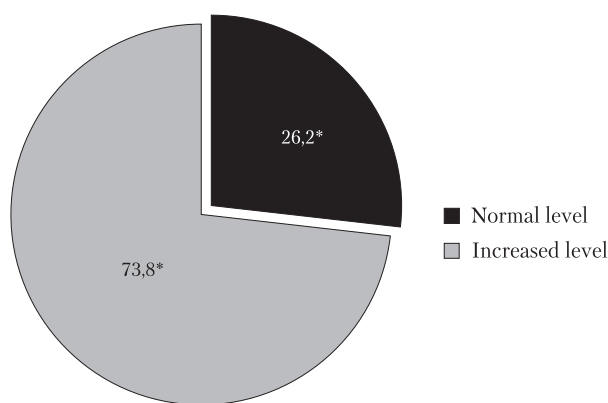


Fig. 1. The occurrence of normal and elevated leptin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (%)

* The difference between the indicators is significant ($p < 0.05$).

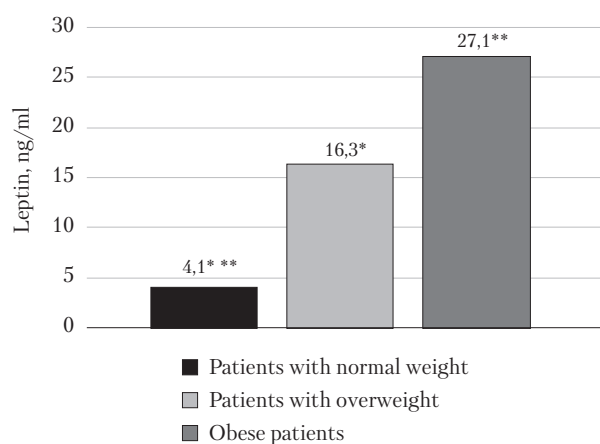


Fig. 2. Leptin levels in chronic obstructive pulmonary disease patients vs body weight

* The difference between the leptin levels in patients with normal weight and overweight is significant ($p < 0.05$); ** the difference between the leptin levels in patients with normal weight and obesity is significant ($p < 0.05$).

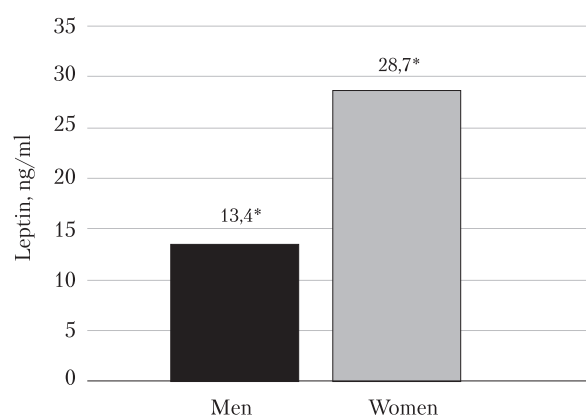


Fig. 3. Gender differences in the leptin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease

* The difference between the indicators is significant ($p < 0.05$).

((100 ± 0) % and (88.2 ± 7.8) vs (37.5 ± 12.1) %; $p < 0.01$ for both).

The circulating leptin level also correlated with gender. In male COPD patients, it was significantly lower ($13.4 [2.6; 25.1]$ vs $28.7 [12.4; 60.1]$ ng/ml; $p = 0.04$; Fig. 3). A similar tendency was observed in the control group ($2.6 [1.2; 8.0]$ ng/ml in men vs $16.7 [8.0; 22.1]$ ng/ml in women; $p = 0.04$).

The secretory activity of adipocytes, assessed by the index L/BMI in COPD patients, also depended on body weight. In obese cases, it was maximal, amounting to $0.7 [0.4; 1.4]$ arbitrary unit (a. u.); somewhat lower in overweight patients ($0.6 [0.5; 1.2]$ a. u.) and significantly lower in those with normal body weight ($0.2 [0.1; 0.8]$ a. u.; $p_{1-3} = 0.03$) (Fig. 4). Adipocyte secretory activity was also influenced by gender: in females, it was higher ($0.9 [0.4; 1.7]$ vs $0.4 [0.1; 0.7]$ a. u., $p = 0.07$).

Kendall's correlation analysis established positive correlations of leptin level with BMI ($\tau = 0.3$; $p = 0.02$), gender (higher in females; $\tau = 0.3$; $p = 0.01$), smoking history (lower in smokers; $\tau = -0.2$; $p = 0.03$), a number of COPD Assessment Test indicators (stronger manifestation of shortness of breath, disturbed home and out-of-home activities, lack of energy and scoring: $\tau_{1-5} = 0.3$; $p_{1,4} = 0.01$; $p_2 = 0.002$; $p_3 = 0.02$; $p_5 = 0.03$), severity of depression ($\tau = 0.3$; $p = 0.002$), quality of life indicators (symptoms: $\tau = 0.2$; $p = 0.03$; activity: $\tau = 0.3$; $p = 0.02$; impacts and scoring: $\tau_{1,2} = 0.3$; $p_{1,2} = 0.01$) (Table). Therefore, elevated circulating leptin levels were associated with the development of depression and lower quality of life with increasing anxiety caused by respiratory symptoms, limited physical activity, psychological and social problems stemming from the disease.

A clear correlation was established between the leptin level and systolic blood pressure (BP) in the COPD patients ($\tau = 0.2$; $p = 0.02$), which implies

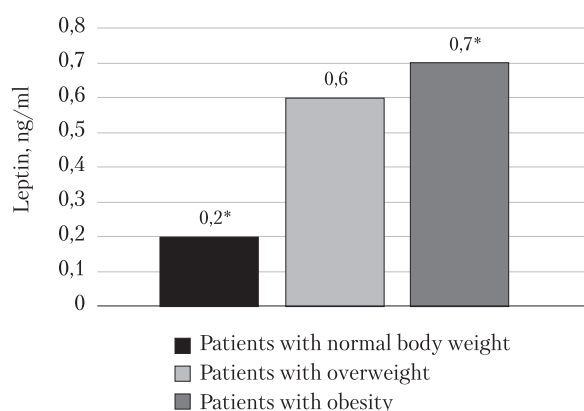


Fig. 4. Secretory activity of adipocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease vs body weight

* The difference between the indicators is significant ($p < 0.05$).

Table. Significant correlations between the leptin level and level of different clinical indicators

Indicator	τ	p-value
BMI	0.3	0.02
Female gender	0.3	0.01
Non-smoking history	-0.2	0.03
COPD Assessment Test indicators (total)	0.3	0.03
Severity of depression (according to HADS)	0.3	0.002
Quality of life (according to SGRQ)	0.3	0.01
Systolic blood pressure	0.2	0.02
Degree of pulmonary insufficiency	0.3	0.003
Forced vital capacity (FVC)	-0.2	0.04
Blood cholesterol level	0.3	0.01
Blood β -lipoproteins levels	0.2	0.04
Ultrasonographic right liver lobe size	0.4	0.01
Ultrasonographic gall bladder length	0.4	0.03
Ultrasonographic right kidney width	0.4	0.02

the risk of development of arterial hypertension in case of hyperleptinemia. At the same time, the direct correlations between the leptin level and diastolic and pulse BP were established in the male patients only ($\tau_1 = 0.5$; $p_1 = 0.001$; $\tau_2 = 0.4$; $p_2 = 0.003$).

Also, the leptin level was found to directly correlate with the degree of pulmonary insufficiency (PI) ($\tau = 0.3$; $p = 0.003$): it was the lowest in degree I PI patients (1.7 [0.9; 14.9] ng/ml), and as PI progressed, it increased (II degree PI: 16.1 [7.2; 43.6] ng/ml; $p_{I-II} = 0.02$; III degree PI: 24.7 [12.9; 60.4] ng/ml; $p_{I-III} = 0.006$). Besides, the leptin level was directly proportional to the forced vital capacity (FVC) ($\tau = -0.2$; $p = 0.04$).

In terms of lab test indicators, there were established direct correlations of the leptin level with the absolute neutrophil count in women ($\tau = 0.3$; $p < 0.05$), cholesterol ($\tau = 0.3$; $p = 0.01$) and β -lipoproteins levels ($\tau = 0.2$; $p = 0.04$) regardless of the gender. The leptin level was also associated with the structural dimensions in ultrasonic imaging: with the right liver lobe size ($\tau = 0.4$; $p = 0.01$), gall bladder length ($\tau = 0.4$; $p = 0.03$), right kidney width ($\tau = 0.4$; $p = 0.02$) and left liver lobe in women ($\tau = 0.6$; $p = 0.03$).

Then the patients were split into two groups. The patients with a normal leptin level ($n = 11$; BMI 23.0 [20.5; 24.1] kg/m²) went into group 1 and those with an elevated leptin level ($n = 31$; BMI 28.7 [25.7; 34.4] kg/m²) made group 2. The groups were similar in terms of gender complement and age (58.0 [44.0; 72.0] vs 61.0 [54.0; 67.0] years; $p > 0.05$). It was revealed that severe COPD occurred much more frequently in group 2 patients (clinical group E: 51.6 ± 9.0 vs 18.2 ± 11.6 %; $p < 0.05$), whereas group 1 patients had mild COPD (clinical groups A-B: 81.8 ± 11.6 vs 48.4 ± 9.0 %; $p < 0.05$).

For the normal leptin levels, its concentration directly correlated with the gender, being higher in women ($\tau = 0.5$; $p = 0.03$), systolic and pulse BP ($\tau = 0.5$ for both; $p = 0.02$), WBC and RBC counts in the urine sediment ($\tau_1 = 0.5$; $p_1 = 0.04$; $\tau_2 = 0.6$; $p_2 = 0.01$), right kidney width ($\tau = 0.7$; $p = 0.03$). Inversed correlation was observed with smoking (lower in smokers: $\tau = -0.5$; $p = 0.03$), haemoglobin and RBC levels ($\tau_{1,2} = -0.6$; $p_1 = 0.005$; $p_2 = 0.01$).

In group 2 patients, the leptin level was in direct correlation with the gender, being higher in women ($\tau = 0.4$; $p = 0.003$), total cholesterol level ($\tau = 0.3$; $p = 0.04$) and gall bladder length ($\tau = 0.5$; $p = 0.01$), and in inverse correlation with the monocytes count ($\tau = -0.3$; $p = 0.04$). Further elevation of the leptin level will associate with disturbed lipid metabolism and risk of infectious complications.

Discussion

Our study revealed that hyperleptinemia was much more frequent in patients experiencing acute exacerbation of COPD compared to healthy individuals. Similar findings, with subsequent reductions in leptin levels during remission periods, were reported by A. Vassiliou et al. [13]. Furthermore, research has shown that during COPD acute exacerbation, leptin levels not only increase in the patient's blood but also in their sputum [7]. This suggests that leptin plays a role not only in systemic inflammation but also in local inflammation associated with COPD, potentially serving as one of the biomarkers for its acute exacerbation.

We established that the leptin level inversely correlated with smoking history. Similar outcomes were obtained in the study by Y.A. Zhelyazkova et al., showing that it was COPD patients with no smoking history in whom the highest leptin

levels were found [15]. Earlier, the inverse correlation between the leptin level and nicotine addiction established using Fagerström test was described by M. Suhaimi et al. [10]. A suggestion can be made that these results stem from the effect of nicotine on major metabolism – higher energy expenditure results in a reduced body weight and, respectively, lower leptin levels. However, the role of excessive secretion of catecholamines because of smoking, which can have an effect on expression and secretion of leptin, should not be ruled out.

We detected a direct correlation between the leptin level and the severity of depression by HADS. Taking into consideration that leptin has anxiolytic and anti-depressant effects, this result can be put down to the fact that patients with hyperleptinemia caused by excessive body weight or acute exacerbation of COPD with inflammation syndrome activation, can develop leptin resistance, this leading to the loss of these effects, which causes depression and anxiety disorders [1]. Therefore, overweight and obesity due to leptin resistance can cause development of depression. On the other hand, depressive conditions can manifest themselves as eating disorders and cause body weight gain.

In our study, elevated circulating leptin levels in the COPD patients were associated with the disturbed pulmonary function. This may stem from the fact that in case of excessive weight or obesity, which are accompanied by hyperleptinemia, the inspira-

tory volume as well as the expiratory reserve volume decrease, which occurs due to the fat deposits in the chest and abdomen areas. Besides, the recent researches show that leptin participates in the regulation of synthesis and secretion of MUC5AC protein, which is the main component of the respiratory tract mucus [2]. In addition, leptin can promote not only the hyper secretion of mucus at COPD but also stimulate the production of a number of anti-inflammatory mediators, which with time leads to the thickening of the walls of the respiratory tract and its remodelling [4].

The relation between the enlarged liver and increased leptin level that we established is rather unclear. On the one hand, leptin suppresses lipogenesis and stimulates lipolysis, thereby making an antisteatotic effect on the liver; on the other hand, its pro-inflammatory and pro-fibrotic actions can cause the development of inflammation and fibrosis in the hepatic tissues, which indirectly corroborates the fact that leptin is recognized as a risk factor of hepatocellular carcinoma [6].

Conclusions

COPD patients with elevated leptin levels manifest not only with an increased body weight, but also with arterial hypertension, disturbed lipid metabolism, more pronounced pulmonary insufficiency, depressive disorders and lowered life quality with more severe subjective respiratory symptoms.

No conflict of interest.

Participation of authors: research concept and design – L.I. Pylypiv, O.M. Radchenko; collection of research materials, analysis of the research materials, statistical analysis, text writing – L.I. Pylypiv; supervision of the research – O.M. Radchenko, O.Y. Komarytsia; critical analysis of manuscript draft version – O.M. Radchenko, O.Y. Komarytsia, Z.I. Piskur; editing – O.M. Radchenko, L.I. Pylypiv; technical preparation of manuscript – L.I. Pylypiv, Z.I. Piskur.

References

1. Cernea S, Zoltai C, Berbecilă D, Șular FL. Prevalence of depression, anxiety and cognitive impairment in patients with type 2 diabetes from the central part of Romania. *Acta Medica Marisiensis*. 2016;62:209-16. doi: 10.1515/amma-2016-0014
2. Hao W, Wang J, Zhang Y, Wang Y, Sun L, Han W. Leptin positively regulates MUC5AC production and secretion induced by interleukin-13 in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 18;493(2):979-84. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.106. PMID: 28942146.
3. Jutant EM, Tu L, Humbert M, Guignabert C, Huertas A. The thousand faces of leptin in the lung. *Chest*. 2021 Jan;159(1):239-48. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.075. PMID: 32795478.
4. Korzh N, Ostrovskyy M. Diagnostic value of leptin in chronic obstructive pulmonary disease of the III degree in patients with excessive body weight. *Galician Med J*. [Internet]. 2019 Dec.28 [cited 2023Dec.26];26(4). Available from: <https://ifnmjournal.com/gmj/article/view/1080>.
5. Labaki WW, Han MK. Chronic respiratory diseases: a global view. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):531-33. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30157-0. PMID: 32526184.
6. Martínez-Uña M, López-Mancheño Y, Diéguez C, Fernández-Rojo MA, Novelle MG. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9368. doi: 10.3390/ijms21249368.
7. Masoud HH, Abd El-Hafeez AM, Ismail MS, Baharetha NG. Leptin as a local inflammatory marker in chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation. *Egypt J Bronchol*. 2019;13:139-47.
8. Papadopoulou A, Douzenis A, Christodoulou C, Gournellis R, Papageorgiou C, Markianos M. Body mass index and plasma leptin in psychiatric suicide attempters. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Oct;38(5):375-80. PMID: 29106793.
9. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25199978; PMCID: PMC4267898.
10. Suhaimi MZ, Sanip Z, Jan HJ, Yusoff HM. Leptin and calorie intake among different nicotine dependent groups. *Ann Saudi Med*. 2016 Nov-Dec;36(6):404-8. doi: 10.5144/0256-4947.2016.404. PMID: 27920412; PMCID: PMC6074209.
11. Usman S, Younus M, Jawed S. Effects of serum leptin on lung functions in obese and non obese adults. *Annals of King Edward Medical University*. 2018;24(2):751-5.
12. Uysal P, Uzun H. Evaluation of ghrelin and leptin in chronic obstructive pulmonary disease. *Eurasian J Pulmonol*. 2019;21:114-21.

13. Vassiliou AG, Vitsas V, Kardara M, et al. Study of inflammatory biomarkers in COPD and asthma exacerbations. *Adv Respir Med.* 2020;88(6):558-66. doi: 10.5603/ARM.a2020.0188. PMID: 33393648.
14. Vlasios V, Kardara M, Vasileiou A, et al. Biomarkers in COPD. The role of resistin and leptin. *Eur Resp J.* 2015;46(suppl 59): PA691. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA691.
15. Zhelyazkova YA, Tacheva TT, Dimov DM, Vlaykova DG, Bivolarska AV, Vlaykova TI. Possible role of serum leptin as biomarker in COPD. *Folia Med (Plovdiv).* 2019 Dec 31;61(4):512-21. doi: 10.3897/folmed.61.e47745. PMID: 32337886.

Л.І. Пилипів, О.М. Радченко, О.Й. Комариця, З.І. Піскур
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Рівень лептину в крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його кореляції з рівнями клініко-функціональних і анамнестичних показників

Лептин — гормон білої жирової тканини і біомаркер запалення, роль якого в перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) остаточно не встановлена.

Мета роботи — визначити рівень лептину та його кореляції з клініко-функціональними й анамнестичними показниками в пацієнтів із ХОЗЛ.

Матеріали та методи. За стандартним протоколом обстежено 42 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ і 20 здорових осіб як контрольну групу. Проведено ультразвукове сканування органів черевної порожнини, оцінку рівня лептину в сироватці крові, тривоги і депресії та якості життя.

Результати та обговорення. Установлено, що гіперлептинемія в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ траплялася значно частіше, ніж у здорових осіб ($(73,8 \pm 6,8)$ і $(40,0 \pm 11,0)$ %; $p < 0,05$). У пацієнтів із ХОЗЛ підвищений рівень лептину зафіксовано частіше, ніж нормальні показники ($(73,8 \pm 6,8)$ і $(26,2 \pm 6,8)$ %; $p < 0,01$). Гіперлептинемія значно частіше супроводжувалася тяжким перебігом ХОЗЛ із встановленням клінічної групи Е порівняно з нормолептинемією ($(51,6 \pm 9,0)$ і $(18,2 \pm 11,6)$ %; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз Кендалла виявив, що підвищення рівня лептину в крові асоціювалося зі зростанням індексу маси тіла ($\tau = 0,3$; $p = 0,02$), жіночою статтю ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$), відсутністю куріння в анамнезі ($\tau = -0,2$; $p = 0,03$), збільшенням виразності низки симптомів (задишки ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$), порушення діяльності вдома ($\tau = 0,3$; $p = 0,002$) та поза домом ($\tau = 0,3$; $p = 0,02$), нестачею енергії ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$)), зростанням тяжкості легеневої недостатності ($\tau = 0,3$; $p = 0,003$), зниженням форсованої життєвої ємності легень ($\tau = -0,2$; $p = 0,04$), зростанням систолічного артеріального тиску ($\tau = 0,2$; $p = 0,02$), вмісту холестерину ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$) і β -ліпопротеїнів ($\tau = 0,2$; $p = 0,04$), виразності депресії ($\tau = 0,3$; $p = 0,002$) та погіршенням якості життя ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$).

Висновки. Пацієнти з ХОЗЛ і підвищеним рівнем лептину характеризуються не лише збільшеною масою тіла, а й артеріальною гіпертензією, порушенням ліпідного обміну, виразнішою легеневою недостатністю, депресивними розладами, зниженням якості життя та виразнішими суб'єктивними респіраторними симптомами.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, лептин, гіперлептинемія.

Контактна інформація / Corresponding author

Пилипів Леся Ігорівна, к. мед. н., асист. кафедри внутрішньої медицини № 2
<https://orcid.org/0000-0003-1143-1626>
79010, м. Львів, вул. Ужгородська, 1
E-mail: dr_pylypivlesja@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 26.12.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 29.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Pylypiv LI, Radchenko OM, Komarytsia OY, Piskur ZI. The Level of Leptin in the Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Correlations with the Levels of Clinical, Functional and Anamnestic Indicators. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2024;1:46-51. doi: 10.30978/TB2024-1-46.
- Pylypiv LI, Radchenko OM, Komarytsia OY, Piskur ZI. The Level of Leptin in the Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its Correlations with the Levels of Clinical, Functional and Anamnestic Indicators. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2024;1:46-51. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-46>. Ukrainian.



І.Д. Дужий, Л.А. Бондаренко, В.В. Глиненко, В.П. Шевченко
Сумський державний університет

Ефективність лікування сімейного туберкульозу

Найдавніші знахідки, пов'язані з виявами туберкульозу, датуються IV–V тисячоліттям до н.е. Деякий час здавалося, що інфекція може бути незабаром подолана, але наприкінці 1980-х років зафіксовано значне збільшення захворюваності та смертності від легеневого й позалегенового туберкульозу. Паралельно зросла кількісно та якісно стійкість мікобактерій до антибактеріальних препаратів, особливо мультирезистентного типу, яка становить 60–65 % через 5–6 міс лікування. Ефективність хіміотерапії цього типу туберкульозу в Україні не перевищує 40–45 %, що свідчить про актуальність проблеми.

Мета роботи – порівняти ефективність лікування хворих-джерел туберкульозної інфекції і контактерів сімейного туберкульозу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 406 осіб, хворих на туберкульоз сімейного типу, яких розподілили на дві групи: групу порівняння (джерело туберкульозу) – 207 осіб і основну групу (контактери) – 199. Обстеження проводили відповідно до стандартів, лікування – за протоколами МОЗ України.

Результати та обговорення. Джерелами мультирезистентних мікобактерій у групі порівняння було 42,6 % хворих, в основній групі – 39,4 % ($p > 0,05$), що свідчить про однотипність походження. Чутливі форми мікобактерій туберкульозу в групі порівняння виявлено в 20,0 % пацієнтів, в основній групі – у 20,2 %. Не вдалося абацилювати у групі порівняння 27,8 % хворих, в основній групі – 8,1 %, що менше в 3,5 рази ($p < 0,001$). Рецидиви впродовж 2 років спостереження в групі порівняння мали місце в 16,4 % осіб, в основній групі – у 9,0 %. Померло відповідно 13,0 і 8,5 % хворих. Соціальна реабілітація в групі порівняння зафіксована у 16,5 % працездатних осіб, в основній групі – у 24,6 %, що більше в 1,5 рази ($p < 0,05$).

Висновки. Ефективність лікування хворих основної групи значно перевищувала таку в групі порівняння, що підтверджує значення організаційних заходів у фтизіатрії.

Ключові слова

Сімейний туберкульоз, лікування, ефективність.

Туберкульозна інфекція існувала тисячі років до н.е., що підтверджено археологічними дослідженнями, під час яких виявлено елементи туберкульозної гранульоми в артефактах археологічних розкопок і мікобактерії туберкульозу в гробницях єгипетських фараонів. Тривалий час здавалося, що інфекція може бути поборена. Проте наприкінці 1980-х років зафіксовано зростання захворюваності на туберкульоз легень і позалегеновий туберкульоз на всіх континентах, особливо в країнах, що розвиваються. Україна належить до групи країн з високим рівнем захворюваності на

туберкульоз. Найбільший рівень захворюваності зареєстровано в південно-східних регіонах Малої Азії та на Африканському континенті. З огляду на це ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною проблемою і зафіксувала епідемію цієї хвороби.

Особливостями епідемічної ситуації з туберкульозу у світі та зокрема в Україні є збільшення захворюваності на поширені форми інфекції та резистентності мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів. Це спричинено економічною ситуацією, значними міграційними процесами як місцевого населення, так і зарубіж-

них громадян. Окрім первинної стійкості мікобактерій, яка становить 30–35 %, спостерігається тенденція до розвитку вторинної резистентності на тлі антибактеріальної терапії через 5–6 міс лікування у 45–65 % хворих [7, 8]. За цим показником Україна посідає перше місце в Європі та входить до першої п'ятірки у світі.

Більшість зарубіжних авторів наголошують на значенні в розвитку резистентного туберкульозу побутових умов [9, 10], особливо тривалості контакту з хворими. Так, тривалість 5 год/добу збільшує ризик розвитку туберкульозу в контактерів у 4,7 разу. Щільність такого контакту має особливе значення. При площі спальні < 8 м² на 2 особи вірогідність розвитку інфекції збільшується в 5,3 разу [11, 12]. Ці автори до ризиків захворювання відносять також особливості харчування та контакту.

Ефективність лікування хворих із мультирезистентністю мікобактерій туберкульозу в Європі < 60 %, в Україні – 40–45 % [8]. За протоколом МОЗ України, для призупинення інтенсифікації резистентності такі хворі мають бути переведені на паліативне лікування в амбулаторних умовах [3]. Оскільки більшість із цих хворих не є соціально відповідальними, вони діють відповідно до своїх «уподобань» без обмежень, відвідуючи магазини, користуючись громадським транспортом тощо, що збільшує для оточуючих небезпеку інфікуватися як первинно, так і вторинно та ще й масивно, зокрема резистентними штамми мікроорганізмів. Найбільшу стурбованість викликає перебування таких хворих у сімейних умовах, де відбувається тісний контакт із членами сім'ї з відповідними наслідками. Серед хворих на туберкульоз щорічно фіксують близько 1 млн дітей віком до 15 років, понад 225 тис. цих дітей помирає щорічно [1]. В Україні в останніх 5–10 років спостерігається зростання захворюваності дітей усіх вікових категорій [2]. Зрозуміло, що всі вони живуть у сім'ях, члени яких хворі не лише на туберкульоз легень чи інші форми, а і на хіміорезистентний та мультирезистентний туберкульоз.

З огляду на наведене вище протидія туберкульозу залишається одним із декларованих державою пріоритетних напрямів у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Уряд України запропонував концепцію загальнодержавної цільової програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2018–2021 рр., але значних результатів від впровадження цієї програми немає. Збільшення захворюваності дітей протягом останніх років є показником епідемічного неблагополуччя щодо туберкульозу в країні в цілому та в окремих регіонах.

Для зменшення тягаря туберкульозу в Україні прийнято 5 законів, 3 розпорядження Кабінету Міністрів, 23 накази МОЗ України, діють 44 міжнародні рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування хворих на туберкульоз, але темпи зменшення захворюваності та хворобливості незадовільні, що підтверджено даними ВООЗ, згідно з якими в нашій країні щорічно недовиявляють близько 25 % вперше захворілих. Останні поповнюють базу джерел туберкульозної інфекції. Ситуацію ускладнюють невелика ефективність лікування, низькі доходи населення та війна з Росією [4–6]. Особливу роль у ланцюгу епідемічного процесу відіграє сімейний туберкульоз. На нашу думку, вивчення особливостей лікування та його ефективності вплине на всі ланки епідемічного процесу, деталі якого визначені нашим співвітчизником епідеміологом Л.В. Громашевським.

Оскільки туберкульоз залишається основною причиною смертності дорослого населення, актуальним завданням є дослідження ефективності лікування сімейного туберкульозу.

Мета роботи – порівняти ефективність лікування хворих-джерел туберкульозної інфекції і контактерів сімейного туберкульозу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 406 осіб, хворих на туберкульоз сімейного типу, яких розподілили на дві групи. У групу порівняння залучено 207 хворих, виявлених першими за певною адресою, які були джерелом туберкульозу для інших співмешканців (осередок сімейного туберкульозу), в основну групу – 199 осіб, які мешкали разом із вперше виявленим хворим на туберкульоз і, відповідно, були його контактерами. Захворювання в контактерів виявила не спеціалізована (фтизіатрична) служба, а інші служби надання медичної допомоги.

Вивчено безпосередні та віддалені результати амбулаторного лікування вперше виявлених хворих на легеневі та позалегенові форми туберкульозу, вивчено результати лікування абацильованих хворих протягом продовженого курсу антибактеріальної терапії та лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, переведених на паліативне лікування без ізоляції хворих від членів їхніх сімей.

Обстеження хворих проводили за стандартними методиками з обов'язковим використанням спеціальних методів: променевого (традиційне рентгенологічне, томографічне та комп'ютернотомографічне дослідження), ендоскопічних, мікроскопічних, бактеріологічних та імунологічних (Gene Xpert).

Таблиця 1. Терміни виявлення туберкульозу у хворих групи порівняння

Обставини виявлення туберкульозу	Легеневий туберкульоз					Позалегеневий туберкульоз				
	До 5 днів	До 10 днів	До 20 днів	До 30 днів	Через 40 днів	До 5 днів	До 10 днів	До 20 днів	До 30 днів	Через 40 днів
Активне звернення — 164 (79,2 %)	—	12 (6,0 %)	128 (64,3 %)	19 (9,2 %)	7 (3,4 %)	2 (1,0 %)	—	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Пасивне звернення — 42 (20,3 %)	—	6 (2,9 %)	22 (10,6 %)	8 (3,9 %)	6 (2,9 %)	—	—	—	—	—
Разом (n = 207)	—	18 (8,7 %)	150 (72,5 %)	27 (13,0 %)	13 (6,3 %)	2 (0,97 %)	—	2 (0,97 %)	1 (0,48 %)	1 (0,48 %)

Результати та обговорення

У групі порівняння виявлено 115 бацилярних хворих, в основній групі — 99. Чутливі форми мікобактерій туберкульозу зареєстровано в 23 (20,0 %) осіб у групі порівняння, монорезистентні — у 21 (18,3 %), полірезистентні — у 16 (13,9 %), мультирезистентні — у 49 (42,6 %), з розширеною резистентністю — у 6 (5,2 %), в основній групі відповідно у 20 (20,2 %), 17 (17,2 %), 16 (16,2 %), 39 (39,4 %) і 7 (7,0 %). Отже, за типами чутливості мікобактерій туберкульозу та їхньою частотою хворі обох груп статистично значущо не відрізнялися, що можна вважати свідченням тождного походження мікобактерій туберкульозу та додатковим підтвердженням наявності у хворих обох груп туберкульозу сімейного типу. З огляду на це результати лікування є порівнянними.

Лікування хворих обох груп проводили відповідно до наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. і протоколів з урахуванням індивідуальних особливостей і патогенезу захворювання.

Установлено, що легеневий туберкульоз у групі порівняння верифікували переважно до 20 днів при активному зверненні у 128 (64,3 %) пацієнтів, пізніше (30–40 днів і більше) — у 26 (12,6 %), при пасивному зверненні — відповідно у 22 (10,6 %) і 14 (6,7 %). Упродовж 5 днів не встановлено діа-

гнозу жодному пацієнту в групі порівняння, до 10 днів при активному і пасивному зверненні — у 18 (8,7 %) хворих. Переважно діагноз встановлено пізніше 20-го дня — у 190 (91,8 %) осіб (табл. 1). Отже, мала місце пізня діагностика хронічного інфекційного захворювання.

Серед контактерів у перших 5 днів при активному зверненні діагноз верифіковано у 78 (39,2 %), при пасивному — у 16 (8,0 %). Загалом у цей термін встановлено діагноз у 94 (47,2 %) осіб, тобто майже в половині обстежених, тоді як у групі порівняння — у жодного. До 10-го дня діагноз верифіковано в 67 (33,7 %) і 10 (5,0 %) хворих за активного та пасивного звернення відповідно (табл. 2). На нашу думку, різниця в термінах встановлення діагнозу туберкульозу була основною причиною відмінності за ефективністю лікування між дослідженими групами.

При вивченні абацільювання хворих у групі порівняння протягом інтенсивної фази лікування зареєстровано ефективність у 63 (54,8 %) осіб, в основній групі — у 72 (72,7 %), що було більше в 1,3 разу ($p < 0,05$). У групі порівняння за наявності чутливих мікобактерій туберкульозу абацільювання у цей термін мало місце в 17,4 % хворих, за наявності монорезистентних мікобактерій туберкульозу — у 12,2 %, що менше в

Таблиця 2. Терміни виявлення туберкульозу у хворих основної групи

Обставини виявлення туберкульозу	Легеневий туберкульоз					Позалегеневий туберкульоз				
	До 5 днів	До 10 днів	До 20 днів	До 30 днів	Через 40 днів	До 5 днів	До 10 днів	До 20 днів	До 30 днів	Через 40 днів
Активне звернення — 170 (85,4 %)	78 (39,2 %)	67 (33,7 %)	2 (1,0 %)	—	—	6 (2,9 %)	11 (5,5 %)	1 (0,5 %)	—	—
Пасивне звернення — 29 (14,6 %)	16 (8,0 %)	10 (5,0 %)	—	—	—	—	1 (0,5 %)	2 (1,0 %)	—	—
Разом (n = 199)	94 (47,2 %)	77 (38,7 %)	2 (1,0 %)	—	—	6 (2,9 %)	12 (6,0 %)	3 (1,5 %)	—	—

Таблиця 3. Абацильовання хворих у групі порівняння під впливом антибактеріальної терапії

Профіль резистентності	Загальна кількість бактеріовиділювачів		Через 2 міс		Через 4—5 міс		Через 6 і 9 міс		Не абацильовані консервативно	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чутливий	23	20,0	20	17,4	3	2,6	0	—	0	—
Монорезистентний	21	18,3	14	12,2	3	2,6	0	—	0	—
Полірезистентний	16	13,9	6	5,2	4	3,5	0	—	3	2,6
Мультирезистентний	49	42,6	17	14,8	4	3,5	3	2,6	25	21,7
Розширена резистентність	6	5,2	0	0	1	0,9	2	1,7	3	2,6
Разом	115	55,6	63	54,8	15	13,0	5	4,3	32	27,8

Таблиця 4. Абацильовання хворих основної групи під впливом антибактеріальної терапії

Профіль резистентності	Загальна кількість бактеріовиділювачів		Через 2 міс		Через 4—5 міс		Через 6 і 9 міс		Не абацильовані консервативно	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чутливий	20	20,2	20	20,2	1	1,0	0	—	0	—
Монорезистентний	17	17,2	17	17,2	3	3,0	0	—	0	—
Полірезистентний	16	16,2	13	13,1	3	3,0	0	—	0	—
Мультирезистентний	39	39,4	25	25,3	6	6,0	2	2,0	6	6,1
Розширена резистентність	7	7,0	1	1,0	2	2,0	0	0	2	2,0
Разом	99	49,7	72	72,7	13	13,1	0	0	8	8,1

1,4 разу, за наявності полірезистентного туберкульозу — у 5,2 %, що менше, ніж за чутливого туберкульозу, в 3,3 разу ($p < 0,05$). При розширеній резистентності абацильовання не виявлено.

Результати лікування хворих в основній групі відрізнялися від таких у групі порівняння. Так, при чутливому туберкульозі, монорезистентному і полірезистентному всі хворі були абацильованими. При розширеній резистентності відсутність абацильовання зафіксована в 2 (2,0 %) пацієнтів. Не були абацильованими в групі порівняння 3 (2,6 %) хворих на полірезистентний туберкульоз і 3 (2,6 %) із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу.

Найгіршими були результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз: у групі порівняння залишилися неабацильованими 25 (21,7 %) осіб зі 115, що становить 51,0 % від тих, кому проведено лікування. В основній групі абацильовання не досягнуто у 6 (6,1 %) хворих на мультирезистентні форми туберкульозу, що в 3,5 разу ($p < 0,05$) менше, ніж у групі порівняння. Загалом у групі порівняння не було абацильовано 32 (27,8 %) особи, в основній групі — 8 (8,1 %), що менше в 3,5 разу ($p < 0,001$) (табл. 3 і 4).

Грунтуючись на традиціях вітчизняної школи фтизіатрії і фтизіохірургії (А. Собкевич, Ф. Яновський, І. Слепуха, М. Пилипчук) при хворобах легень специфічного та неспецифічного генезу потрібно враховувати суб'єктивні відчуття хво-

рих і, що особливо важливо, — об'єктивні зміни за даними променевих досліджень, ми враховували рентгено-морфологічні залишкові зміни, серед яких виділяли «малі та великі» залишкові утворення, оскільки вони можуть спричинити реактивацію туберкульозу легень за типом загострення чи рецидивів. До них належать обмежені 1—2 сегментами фіброзно-вогнищеві утворення, які інтерпретують як малі залишкові зміни, та поширеніші, що охоплюють одну частку чи більше за типом фіброзної деформації легенево-судинного малюнка з наявністю щільних і звапнених вогнищ різного розміру. У хворих групи порівняння малі та великі зміни виявлено в однаковій кількості випадків (49 (23,7 %)), тоді як у хворих основної групи залишкові зміни зафіксовано в 35 (17,6 %) і 26 (13,1 %) випадках утворень малого та великого типу відповідно. Різниця становила 6,1 та 10,6 % для малих і великих утворень ($p < 0,05$).

Рецидиви впродовж 2 років спостереження в групі порівняння мали місце в 34 (16,4 %) осіб, в основній групі — у 18 (9,0 %), що менше в 1,8 разу ($p < 0,05$). Лікування хворих із рецидивними процесами потребує значно більших витрат, ніж лікування вперше діагностованого туберкульозу. Однак вказівки МОЗ підрахувати і порівняти ці показники в певному регіоні не було. А було б цікаво проаналізувати різницю при лікуванні хворих обох груп.

На розвиток рецидивів впливає прихильність до лікування, яка становила в нашому дослідженні 66,3 та 75,8 % у групі порівняння та основній групі відповідно. Це впливало на тривалість лікувального періоду.

Відомо, що в осіб із рецидивами резистентності мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів значно збільшується, що суттєво погіршує епідемічну ситуацію в країні. З чим і за що ми боремося? Підходи до лікування хворих, орієнтовані на абацілювання, а не на морфологічні зміни, не зменшують тягар туберкульозного навантаження на суспільство, а збільшують. Це призвело до смерті 13,0 % хворих у групі порівняння та 8,5 % в основній групі, що менше в 1,5 разу ($p < 0,05$). Це дає підставу припустити, що навіть пасивне відновлення диспансерних підходів поліпшує об'єктивність лікування хворих на туберкульоз. Складається враження, що за сьогодні ми не бачимо майбутнього. Тоді як розглядати декларації ВООЗ і МОЗ про зменшення туберкульозного тягара? Для відповіді на це необхідно провести дослідження.

Повна соціальна реабілітація з відновленням працездатності відбулася в 45 (24,6 %) осіб в основній групі та в 33 (16,5 %) у групі порівняння, що менше в 1,5 разу ($p < 0,05$). Інвалідність 2-ї групи встановлено відповідно в 1,5 та 2,9 % осіб, інвалідність 3-ї групи — у 4,8 та 6,5 %.

Отже, ефективність лікування та його наслідки були кращими при відповідній організації роботи, а саме в основній групі, оскільки вони мали «заявлений» контакт із джерелом туберкульозу, що змусило медичну службу провести цілеспрямовано обстеження та інші заходи, зазначені у відповідному протоколі.

Висновки

1. Терміни виявлення хворих в основній групі — у перших 10 днів звернення до лікаря, тоді як у групі порівняння — переважно пізніше 20-го дня звернення до лікаря.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу — Л.А. Бондаренко; статистичне опрацювання даних — В.В. Глиненко, В.П. Шевченко; написання тексту — Л.А. Бондаренко, В.В. Глиненко, В.П. Шевченко; редагування тексту — І.Д. Дужий.

Список літератури

1. Веселовський ЛВ. Смертність хворих на туберкульоз легень, її структура, причини та організаційні заходи щодо зниження: Дисертація. Київ; 2018. 18 с.
2. Дужий ІД, Олещенко ГП, Шевченко МЮ, Шевченко ЮЮ, Яркова НВ. Аналіз захворюваності на вперше виявлений активний позалегеневий туберкульоз в Україні та Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;(1):37-43. doi: 10.30978/ТВ-2022-1-37.
3. Про затвердження заходів та засобів щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами: Наказ МОЗ України від 03.08.2020 р. № 1777. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1110-20#Text>.
4. Сахелашвілі МІ, Костик ОП, Сахелашвілі-Біль ОІ. Особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу у підлітків із контактів. Український пульмонологічний журнал. 2018;(1, дод.):61-2.
5. Сахелашвілі МІ, Піскур ЗІ, Сахелашвілі-Біль ОІ та ін. Застосування VI-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: 2. Прихильність до лікування в групі порівняння становила 66,3 %, в основній групі — 75,8 %.
3. Неабацілюваних джерел туберкульозної інфекції після закінчення лікування в групі порівняння було 27,8 %, в основній групі — 8,1 %, що менше в 2,7 разу ($p < 0,001$).
4. Ускладнення у групі порівняння зареєстровано в 13,5 % осіб, в основній групі — у 4,3 %, що менше в 3,1 разу ($p < 0,001$).
5. Великі рентгено-морфологічні зміни в реконвалесцентів у групі порівняння мали місце у 23,7 % випадків, в основній групі — у 13,1 %, малі зміни — відповідно в 23,7 та 17,6 %.
6. Оперативні втручання застосовували в групі порівняння у 10,1 % хворих, в основній групі — у 7,5 %.
7. Рецидиви туберкульозу в реконвалесцентів у групі порівняння мали місце в 16,4 % випадків, у реконвалесцентів в основній групі — у 9,0 %.
8. Померло в групі порівняння 13,0 % хворих, в основній групі — 8,5 %.
9. Працездатність відновилося в 16,5 % хворих групи порівняння та в 24,6 % основної групи, що більше в 1,5 разу ($p < 0,05$). Інвалідність 2-ї групи встановлено відповідно в 2,9 і 1,5 % осіб, інвалідність 3-ї групи — у 6,5 і 4,8 %.
10. Позалегеневий туберкульоз у групі порівняння зафіксовано в 3,4 % хворих, в основній групі — у 13,1 %, що частіше в 3,9 разу. Це можна пояснити кращою організацією діагностичної і лікувальної роботи у хворих основної групи, оскільки вони були контактерами з туберкульозними хворими, що «змусило» лікарів поставитися до них із належною відповідальністю, а виконання певних організаційних заходів було цілеспрямованішим.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити особливості перебігу, тривалості та ефективності антибактеріальної терапії хворих на рецидивні й позалегеневі форми сімейного туберкульозу.

- оцінка ефективності. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;(1):37-43. doi: 10.30978/TB-2023-1-37.
6. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;(1):10-7. doi: 10.30978/TB2020-1-10.
 7. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО та ін. Перспектива покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. Інфекційні хвороби. 2017;(4):10-21. doi: 10.11603/1681-2727.2017.4.8418.
 8. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу — реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Укр пульмонол журн. 2018;2:6-10. doi: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10.
 9. Chen J, Chen L, Zhou M, Wu G, Yi F, Jiang C, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis within family households by DTM-PCR and MIRU-VNTR genotyping. BMC Infect Dis. 2022 Feb 26;22(1):192. doi: 10.1186/s12879-022-07188-7.
 10. Karbito K, Susanto H, Adi MS, Sulistiyani S, Handayani OWK, Sofro MAU. Latent tuberculosis infection in family members in household contact with active tuberculosis patients in Semarang City, Central Java, Indonesia. J Public Health Afr. 2022 Jul 27;13(2):2157. doi: 10.4081/jphia.2022.2157.
 11. Levani Ye, Alfaray RI, Zharfan RS, Dewayani A, Fauzia KA, Saruuljavkhlan B, et al. The Presence of Other TB Cases in the Family as a Substantial Factor Influencing the Level of Knowledge and Perception of TB patients. Biomolecular And Health Science Journal. 2021;4(1):26-29. doi: 10.20473/bhsj.v4i1.25690.
 12. Qadeer E, Fatima R, Haq MU, Yaqoob A, Kyaw NTT, Shah S, et al. Yield of facility-based verbal screening amongst household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis in Pakistan. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2017 Mar 1;7:22–27. doi: 10.1016/j.jctube.2017.01.004.

I.D. Duzhyi, L.A. Bondarenko, V.V. Hlynenko, V.P. Shevchenko
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Effectiveness of Family Tuberculosis Treatment

Knowledge about tuberculosis dates back to 4–5 thousand years BC. For a while, it seemed that the infection might soon be overcome. However, since the late 1980s, there has been a significant increase in the incidence and mortality of both pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. In parallel to this, there has been an emergence and increase in the quantitative and qualitative resistance of mycobacteria to antibacterial drugs, especially the multidrug-resistant type, reaching 60–65 % among patients treated for 5–6 months. The effectiveness of chemotherapy for this type of tuberculosis in Ukraine does not exceed 40–45 %, which determines the urgency of the problem.

Objective — to compare the effectiveness of treatment of patients — sources and family contacts of tuberculosis.

Materials and methods. Under our observation there were 406 individuals with familial-type tuberculosis, who were divided into the comparison group (source of tuberculosis) — 207 people, and the main group (contacts) — 199 people. The examinations were conducted according to the established standards. Treatment followed the protocols of the Ministry of Health of Ukraine.

Results and discussion. The sources of multidrug-resistant mycobacteria in the comparison group were found in 42.6 % of patients, and among the family contacts of tuberculosis — 39.4 % ($p > 0.05$), indicating a similar origin. Drug-sensitive forms of tuberculosis mycobacteria were detected in 20.0 % of the comparison group and 20.2 % in the main group. We failed to abacillate 27.8 % patients in the comparison group and 8.1 % in the main group, which is 3.5 times less ($p < 0.001$). Relapses within 2 years observation occurred in 16.4 % of convalescents in the comparison group and 9.0 % in the main group. Mortality rate of the comparison group is at 13.0 % and 8.5 % of the main group patients. Social rehabilitation of individuals capable of working in the comparison group occurred in 16.5 %, and 24.6 % in the main group, which is 1.5 times more ($p < 0.05$).

Conclusions. Therefore, the effectiveness of patient treatment in the main group significantly exceeded that of patients in the comparison group, confirming the importance of organizational measures in phthisiology.

Keywords: family tuberculosis, treatment, effectiveness.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції / Received 05.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий ІД, Бондаренко ЛА, Глиненко ВВ, Шевченко ВП. Ефективність лікування сімейного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:52-57. doi: 10.30978/TB2024-1-52.
- Duzhyi ID, Bondarenko LA, Hlynenko VV, Shevchenko VP. Effectiveness of Family Tuberculosis Treatment. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:52-57. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-52>. Ukrainian.



H.H. Holka, V.V. Vesnin, V.V. Burlaka, A.O. Oliynyk,
O.H. Fadeev, O.V. Hoptsii, E.Yu. Frolova-Romaniuk
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

A Study of the Effect of Specific Antibacterial Therapy on the Course of Tuberculous Spondylitis in an Experiment

Objective — to assess the impact of modern antibacterial therapy on the development of a specific destructive process in experimental tuberculous spondylitis in animals.

Materials and methods. The experiments were conducted on 40 sexually mature guinea pigs (age over 6 months) with an average weight of 350–500 grams. Tuberculous spondylitis was induced using a proprietary method (Patent No. 112423 (UA) Ukraine).

All experimental animals were divided into 4 equal groups. Groups 1–3 (main groups) received an injection of 0.5 ml of *M. tuberculosis* suspension (0.1 mg of dry weight in 1 ml) into the body of the vertebra, according to the specified method. Group 4 served as the control, receiving an injection of sterile physiological solution (0.9 % NaCl, 0.5 ml) into the vertebra.

Specific first-line antibacterial drugs (ABDs) consisting of isoniazid, streptomycin, and rifampicin were administered to Group 1, which consisted of 10 guinea pigs. Group 2, also comprising 10 guinea pigs, received specific second-line ABDs, including amikacin, rifabutin and ofloxacin. Groups 3 and 4, each consisting of 10 guinea pigs, received no treatment.

Results and discussion. The morphological analysis revealed the presence of an active tuberculosis process in the vertebral bodies and paravertebral tissues of animals subjected to tuberculosis simulation, regardless of whether they received specific first-line ABD treatment or not. Notably, the severity of destructive changes in affected vertebrae was similar between untreated animals and those treated with first-line ABDs.

Animals modeled for tuberculosis and treated with specific second-line ABDs exhibited a suppression of the pathological process. This was evidenced by the formation of immature bone and connective tissue to varying degrees, along with the presence of a delineating zone separating the inflammatory focus from healthy tissue in the early stages of the disease (one month).

Conclusions. Based on the histological examination of the vertebral bodies, it was established that the animals treated with specific first-line ABD showed clear morphological features of tuberculous inflammation. In animals treated with specific second-line ABD, inhibition of the pathological process.

This study showed that the implementation of modern intensive specific antibacterial therapy in experimental conditions allows to achieve the delimitation of the destructive process in the relatively early stages of the disease development (4–5 weeks).

The obtained new knowledge about the pathomorphological features of the course of TS against the background of carrying out specific antibacterial therapy allows radical surgical interventions on the musculoskeletal system without the risk of generalization of the tuberculosis process at an earlier time (compared with the generally accepted ones).

Keywords

Experimental modeling of tuberculous spondylitis, antibacterial therapy.

At the current stage, Ukraine belongs to the group of countries with a high incidence rate of tuberculosis and has a significantly higher incidence rate than in the vast majority of Central and Eastern European countries [1, 10].

According to epidemiological surveillance data, the incidence rate of tuberculosis in Ukraine is 45.1 per 100,000 population. In 15 regions of our country, there is an increase in the incidence of tuberculosis [1].

In the conditions of the current epidemiological situation in Ukraine, bone and joint tuberculosis (BJT) occupies the first place in the structure of the incidence and morbidity of extrapulmonary tuberculosis, and in the structure of the total incidence of tuberculosis, extrapulmonary localizations account for 10.6 % [1, 5, 10].

In turn, the specific weight of tuberculous spondylitis (TS) in BJT in adults takes the leading place and reaches 40.0–61.5 % [7, 20, 21]. The main manifestations of a specific inflammatory process in the spine are the destruction of the vertebrae, resulting in a violation of the stability of the spine, development of its deformations, chronic back pain. In 40–75 % of cases, infectious inflammatory diseases of the spine occur with neurological complications of varying degrees of severity, presence of overflow abscesses, fistulae [4, 7, 12, 15, 19].

In the scientific literature, the topic of experimental pulmonary tuberculosis is presented quite widely both in domestic specialised literature and especially in foreign literature, but the issue of experimental bone and joint tuberculosis is presented only in isolated publications [13, 14, 17].

The world priority in experimental modeling of BJT rightfully belongs to the Leningrad Institute of Tuberculosis Surgery. Until now, the works of P.G. Kornev and E.M. Belendir, known worldwide, are devoted to the study of BJT development using experimental models of this disease in animals [2, 6, 9].

It is important to note that the vast majority of experimental studies on BJT, both in the Commonwealth of Independent States (CIS) countries and abroad, were conducted long before a clear understanding of BJT development and in the pre-antibacterial era of medicine. The majority of known experimental tuberculosis models are based on the intravenous hematogenous introduction of *Mycobacterium tuberculosis*. In our opinion, this approach hinders the full reproduction of the prespondylitic stage of the disease development [6, 1].

At the same time, during a literature search on the Internet over the past 15 years, we managed to find only a few publications devoted to the study of BJT in experimental conditions, which in their main

mass relate to issues of diagnosis or the development of certain types of surgical intervention [13, 16, 18].

Fundamentally important, in our opinion, is the lack of experimental studies in the world scientific literature dedicated to the study of the impact on the destructive specific tuberculous inflammatory process of the spine, not only of modern antibacterial antituberculosis drugs, which have been introduced into the treatment standards over the past decades (amikacin, rifabutin, ofloxacin), and those that were used in clinical practice at the end of the last century. The only exception is the study of the effect of streptomycin on the course of tuberculous inflammation of the musculoskeletal system, conducted by O.P. Skoblin in 1953 [7].

Objective – to assess the impact of modern antibacterial therapy on the development of a specific destructive process in experimental tuberculous spondylitis in animals.

Materials and methods

The research was conducted on the basis of Kharkiv Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine. Experiments were conducted on 40 sexually mature (more than 6 months) guinea pigs (average weight 350–500 g). The protocol of the experiment on animals was approved by the Commission on Bioethics of Kharkiv National Medical University, in accordance with the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.

When comparing the structure of the spine, according to the literature, the shape and size of guinea pig vertebrae differ from those of humans, but the general plan of the anatomical structure of the spine is similar [3]. The choice of animals is also due to high susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*.

Modeling of tuberculous spondylitis was carried out on the basis of the method developed by us (Patent No. 112423 (UA) Ukraine) [8]. The basis of a useful model was the task of creating a model of tuberculous spondylitis as close as possible to the natural process based on its clinical and radiological features.

According to the useful model, the animal is immobilised and in a position on the right or left side, the skin in the area of the projection of the lumbar spine above the wing of the iliac bone is freed from fur and treated with an iodine solution, the operating field is separated with sterile napkins, and layer-by-layer external abdominal access is performed to the front-lateral surface of the bodies vertebrae of the L2–L4 segments by separating the muscles of the anterior abdominal wall and squeezing the parietal sheet of the peritoneum together

with the contents of the abdominal cavity to the medial side. After highlighting the anterior-lateral surface of the vertebral bodies, the segmental vessels are visualised, the latter are taken on holders from two sides, tied and cut, then a culture of mycobacteria tuberculosis of 0.5 ml suspension of *M. bovis* strain Valle is injected into the body of the vertebra under visual control with a syringe. Ligation of segmental vessels significantly impairs blood circulation in the vertebra, thereby creating favorable conditions for the development of a specific inflammatory process. The postoperative wound is sutured in layers, followed by dynamic clinical and radiological control until the appearance of clinical and radiological signs of tuberculous spondylitis.

All experimental animals were divided into 4 equal groups:

- Groups 1–3 (main) – an injection of 0.5 ml of *M. tuberculosis* suspension (0.1 mg of dry weight in 1 ml) into the body of the vertebra according to the method.
- Group 4 – control. The animals were injected with a sterile physiological solution (0.9 % – 0.5 ml) into the body of the vertebra.

Group 1 – 10 guinea pigs were treated with specific first-line antibacterial drugs (ABD) (isoniazid, streptomycin, rifampicin). Group 2 – 10 guinea pigs were treated with specific second-line antibacterial drugs (ABD) (amikacin, rifabutin, ofloxacin). Group 3, 4 with 10 guinea pigs in each received no treatment.

Specific ABDs were administered in dosages according to the weight of the animals (parenterally) every day.

The choice of the site of infection was due to the high frequency of > 50 % localization of primary osteitis in the subchondral zone of the body of the vertebral bone in TS patients.

Before the start of the experiment, the animals were examined for the presence of parasitic and infectious diseases, followed by the Mantoux reaction with 25 tuberculin units of *M. bovis* and *M. avium*. In all the selected animals, the results of the Mantoux reaction testified to the absence of immunity to tuberculosis, which means that these animals do not suffer from tuberculosis and have not suffered from it.

At the first stage of the experiment, 16 animals (4 from each group) were withdrawn from the experiment after the detection of signs of the spondylitic stage of tuberculous spondylitis (after 1 month). At the second stage, after the clinical and radiological spondylitic stage was detected, 16 animals were also killed. Removal from the experiment was carried out by overdose of ether.

Further on, we waited for the appearance of the post-spondylitic stage or remission of the disease,

but most animals in which TS was modeled died within 3 to 4 months. The cause of death of these animals, according to the results of the macroscopic examination at autopsy, was the generalization of the infectious process with subsequent damage to vital organs and systems.

We managed to obtain the post-spondylitic stage of the disease only in 2 guinea pigs of the second group, treated with specific second-line ABDs. Two guinea pigs of the control group were at the end of the experiment without any signs of an infectious process.

Dynamic observation of all animals was carried out with detailed clinical examination, weighing, examination of the function of the spine and lower limbs. During the clinical examination, the behavior, posture and nature of movement of the animals were taken into account.

X-ray examination was carried out according to indications from 3 to 5 times during the period of observation of an animal. Radiography of the spine was carried out when the guinea pig was fixed on a special machine and immobilized with xylazine (5 mg per 1 kg of animal weight). The structure of the vertebrae, the condition and size of the intervertebral discs, the presence of foci of destruction, their time course, and the condition of the paravertebral tissues were studied.

X-ray signs of tuberculous spondylitis included: deformation of the locking plates; narrowing of the intervertebral space due to the destruction of the intervertebral disc; wear of vertebrae; focal osteoporosis; wedge-shaped deformation of the vertebra; compression fractures.

All animals removed from the experiment were subjected to a pathomorphological examination.

Results and discussion

One month after infection, all animals of the main observation group had an average temperature increase of 0.5°, and at the same time, restriction of movement in the large joints of the lower limbs appeared and increased. The loss of body weight of the animals ranged from 20.0 to 40.0 g. Six guinea pigs developed overflow abscesses on the anterior and medial surface of the thigh. Development of abscesses could be a consequence of the destruction of the cortical layer near the focus of destruction, followed by the involvement of paravertebral tissues in the inflammatory process and the migration of necrotic masses through the muscles to the thigh. X-rays of the spine showed local osteoporosis, a focus of destruction with destruction of the subchondral zone was visible.

Subsequent observation of the experimental animals showed that in the future tubercular osteitis was formed and increased in size (only within the vertebra).

During the next 4–6 weeks, the symptoms of intoxication continued to increase (animal lethargy, decreased appetite), weight loss averaged 60 g. In some animals, thickening and infiltration of soft tissues were noted in the area of postoperative access, and paravertebral, flexion contracture was noted in the joints of the lower limbs. Severe lameness was detected, the limb of the animal was not loaded, it was pulled behind the trunk (Fig. 1). X-rays showed an increase in destructive foci, they occupied the entire vertebra with a transition to the adjacent segment. Cells of destruction contained sequestrations of different shapes and sizes (Fig. 2).

The removal of experimental animals from the experiment was carried out according to a previously developed schedule. Before euthanasia, the animals were carefully examined, and after it, blocks of segments of the lumbar spine that were affected by the destructive process were made, the obtained macro-specimens were subjected to radiography and pathomorphological examination, and pathomorphological studies of internal organs were also carried out.

Pathomorphological studies

Anatomical preparation and macroscopic examination of spinal specimens were carried out immediately after the animals were removed from the experiment. The condition of the spine, the musculoskeletal system, the presence of overflow abscesses was studied macroscopically, and macro-specimens of the vertebrae were made (Fig. 3).

For histological examination, guinea pig vertebrae and adjacent muscles were isolated and fixed in a solution with a mass fraction of 10 % neutral formalin. To study the inflammatory process in vertebrae, decalcification of bones was carried out in a solution with a mass fraction of nitric acid of 4 % at a temperature of 18 to 22 °C. Bones after decalcification and muscles adjacent to vertebrae were dehydrated in alcohols of increasing strength (50°, 70° alcohols and twice in 96°) and in alcohol with ether (1 : 1 solution), enclosed in celloidin. Histological sections were prepared on a Reichert sled microtome and stained with hematoxylin and eosin and Van Gieson. Histological analysis was performed using an Axio Star Plus light microscope (Carl Zeiss) using a Canon Power Shot A610 digital camera and the AxioVision computer software for photography.

During histological examination 1 month after modeling the inflammatory process, all animals clearly showed signs of inflammation (infectious process).

On histological specimens made from the lumbar spine of guinea pigs infected with mycobacterium tuberculosis and treated with a specific first-line



Fig. 1. Appearance of guinea pigs in the spondylitic phase of the disease



Fig. 2. X-ray of the spine. Contact destruction of vertebrae

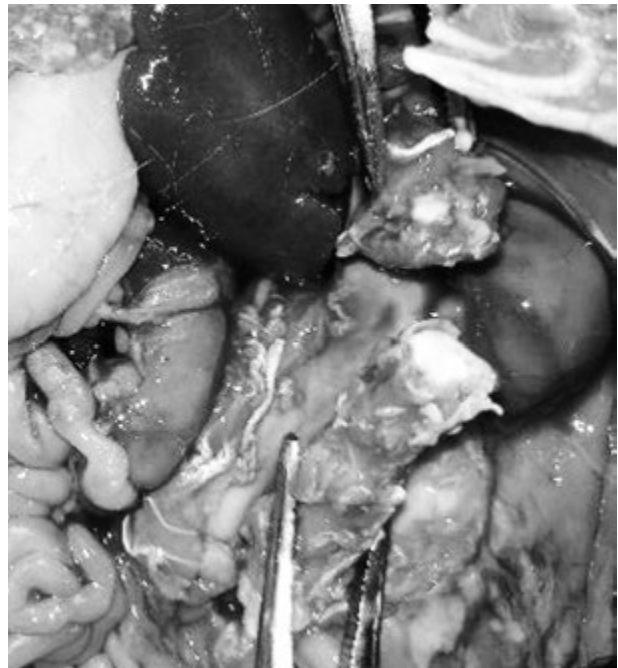


Fig. 3. Selection of a macro-specimen of segments of the lumbar spine affected by a specific destructive process

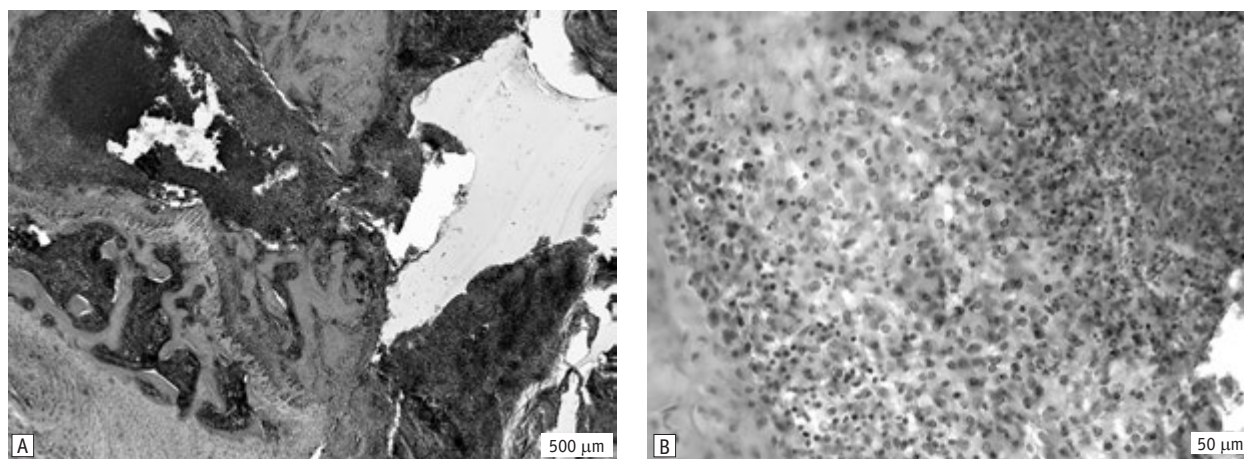


Fig. 4. Fragment of the body of a vertebra of the lumbar spine of a guinea pig after modeling tuberculosis and treatment with a specific first-line ABD

A — focus of a specific inflammatory process, destruction of the cortical layer; B — peripheral part of the necrotic tubercle, macrophages, lymphocytes, plasma cells. H&E stain.

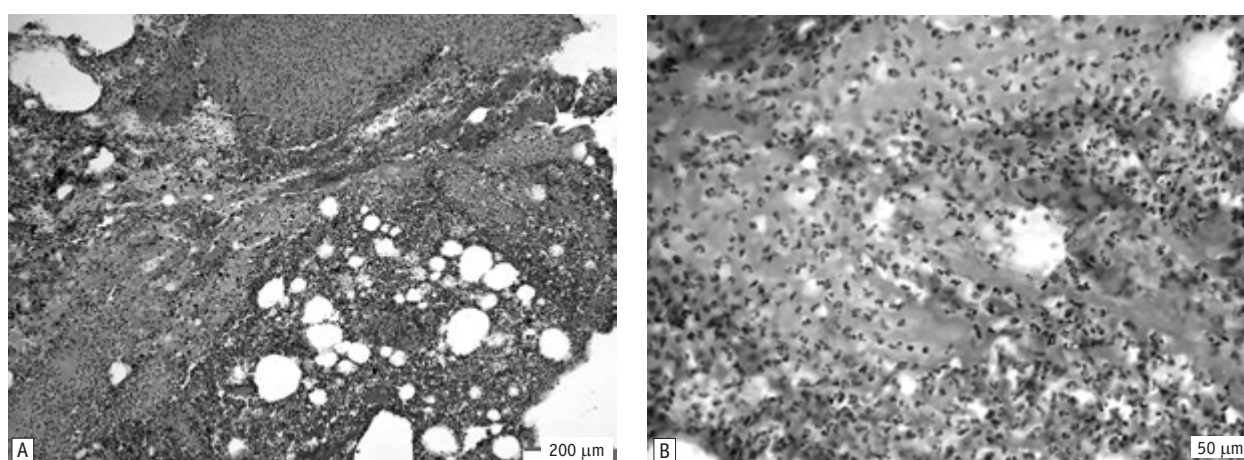


Fig. 5. Classic pathomorphological picture of bone tuberculosis

A — spread of the inflammatory process in the paravertebral soft tissues with the formation of an abscess; B — diffuse infiltration by leukocytes, caseous necrosis. H&E stain.

ABD, foci of a specific inflammatory process were found in the spongy tissue of the vertebral body, which was manifested by the formation of epithelioid (center — epithelioid cells) and necrotic (center — caseous necrosis). A shaft of epithelioid cells was found around the centers of the nodules, and further there were lymphocytes, macrophages, plasma cells, multinucleated Pirogov–Langhans giant cells (Fig. 4).

Spongy bone tissue with the presence of destructive changes was observed in the areas of the vertebral body. In places, it did not contain osteocytes, trabeculae had an uneven surface, foci of lacunar resorption, foci of homogeneous decay. The destruction of the epiphyseal cartilage zone, the cortical part of the vertebral body, with the spread of the inflammatory process into the soft tissues around the vertebra, namely into the periosteum, ligaments, and muscle tissue with the formation of an abscess,

was also noted. This is a characteristic sign of bone tuberculosis (Fig. 5).

After treating the animals with a specific second-line ABD microscopic analysis revealed changes characteristic of the subsidence of the inflammatory process. Sclerosis of trabeculae and cortex, formation of newly formed spongy bone tissue with a significant density of brightly colored osteocytes on the surface at the border with the affected area was observed. The cells did not form lacunae and contained large hyperchromic nuclei and basophilic cytoplasm. Reticulo-fibrous tissue was located in the intertrabecular spaces.

However, the restoration of the integrity of the vertebral body was not noted. In the area affected by his tubercular inflammation, after the action of a specific second-line ABD, connective tissue of various degrees of maturity was formed with a significant number of vessels of various diameters,

densely packed fibroblasts, and the presence of lymphoid and plasma cells.

Pathological changes when examined 1 month after TS modeling in the affected vertebrae of guinea pigs that did not receive specific ABDs were characterized by the following pattern: an examination of a section at the level of destruction revealed an infiltrate located subchondrally. Among the infiltrates there was a small necrotic focus with the presence of elements of decay.

Necrotic foci with granular disintegration of cellular elements of granulation tissue were found among the inflammatory infiltrate. Inflammatory swelling of the loose connective tissue was observed along with the infiltrate. Necrotic changes were observed in the subchondral bone at the border with the subchondral tuberculous focus described above in the bone beams.

In the tubercle, there was a high density of epithelioid cells, which have a characteristic structure, namely a small weakly basophilic nucleus surrounded by abundant cytoplasm.

In the intertrabecular spaces, the destruction of the bone marrow and the formation of foci of productive inflammation and epithelioid-cellular tubercles, which differed from each other, took place. Some of them did not contain all the elements of the tubercle. They were represented by epithelioid cells with light oval nuclei. A high density of lymphocytes, macrophages and fibroblasts was found in the peripheral parts of the tubercles. Plasma cells were solitary.

Thus, as a result of the morphological study, the presence of an active tuberculosis process in the vertebral bodies and paravertebral tissues was established in animals with simulated tuberculosis and treated with specific first-line ABD, as well as in animals that did not receive specific treatment.

It is important to note that the severity of destructive changes in the affected vertebrae in animals that were not treated and those that received first-line ABD were practically the same.

In animals that were modeled for tuberculosis and treated with specific second-line ABD, inhibition of the pathological process was observed. This was accompanied by the formation of young bone and connective tissue of varying degrees of maturity. Additionally, a zone separating the focus of inflammation from healthy tissue in the early stages of the disease (one month) was revealed (Fig. 6).

During the microscopic examination of the internal organs of animals that were modeled with TS and treated with specific first-line ABDs and untreated animals, pathological changes characteristic of the generalization of the tubercular pathological process were detected.

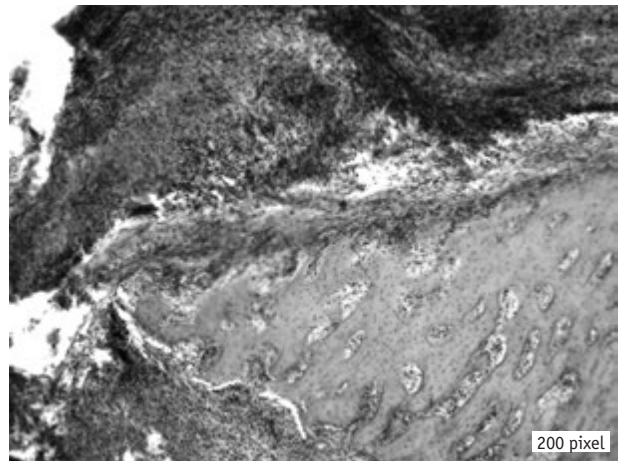


Fig. 6. A fragment of the vertebral body of the lumbar spine of a guinea pig after tuberculosis simulation and treatment with a specific second-line ABD. Newly formed bone tissue with a significant density of osteocytes. Visualization of the delimitation of the zone of a specific destructive process. Thickened periosteum. Connective tissue with foci of diffuse infiltration. H&E stain

A pathological examination of the lungs showed a violation of organization: the alveolar structure was not visible, desquamation of the epithelium was determined in the bronchioles and bronchi, their lumens were filled with fluid, and there were foci of lymphocytes and plasma cells in the peribronchial region. Productive specific inflammation was revealed. Multiple nodules with an epithelioid-cellular structure were observed in all fields of vision (Fig. 7A). Several layers of epithelioid cells, macrophages, lymphocytes and plasma cells were observed. Multinucleated Pirogov–Langhans cells were located between the epithelioid cells (Fig. 7B).

In contrast to animals with simulated tuberculosis treated with first-line drugs and untreated guinea pigs of the control group and in animals treated with second-line ABD, the alveoli were in a state of dystelectasis, partially expanded, filled with a small amount of fluid. Inter-alveolar crossbars were thin. Alveolocytes were located in one row on the basal membrane, had eosinophilic cytoplasm and a round small hyperchromic nucleus. Bronchioles had a folded inner shell with a cylindrical single-row epithelium, the nuclei were located on the basement membrane.

Summarising the observations of guinea pigs, we come to the conclusion that tuberculous spondylitis, confirmed clinically and pathohistologically, was obtained in all cases with this method of infection.

In our experiment, it was possible to trace the stages of the development of tuberculous spondylitis in guinea pigs and to correlate the phases of its evolution with the stages of the development of TS outlined in the generally accepted classification of E.M. Belendir [2] in accordance with the tasks.

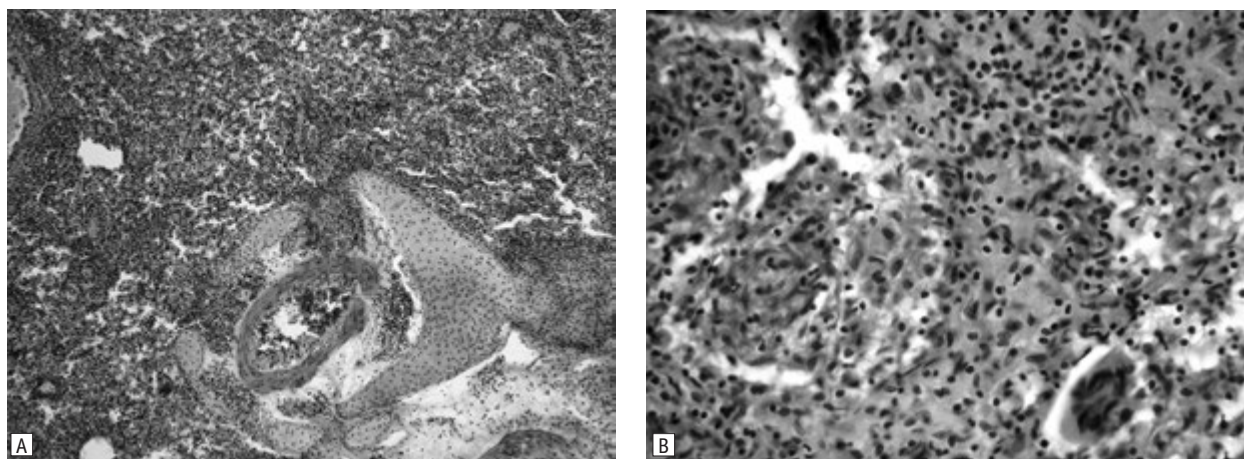


Fig. 7. Fragment of a guinea pig lung after modeling tuberculosis and treatment with the drug of the first group

A — absence of alveolar structure, productive specific inflammation; B — a productive epithelioid tubercle with a Pirogov-Langhans giant cell. H&E stain.

The identity of the model of tuberculosis of the spine in a guinea pig with the intravertebral method of infection with the main clinical forms of TS in humans was revealed: tuberculous osteitis developed up to 4 weeks (stage 1 according to the classification of E.M. Belendir), until 8–9 weeks the progression of ostitis with the onset of spondylitis was observed (stage 2 according to this classification) with subsequent spread of destruction to adjacent segments of the spine.

It should be noted that in our country no fundamental research is conducted regarding the features of the modern course of TS, its pathomorphological features. The latest Russian-language publications devoted to the experimental modeling of these diseases date back to the 1960s. There are practically no publications on TS modeling in the last 20 years in foreign literature.

In the studies of the leading specialists of LIHT, it is noted that violation of microcirculation around the lesion is the most important thing in the pathogenesis of tuberculosis, which plays a major role in the spread of infection, its localization in organs and tissues, in the very development and course of tuberculosis inflammation, that is, a violation of microcirculation plays a leading role in primary focal lesions of organs [2, 7, 11]. The manipulation of ligation of segmental vessels in guinea pigs was aimed at the disruption of microcirculation in the infection zone during the experiment, which allowed us to successfully implement the idea of creating an experimental model of TS in all experimental animals.

Conclusions

In our experiment, it was possible to trace the stages of the development of tuberculous spondylitis in guinea pigs and correlate the phases of its

evolution with the stages of the development of tuberculous spondylitis outlined in the generally accepted classification of E.M. Belendir in accordance with the tasks.

Based on the histological examination of the vertebral bodies, it was established that the animals treated with specific first-line ABDs showed clear morphological features of tuberculous inflammation. In animals treated with specific second-line ABDs, inhibition of the pathological process with the formation of young bone and connective tissue of various degrees of maturity was noted, but without restoration of the integrity of the vertebral body.

As a result of the microscopic examination of the internal organs of guinea pigs in animals with simulated tuberculosis in which the generalization of tuberculosis in the lungs occurred, a specific productive inflammation was found, the morphological features of which were the same in both groups.

The above indicates the low effectiveness of the antibacterial action of specific first-line ABDs, and the high efficiency of second-line ABDs, the lack of generalization of the tuberculosis process against the background of treatment with these drugs.

Thus, this study showed that the implementation of modern intensive specific antibacterial therapy in experimental conditions allows to achieve the delimitation of the destructive process in the relatively early stages of the disease development (4–5 weeks).

The obtained new knowledge about the pathomorphological features of the course of TB against the background of carrying out specific antibacterial therapy allows radical surgical interventions on the musculoskeletal system without the risk of generalisation of the tuberculosis process at an earlier time (compared with the generally accepted ones).

The authors declare no conflict of interest.

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

References

1. Аналітично-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні», 2022. ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf.
2. Беллендир ЭН. Экспериментальная патология и хирургия внелегочного туберкулеза и ее клиническое значение. Хирургия внелегочного туберкулеза. Л.; 1983:13-27.
3. Бергхоф ПК. Мелкие домашние животные. Болезни и лечение. 2010. 224 с.
4. Внелегочный туберкулез: руководство для врачей. Под ред. АВ Васильева. СПб: Фолиант; 2000. 568 с.
5. Голка ГГ, Веснін ВВ, Бурлака ВВ, та ін. Оптимізація лікування пацієнтів із туберкульозним спондилітом. Ортопедія, травматологія і протезування. 2019;(1):19-24. doi: 10.15674/0030-59872019119-24.
6. Корнев ПГ. Хирургия костно-суставного туберкулеза: в 3-х ч.; АМН СССР. Ленинград: Медицина; 1971. 223 с.
7. Костно-суставной туберкулез. Под ред. ЮН Левашева, АЕ Гарбуза. М.: Медицина и жизнь; 2003. 294 с.
8. Патент 112423 (UA) Україна, МПК: G09B 23/28, G09B 25/00. Спосіб моделювання туберкульозного спондиліту. Веснін ВВ, Голка ГГ; заявник і патентовласник Харківський медичний національний університет. № у 2016 07946; заявл. 18.07.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.
9. Перельман МИ. Заглянем вперед... Туберкулез и болезни легких. 2011;12:3-4.
10. Феценко ЮІ, Мельник ВМ. Організація лікування хворих на туберкульоз. К.: Здоров'я; 2009. 488 с.
11. Чистович АН. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Л.: Медицина; 1973. 175 с.
12. Divya A, Shukla DP, Bahubali VH, et al. Consumption of spine by tuberculosis in the era of directly observed treatment, short-course and genomic diagnosis. Indian J Tuberc. 2021;68(1):73-9. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.08.017.
13. Gotsulya AS, Zazhzharskiy VV, Davydenko PO, et al. Experimental simulation of tuberculosis and its features in rabbits under conditions of isoniazid and N'-(2-(5-((theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrozide. Ukrainian Journal of Ecology. 2021;11(3):135-40. doi: 10.15421/2021_155.
14. Hunter L, Ruedas-Torres I, Agulló-Ros I, et al. Comparative pathology of experimental pulmonary tuberculosis in animal models. Frontiers in Veterinary Science. 2023;10. doi: 10.3389/fvets.2023.1264833.
15. Jain AK, Rajasekaran S, Jaggi KR, Myneedu VP. Tuberculosis of the Spine. J Bone Joint Surg Am. 2020;102(7):617-28. doi: 10.2106/JBJS.19.00001.
16. Khanna K, Sabharwal S. Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon. Spine J. 2019;19(11):1858-70. doi: 10.1016/j.spinee.2019.05.002.
17. McMurray DN, Collins FM, Dannenberg AM Jr, Smith DW. Pathogenesis of experimental tuberculosis in animal models tuberculosis. Curr Top Microbiol Immunol. 1996;215:157-79. doi: 10.1007/978-3-642-80166-2_7.
18. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: pathophysiology and imaging findings. Radiographics. 2019;39(7):2023-37. doi: 10.1148/rg.2019190109.
19. Wang P, Liao W, Cao G, et al. Characteristics and management of spinal tuberculosis in tuberculosis endemic area of Guizhou Province: A retrospective study of 597 patients in a Teaching Hospital. Biomed Res Int. 2020;2020:1468457. doi: 10.1155/2020/1468457.
20. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. 2. TB disease burden. [Accessed on 12 December, 2022]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-disease-burden>.
21. Zaheen A, Bloom BR. Tuberculosis in 2020 — new approaches to a continuing global health crisis. N Engl J Med. 2020;382(14):e26. doi: 10.1056/NEJMp2000325.

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

Дослідження впливу специфічної антибактеріальної терапії на перебіг туберкульозного спондиліту в експерименті

Мета роботи — вивчення впливу сучасної антибактеріальної терапії на розвиток специфічного деструктивного процесу при експериментальному туберкульозному спондиліті на тваринах.

Матеріали та методи. Експерименти були проведені на 40 статевозрілих (більше 6 міс) морських свинках (середня вага 350–500 грамів). Моделювання туберкульозного спондиліту проводилось на основі розробленого нами способу (Патент № 112423 (UA) Україна).

Усі дослідні тварини були розділені на 4 рівні групи. Групи 1–3 (основні) — проводилась ін'єкція 0,5 мл суспензії *M. tuberculosis* (0,1 мг сухої маси в 1 мл) у тіло хребця згідно з методикою. Група 4 — контрольна — тваринам виконувалась ін'єкція стерильного фізіологічного розчину (0,9 % — 0,5 мл) у тіло хребця.

У групі 1 (10 свинок) проводилося лікування специфічними антибактеріальними препаратами (АБП) першої лінії (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин). У групі 2 (10 свинок) проводилося лікування специфічними АБП другої лінії (амікацин, рифабутин, офлоксацин). У групі 3, 4 (по 10 свинок) — не проводилося лікування.

Результати та обговорення. У результаті морфологічного дослідження встановлено наявність активного туберкульозного процесу в тілах хребців і паравертебральних тканинах у тварин із моделюваним туберкульозом і лікуванням специфічним АБП першої лінії, а також у тварин, що не приймали специфічного лікування. Важливо зазначити, що ступінь вираженості деструктивних змін у вражених хребцях у тварин не лікованих і тих, що приймали АБП першої лінії, практично однакові.

У тварин, яким моделювали туберкульоз і лікували специфічним АБП другої лінії, виявлено пригнічення патологічного процесу з утворенням молодого кісткової та сполучної тканини різного ступеня зрілості та наявністю зони, що відмежовує вогнище запалення від здорової тканини в ранні терміни захворювання (один місяць).

Висновки. На підставі гістологічного дослідження тіл хребців встановлено, що у тварин, яких лікували специфічним АБП першої лінії, виявлені яскраві морфологічні особливості туберкульозного запалення. У тварин, яких лікували специфічним АБП другої лінії, відмічено пригнічення патологічного процесу.

Дане дослідження показало, що проведення сучасної інтенсивної специфічної антибактеріальної терапії в умовах експерименту дає змогу досягти відмежування деструктивного процесу в порівняно ранні терміни розвитку захворювання (4–5 тиж).

Ключові слова: експериментальне моделювання туберкульозного спондиліту, антибактеріальна терапія.

Контактна інформація / Corresponding author

Голка Григорій Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри травматології та ортопедії
<https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>
61018, м. Харків, пров. Балакірева, 3-А
E-mail: gr_golka@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 08.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 02.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Holka HH, Vesnin VV, Burlaka VV, Oliynyk AO, Fadeev OH, Hoptsiy OV, Frolova-Romaniuk EYu. A Study of the Effect of Specific Antibacterial Therapy on the Course of Tuberculous Spondylitis in an Experiment. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;1:58-66. doi: 10.30978/TB2024-1-58.
- Holka HH, Vesnin VV, Burlaka VV, Oliynyk AO, Fadeev OH, Hoptsiy OV, Frolova-Romaniuk EYu. A Study of the Effect of Specific Antibacterial Therapy on the Course of Tuberculous Spondylitis in an Experiment. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;1:58-66. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-58>. Ukrainian.



Г.Б. Маньковський, М.В. Кучерява

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, Клініка для дорослих, Київ

Вплив коронавірусної інфекції на результати черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Мета роботи — визначити вплив захворюваності на коронавірусну інфекцію (КВІ) на стан пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

Матеріали та методи. Одноцентрове дослідження проведено на базі Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України в період з 1 червня 2020 р. до 31 грудня 2021 р. У нього було залучено 158 пацієнтів (з них 78 хворіли на COVID-19, 80 — не хворіли) зі стабільною обструктивною ішемічною хворобою серця (ІХС). Серед пацієнтів було 100 чоловіків та 58 жінок. Усім пацієнтам проведено ЧКВ. Проаналізовано результати через 6 міс після ЧКВ. Кінцевою точкою дослідження була повторна реваскуляризація міокарда: звуження стенозованого просвіту > 70 % або гострий тромбоз стента. Оцінено частоту прогресування ІХС (утворення або прогресування атеросклеротичних бляшок порівняно з первинною коронарорентрографією (КВГ)).

Результати та обговорення. Частота повторного проведення КВГ у перших 6 міс після ЧКВ унаслідок стенокардії напруження або гострого коронарного синдрому становила 12,8 % (10 із 78) у пацієнтів з перенесеною КВІ та 3,8 % (3 із 80) у групі пацієнтів без КВІ ($p < 0,05$). Пацієнти, які хворіли на КВІ, мали тенденцію до швидшого досягнення кінцевих точок протягом 6 міс спостереження, на відміну від пацієнтів, які не мали COVID-19 у цей період. Частота повторного ЧКВ протягом 6 міс після первинної КВГ у групі пацієнтів із перенесеною КВІ була вищою (8 випадків із 78), ніж у групі осіб, які не хворіли на КВІ у перших 6 міс після ЧКВ (2 випадки з 80; $\chi^2 = 4,0$; $p = 0,045$).

Висновки. Пацієнтам із легким і середньотяжким перебігом КВІ та стабільною ІХС з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій частіше проводили повторне ЧКВ протягом 6 міс після процедури. Найчастішими причинами повторного ЧКВ у пацієнтів із перенесеною КВІ були тромбоз і рестеноз стента, а також прогресування стенозу не в місці проведення ЧКВ.

Ключові слова

COVID-19, черезшкірне коронарне втручання, стентування коронарних артерій, атеросклероз коронарних артерій.

Із близько 572 млн осіб, хворих на коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), 6,39 млн померли. Кількість смертей продовжує зростати [8]. Дослідження, проведені в Китаї, показали, що 15–40 % пацієнтів з коронавірусною інфекцією (КВІ) мали в анамнезі серцеві захворювання. Лабораторні показники ураження серцевого

м'яза та серцево-судинної системи виявляють у 10–30 % пацієнтів [3, 6]. У клінічних дослідженнях встановлено зв'язок між COVID-19 і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Пацієнти з COVID-19 із наявними ССЗ зазвичай мають серйозніші ускладнення та вищий рівень смертності [5]. З іншого боку, COVID-19 також може

привести до розвитку ССЗ [3]. Вважається, що високий рівень системного запалення, пов'язаного з КВІ, прискорює появу субклінічних проблем або спричинює серцево-судинні пошкодження *de novo*, збільшуючи ризик смерті [4]. Дані досліджень свідчать про те, що поширеність ССЗ вища в пацієнтів, які потрапили у відділення інтенсивної терапії через COVID-19, і тих, хто помер від цієї хвороби [6].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою серед ССЗ та однією з головних проблем охорони здоров'я. Вона посідає третє місце серед причин смертності у світі (17,8 млн смертей на рік) [7]. Хоча вважають, що ІХС спричинена накопиченням ліпідів, її патофізіологія є складною, а основні механізми досі невідомі [2]. Ендотеліальна дисфункція при ІХС може бути джерелом цього процесу та виникає внаслідок дії групи чинників (стрес, окисне пошкодження, спричинене вільними радикалами, генетичні зміни, стійка інфекція або гіперхолестеринемія) [1]. Таким чином, проблема зв'язку між КВІ та ССЗ є актуальною.

Мета роботи — визначити вплив захворюваності на коронавірусну інфекцію на стан пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання.

Матеріали та методи

Одноцентрове дослідження проведено на базі Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України в період з 1 червня 2020 р. до 31 грудня 2021 р. У нього було залучено 158 пацієнтів (з них 78 хворіли на COVID-19, 80 — не хворіли) зі стабільною обструктивною ІХС. Серед пацієнтів було 100 чоловіків та 58 жінок.

Усім пацієнтам проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). Пацієнтам, які мали стабільну стенокардію напруження, коронарографію проводили планово. Раніше їм не виконували коронарентрикулографію (КВГ), ЧКВ або коронарне шунтування (КШ). До цієї групи також віднесено осіб, які не отримали всі необхідні дози вакцинації від КВІ на момент госпіталізації. Усім пацієнтам у день госпіталізації до стаціонару проведено визначення антигену до КВІ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Групі пацієнтів без наявної КВІ ПЛР виконано щонайменше за 72 год до госпіталізації. Перенесену КВІ розглядали, як епізоди захворювання з явним клінічним перебігом, а також з позитивним результатом тесту на COVID-19 (ПЛР).

Повторні кардіологічні огляди проводили через 1, 3 та 6 міс після стентування коронарних артерій. Кожен візит до кардіолога передбачав

виконання електрокардіографії, ехокардіографії та тесту із дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія або тредміл-тест). За результатами досліджень вирішували питання щодо проведення коронарографії.

На момент госпіталізації 3 (3,8 %) пацієнти з КВІ та 5 (6,3 %) без КВІ мали постінфарктний кардіосклероз (не-Q-інфаркт міокарда) в анамнезі.

Усі пацієнти з КВІ приймали ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75–100 мг/добу, а 8 (10,3 %) — подвійну антитромбоцитарну терапію із додаванням клопидогрелю в дозі 75 мг/добу. Прийом ацетилсаліцилової кислоти починали щонайменше за 1 тиж до госпіталізації. У групі без КВІ 75 (93,7 %) хворих приймали ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75–100 мг/добу щонайменше за тиждень до госпіталізації, а решта — монотерапію лише клопидогрелем у дозі 75 мг/добу, подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота + клопидогрель) — 4 хворих.

Критеріями вилучення з дослідження були прийом антикоагулянтів на момент проведення ЧКВ або абсолютні показання до їхнього призначення (фібриляція передсердь, тромбоз глибоких вен тощо), тяжкий перебіг КВІ (зокрема переведення на штучну вентиляцію легень, екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) або смерть).

Усім пацієнтам під час стентування вінцевих артерій імплантували стенти із медикаментозним покриттям (Medtronic Resolute Integrity, США).

Кінцевою точкою дослідження була повторна реваскуляризація міокарда: звуження стенозованого просвіту > 70 % або гострий тромбоз стента, а також оцінка частоти прогресування ІХС (утворення або прогресування атеросклеротичних бляшок порівняно з первинною КВГ).

При прогресуванні атеросклерозу у вінцевих артеріях із залишковим просвітом < 30 % проводили стентування із використанням стентів із медикаментозним покриттям. У випадку рестенозу в попередньо встановленому стенті (> 70 %) виконували стентопластику з аплікацією балонним катетером із медикаментозним покриттям протягом 60 с. Діаметр і довжина балонного катетера відповідали таким попередньо встановленого коронарного стента. При гострому тромбозі стента проводили реканалізацію артерії, балонну стентопластику, за потреби — тромбаспірацію та внутрішньовенне введення ептіфібатиду.

Для розподілу хворих за ступенем тяжкості КВІ використовували протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений наказом МОЗ України 2 квітня 2020 р. № 762 (у редакції

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів залежно від статусу щодо коронавірусної інфекції в перших 6 міс після черезшкірного коронарного втручання (n = 158)

Показник	Група пацієнтів			
	КВІ ⁺ (n = 78)		КВІ ⁻ (n = 80)	
	n	%	n	%
Чоловіки	49	62,8	51	63,7 %
Жінки	29	37,2	29	36,3
Середній вік, роки	58,7 ± 0,32		59,2 ± 0,4	
Середній показник фракції викиду лівого шлуночка, %	56,5 ± 0,21		57,1 ± 0,18	
Ураження вінцевих артерій:				
односудинне	41	52,6	43	53,7
двохсудинне	31	39,7	32	40,0
трьохсудинне	6	7,7	5	6,3

Примітка. КВІ⁺ — наявність в анамнезі перенесеної КВІ; КВІ⁻ — відсутність в анамнезі перенесеної КВІ. Так само в табл. 2.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів, яким проведено черезшкірне коронарне втручання, за супутньою патологією (n = 158)

Супутня патологія	Група пацієнтів			
	КВІ ⁺ (n = 78)		КВІ ⁻ (n = 80)	
	n	%	n	%
Переддіабет	21	26,9	25	31,2
Цукровий діабет 2 типу	15	19,2	18	22,5
Хронічне обструктивне захворювання легень	5	6,4	12	15,0
Хронічна хвороба нирок ≥ III стадії	8	10,3	14	17,5

наказу МОЗ України від 11 листопада 2021 р. № 2495).

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Excel. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Основні демографічні, клінічні й агіографічні дані пацієнтів наведено в табл. 1.

За даними табл. 1, групи статистично значущо не відрізнялися за співвідношенням статей, середнім віком, середньою фракцією викиду лівого шлуночка, кількістю уражених вінцевих артерій.

З огляду на те, що коморбідна патологія за наявності КВІ призводить до тяжчого перебігу захворювання, досліджено частоту супутньої патології (табл. 2).

У групі пацієнтів з відсутністю в анамнезі КВІ зареєстровано більшу на 5–10 % частоту супутніх захворювань протягом 6 міс після ЧКВ (див. табл. 2).

Дані щодо розподілу пацієнтів відповідно до тяжкості перебігу COVID-19 наведено на рис. 1. Установлено, що більшість пацієнтів мали легкий перебіг.

Частота повторного проведення КВГ у перших 6 міс після ЧКВ унаслідок стенокардії напруження або гострого коронарного синдрому становила 12,8 % у групі КВІ⁺ та 3,8 % — у групі КВІ⁻ ($p < 0,05$). Повторне втручання проведено 8 та 2 пацієнтам відповідно. Відсутність гемодинамічно значущих уражень вінцевих артерій зафіксували у 2 випадках у групі КВІ⁺ та 1 у групі КВІ⁻. Підозра щодо клінічного рецидиву ІХС спричинена симптоматикою гіпертонічного кризу та панічної атаки.

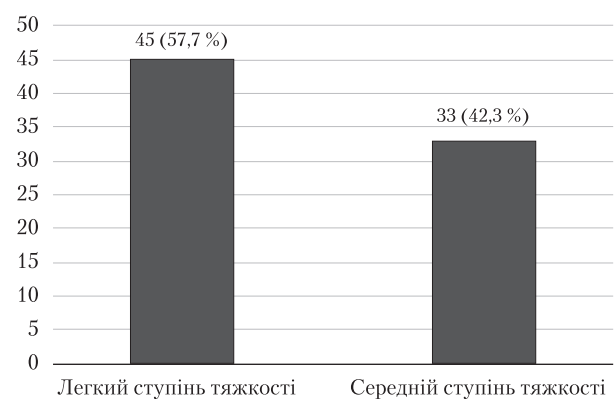


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за тяжкістю перебігу COVID-19

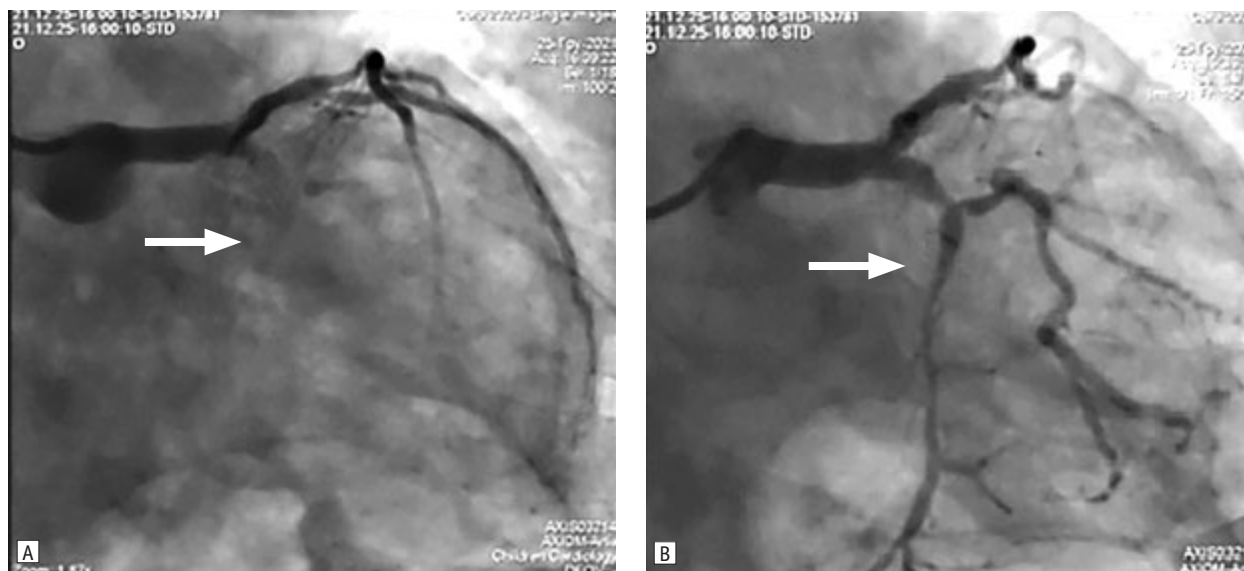


Рис. 2. Гостра тромботична оклюзія стента в гирлі артерії, що огинає, у пацієнта, який переніс коронавірусну інфекцію через 4 тиж після черезшкірного коронарного втручання

А — КВГ при госпіталізації до стаціонару, гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST по задньонижній стінці із залученням бічної стінки лівого шлуночка; Б — ангиографія лівої коронарної артерії після успішної реканалізації та балонної стентопластики проксимальної третини артерії, що огинає.

Таблиця 3. Частота причин виконання повторного черезшкірного коронарного втручання впродовж 6 міс після первинної процедури (n = 158)

Причина	Група пацієнтів			
	КВІ ⁺ (n = 78)		КВІ ⁻ (n = 80)	
	n	%	n	%
Тромбоз установленого коронарного стента	2	2,6*	0	0
Рестеноз установленого коронарного стента	2	2,6*	0	0
Прогресування стенозу не в місці проведення ЧКВ	4	5,2*	2	2,5

Примітка. КВІ⁺ — наявність в анамнезі перенесеної КВІ; КВІ⁻ — відсутність в анамнезі перенесеної КВІ; *p < 0,05.

В ургентному порядку КВГ проведена 4 пацієнтам у групі КВІ⁺ та 2 у групі КВІ⁻.

На рис. 2 представлено результати коронарографії пацієнта, який переніс КВІ через 1 міс після стентування вінцевих артерій. Візуалізовано оклюзію артерії, що огинає, у проксимальному сегменті.

Однією із кінцевих точок дослідження була оцінка частоти повторних реваскуляризацій міокарда протягом 6 міс після ЧКВ. Основні дані щодо причин повторної КВГ наведено в табл. 3.

За даними дослідження, пацієнти, які хворіли на COVID-19, мали тенденцію до швидшого досягнення кінцевих точок протягом 6 міс спостереження на відміну від пацієнтів без КВІ у цей період. Такі результати свідчать про вплив КВІ на гіперкоагуляційний стан організму хворих, а також на активацію прозапальних цитокінів у відповідь на потрапляння збудника і, відповідно, ураження артерій із подальшим стрімким прогресуванням атеросклеротичного процесу.

Дослідження має обмеження, оскільки вибірка хворих була невеликою, тому повною мірою оцінити всі можливі безпосередні та віддалені наслідки КВІ було неможливо. Тривалість спостереження слід збільшити до кількох років, що дасть більше інформації про ускладнення КВІ.

Частота повторного ЧКВ протягом 6 міс після первинної КВГ у групі пацієнтів із перенесеною КВІ була більшою (8 випадків із 78), ніж у групі осіб, які не хворіли на КВІ у перших 6 міс після ЧКВ (2 випадки з 80; $\chi^2 = 4,0$; p = 0,045).

Висновки

Пацієнтам із легким і середньотяжким перебігом КВІ та стабільною ІХС з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій частіше проводили повторне ЧКВ протягом 6 міс після процедури. Найчастішими причинами повторного ЧКВ у пацієнтів із перенесеною КВІ були тромбоз і рестеноз стента, а також прогресування стенозу не в місці проведення ЧКВ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – М.В. Кучерява, Г.Б. Маньковський; збір та обробка матеріалу – М.В. Кучерява; статистична обробка даних – Г.Б. Маньковський; написання тексту – М.В. Кучерява; редактування – Г.Б. Маньковський.

Список літератури

- Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *f1000Prime Reports*. 2015;7:08. doi: 10.12703/p7-08.
- Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudi M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev*. 2014; 22(6):279-88. doi: 10.1097/crd.0000000000000006.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Varden O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-4. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Nishiga M, Wan DW, Ha Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-58. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
- Shaobo Shi, Mu Qin, Bo Shen, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global atlas of cardiovascular disease. *Glob Heart*. 2018;13(3):143-63. doi: 10.1016/j.gheart.2018.09.511.
- WHO. Who COVID-19 dashboard. <https://covid19.who.int/>.

G.V. Mankovsky, M.V. Kucheriava

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

The Influence of Coronavirus Infection on the Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease

Objective – to determine the impact of coronavirus infection incidence on the post-procedural condition of patients after percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. This single-centre study was conducted at the «Ukrainian Children's Cardiac Center, Clinic for Adults» from June 1, 2020, to December 31, 2021. A total of 158 patients participated, of whom 78 had a history of COVID-19 infection and 80 did not, all with stable obstructive coronary artery disease (CAD). All patients underwent PCI, and their long-term outcomes were evaluated within a 6-month period. The study endpoints included repeated myocardial revascularization (defined as narrowing of the stented lumen by more than 70 % in diameter or acute stent thrombosis) and an assessment of CAD progression (formation or progression of atherosclerotic plaques compared to baseline coronary angiography).

Results and discussion. The frequency of repeated coronary angio in the first 6 months after PCI due to tension angina or acute coronary syndrome was equal to 10 (12.8 %) patients in the COVID-19 +group and 3 (3.8 %) cases in the COVID-19 – –group ($p < 0.05$). According to the study data, patients with coronavirus infection tended to reach endpoints more quickly during the 6-month follow-up, in contrast to patients who did not have the incidence of COVID-19 during the same period. The frequency of repeated PCI within 6 months after the primary PCI in the group of patients with previous PCI was higher – 8 cases out of 78 patients compared to patients in the second group who did not suffer from COVID-19 in the first 6 months after the initial PCI (2 cases out of 80, $\chi^2 = 4.0$, $p = 0.045$).

Conclusions. Patients with a mild and moderate course of coronavirus infection and existing stable coronary heart disease with atherosclerotic lesions of the coronary arteries were more likely to undergo repeat PCI within 6 months of the initial PCI. The most common causes of repeat PCI in patients with previous COVID-19 were thrombosis and restenosis of the stent, as well as progression of stenosis at a site other than the location of the previous PCI.

Keywords: COVID-19, percutaneous coronary intervention, stenting of coronary arteries, atherosclerosis of coronary arteries.

Контактна інформація / Corresponding author

Кучерява Марія В'ячеславівна, мол. наук. співр. відділення екстреної рентгенхірургічної допомоги <https://orcid.org/0000-0003-4256-6312>. 04050, м. Київ, вул. Юрія Ілленка, 24. E-mail: docmed111@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 05.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 02.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Маньковський Г.Б., Кучерява М.В. Вплив коронавірусної інфекції на результати черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;1:67-71. doi: 10.30978/TB2024-1-67.
- Mankovsky GB, Kucheriava MV. The Influence of Coronavirus Infection on the Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;1:67-71. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-67>. Ukrainian.



Є.Ю. Марушко¹, Н.М. Руденко^{1,2}, Я.Ю. Джунь¹

¹ ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Клініка для дорослих, Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Мета роботи — вивчити зміни систолічного тиску в правому шлуночку при стрес-ехокардіографії в пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та клінічними виявами серцевої недостатності й визначити інші механізми, що призводять до клінічної симптоматики.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 49 хворих із задишкою при фізичному навантаженні, які проходили діагностичне обстеження після заперечення стенозуючого ураження коронарних артерій методом інвазивної коронарорентрокулографії. Серед пацієнтів був 31 (63,3 %) чоловік та 18 (36,7 %) жінок. Середній вік пацієнтів — $(56,7 \pm 3,3)$ року. Заперечували бронхолегеневу патологію методами спірометрії та рентгенографії органів грудної клітки, структурну патологію серця за допомогою ехокардіографії, мікрovasкулярної стенокардії, ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та досліджували зміну систолічного тиску в правому шлуночку методом ехокардіографії під час тесту із фізичним навантаженням.

Результати та обговорення. У жодному випадку не виявлено інфільтративних змін легень, ознак емфіземи чи інших виявів значущої патології за даними рентгенографії. Спірометрія також показала відсутність значущих функціональних відхилень. Ехокардіографія виявила значну гіпертрофію міокарда ЛШ (товщина міжшлуночкової перегородки — у середньому $(14,1 \pm 0,5)$ мм, товщина задньої стінки ЛШ — у середньому $(13,5 \pm 0,3)$ мм) із наявністю діастолічної дисфункції ЛШ та ехокардіографічних ознак підвищення кінцеводіастолічного тиску в ЛШ, що підтверджено інвазивно при коронарорентрокулографії. У 9 (18,4 %) випадках потовщення стінок серця було наслідком гіпертрофічної кардіоміопатії. За даними МРТ серця, ці хворі мали обструкцію вихідного тракту ЛШ і невелику легеневу гіпертензію в спокої. Проведення *strain imaging* показало наявність ознак ішемії міокарда (сегментарне порушення скоротливості) різного ступеня виразності (від 1 до 5 сегментів), що поширювалося на міжшлуночкову перетинку, верхівку серця, рідше — на передню стінку ЛШ. У всіх хворих під час фізичного навантаження мало місце підвищення тиску в легеневій артерії в середньому з $(37,4 \pm 2,1)$ до $(47,1 \pm 1,6)$ мм рт. ст.

Висновки. Патогенетичним механізмом, що пояснює задишку в пацієнтів із гіпертрофією міокарда ЛШ, є транзиторна легенева гіпертензія, що виникає під час фізичного навантаження внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ. Додатковим механізмом є поява ішемії міокарда під час фізичного навантаження, яку ми пояснюємо за відсутності коронарних стенозів та мікрovasкулярної стенокардії невідповідністю потреб забезпеченню об'ємної швидкості коронарного кровотоку значно гіпертрофованого ЛШ.

Ключові слова

Задишка при фізичному навантаженні, гіпертрофія міокарда, діастолічна дисфункція.

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ) є найпоширенішим підкласом серцевої недостатності, недооціненою причиною задишки у хворих із запереченою легеневою патологією та збереженою систолічною функцією серцевого м'яза. Цей підклас серцевої недостатності створює значне навантаження на систему охорони здоров'я, оскільки, за даними R. Pancheva та співавт. [1], половина випадків госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності припадає на хворих із СНзФВ. Причини СНзФВ можуть бути як структурними (клапанні набуті вади), аритмологічними (тахіаритмії), так і функціональними, найпоширенішою з них є діастолічна дисфункція ЛШ. Найчастіший клінічний сценарій — гіпертрофія ЛШ, яка призводить до порушення лузитропної функції. Гіпертрофія міокарда ЛШ не обов'язково має бути екстремальною (як при гіпертрофічній кардіоміопатії). Тривала неконтрольована артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічне захворювання нирок зі значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації можуть призвести до значної гіпертрофії стінок ЛШ, достатньої для порушення його діастолічної релаксації [2, 4, 5]. На нашу думку, у доступній літературі недостатньо даних щодо патогенезу та відповідних патогенетичних проміжних ланок між власне діастолічною дисфункцією та скаргами пацієнта (задишка при фізичному навантаженні). Оскільки порушення діастолічної функції ЛШ спричиняє підвищення кінцево-діастолічного тиску в ньому, що передається на ліве передсердя, можна очікувати розвиток транзиторної посткапілярної легеневої гіпертензії, що має корелювати з клінічними симптомами пацієнта. Оскільки симптоматика задишки у таких пацієнтів найчастіше виникає під час фізичного навантаження, ми припустили підвищення тиску в правих відділах серця у пацієнтів із СНзФВ саме під час фізичного навантаження за нормальних його показників у стані спокою [5].

Мета роботи — вивчити зміни систолічного тиску в правому шлуночку при стрес-ехокардіографії в пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка та клінічними виявами серцевої недостатності й визначити інші механізми, що призводять до клінічної симптоматики.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 49 пацієнтів, які скаржилися на задишку при фізичному навантаженні. З цього приводу вони проходили обстеження в Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ

України в період із 01.01.2021 р. до 30.11.2021 р. Серед пацієнтів був 31 (63,3 %) чоловік та 18 (36,7 %) жінок. Середній вік пацієнтів — $(56,7 \pm 3,3)$ року.

Індекс маси тіла в середньому становив $(26,4 \pm 1,9)$ кг/м² (22,6—30,2 кг/м²). Отже, наявні симптоми не пояснювалися ожирінням.

Усім хворим на момент залучення в дослідження було проведено інвазивну коронарографію та заперечено стенозуювальний атеросклероз коронарних судин.

Застосовували діагностичний алгоритм пошуку причини скарг: заперечення бронхолегеневої патології (рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції та спірометрія), структурної патології серця (електрокардіографія, ехокардіографія), мікрovasкулярної стенокардії шляхом визначення індексу резерву коронарного кровотоку (CFRi), показників діастолічної функції ЛШ і систолічного тиску в правому шлуночку (СТПШ) при фізичному навантаженні [3].

Для визначення CFRi використовували ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Тест проводили із застосуванням моніторингу артеріального тиску, кисневої сатурації, електрокардіографії. У положенні лежачи на лівому боці здійснювали вимірювання показників *strain*, оцінювали сегментарну скоротливість ЛШ і вимірювання коронарного резерву кровотоку (описано нижче). Дипіридамол вводили внутрішньовенно (в/в) у дозі 0,56 мг/кг маси тіла за 4 хв, інфузію зупиняли, за 2 хв вводили дипіридамол у дозі 0,28 мг/кг маси тіла і проводили повторні вимірювання зазначених показників. У разі розвитку побічних ефектів дипіридамолу в/в вводили амінофілін у дозі 120—240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначали доплерографічно під час ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу. Проводили візуалізацію передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двокамерної позиції та вимірювали максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу.

Коронарний резерв кровотоку визначали за формулою

$$CFR = V_{max1} / V_{max0}$$

де V_{max1} — максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на тлі введення дипіридамолу; V_{max0} — максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу.

Значення ≥ 2 вважали нормальними для CFR.

Під час цього тесту проводили *strain imaging* для виявлення глобальних або сегментарних порушень скоротливості (як сурогатний маркер ішемії міокарда). Оцінювали глобальний і посегментарний *strain* для діагностики сегментарної

Таблиця. Ехокардіографічні показники в спокої та при досягненні субмаксимальної частоти серцевих скорочень (n = 49)

Показник	У спокої	При субмаксимальній ЧСС
Середнє значення товщини міжшлуночкової перегородки, мм	14,1 ± 0,5 (12–18)	—
Середнє значення товщини задньої стінки ЛШ, мм	13,5 ± 0,3 (11–16)	—
Обструкція вихідного тракту ЛШ (градієнт тиску в спокої > 20 мм рт. ст., при навантаженні — > 30 мм рт. ст.)	3 (6,1 %)	9 (18,4 %)
Діастолічна дисфункція за величиною співвідношення Е/А	49 (100 %)	—
Середні показники систолічного тиску в правому шлуночку, мм рт. ст.	37,4 ± 2,1	47,1 ± 1,6*
Випадки гіпертензії легеневої артерії (систолічний тиск у ЛШ > 40 мм рт. ст. у спокої або > 50 мм рт. ст. при фізичному навантаженні)	9 (18,4 %)	49 (100 %)

Примітка. *p < 0,05 (t-test).

та загальної гіпокінезії. Глобальним повздовжнім *strain* вважали середнім арифметичним посегментарних показників ЛШ. Показники від 0 до -17 вважали патологічними як для посегментарних, так і для глобальних даних. Ехокардіографію із вимірюванням СТПШ проводили на тлі досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС; $(0,85 \cdot (220 - \text{вік}))$) під час тесту із фізичним навантаженням за протоколом Брюса.

Результати та обговорення

Для заперечення структурної або функціональної патології дихальної системи проводили рентгенографію органів грудної клітки. У жодному випадку не виявлено інфільтративних змін, ознак емфіземи чи інших виявів значущої патології. Спірометрія також показала відсутність суттєвих функціональних відхилень: об'єм форсованого видиху за першу секунду та форсована життєва ємність легень у всіх хворих становили понад 80 % від вікової норми.

Усі хворі мали на момент обстеження тривалу гіпертонічну хворобу, контрольовану медикаментозно (артеріальний тиск < 130/80 мм рт. ст.). Електрокардіографічне обстеження не виявило в жодного хворого відхилень від норми, окрім ознак гіпертрофії ЛШ в 41 (83,7 %) з 49 випадків. Дані щодо показників ехокардіографії наведено в таблиці.

Як видно із даних таблиці, серед хворих переважала гіпертрофія міокарда ЛШ. Крім того, у 9 (18,4 %) хворих виявлено обструкцію вихідного тракту ЛШ унаслідок значного потовщення міжшлуночкової перегородки (МШП) — 16–18 мм (градієнт становив у спокої 16–31 мм рт. ст., після навантаження — 36–54 мм рт. ст.). Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця в цих пацієнтів виявило ознаки гіпертрофічної кардіоміопатії. У катamnезі 3 пацієнтам із градієнтом тиску на вихідному тракту ЛШ у спокої або при навантаженні > 50 мм рт. ст., незва-

жаючи на максимально переносні дози метопрололу, виконано алкогільну абляцію першої септальної гілки лівої коронарної артерії для лікування обструкції вихідного тракту ЛШ. У інших 6 хворих після призначення метопрололу в дозі від 100 до 200 мг/добу градієнт тиску при навантаженні не перевищував 30 мм рт. ст.

Усі пацієнти мали діастолічну дисфункцію ЛШ за даними співвідношення піків Е та А трансмітрального кровотоку та пробою Вальсальве. Крім того, усі учасники дослідження мали ≥ 3 із 5 ехокардіографічних показників підвищеного кінцеводіастолічного тиску в ЛШ: септальний показник $e' < 7$ см/с, латеральний показник $e' < 10$ см/с, середній показник $E/e' > 14$, індекс об'єму ЛП > 34 мл/м², пікова швидкість регургітації на ТК $> 2,8$ м/с. Під час інвазивної коронарорентрикулографії визначали кінцеводіастолічний тиск у ЛШ, який перевищував 15 мм рт. ст. у 18 (36,7 %) хворих та в середньому по групі становив $(19,3 \pm 0,9)$ мм рт. ст.

Додатково проведено ехокардіографію після стрес-тесту: після досягнення субмаксимальної ЧСС (85 % від максимальної) або при виникненні скарг на задишку/дискомфорт у ділянці серця під час велоергометрії ехокардіографічно виміряно тиск у правому шлуночку (ПШ), який порівняли з вихідними значеннями. Середній показник тиску в ПШ, за даними ехокардіографії, до фізичного навантаження у цій групі хворих становив $(37,4 \pm 2,1)$ мм рт. ст., після навантаження — $(47,1 \pm 1,6)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Випадки гіпертензії в легеневій артерії в спокої (систолічний тиск у ЛШ > 40 мм рт. ст.) мали місце в 9 (18,4 %) хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією, за даними МРТ серця, та статичною чи динамічною обструкцією вихідного тракту ЛШ. Показовішими були ознаки підвищення систолічного тиску в ПШ > 50 мм рт. ст. при фізичному навантаженні в усіх 49 пацієнтів, які були пов'язані з появою задишки різного ступеня виразності.

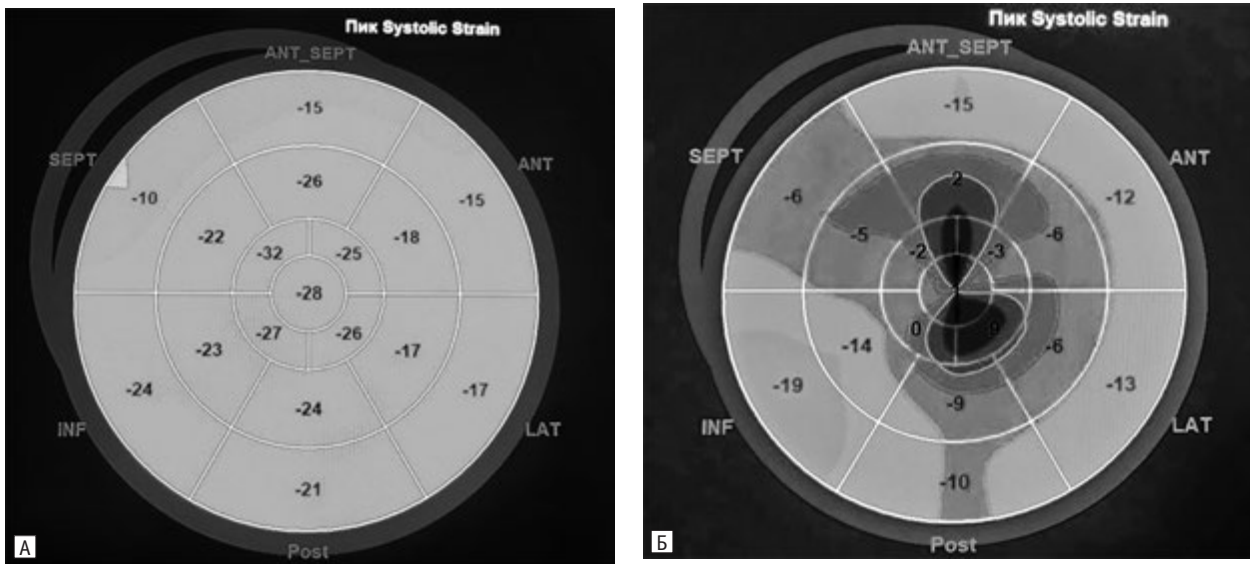


Рисунок. Показники Peak Systolic Strain міокарда лівого шлуночка на діаграмі типу «bull eye»

А — до початку введення дипіридамолу; Б — на тлі введення дипіридамолу.

Для заперечення мікровазулярної стенокардії як причини задишки при фізичному навантаженні проводили ехокардіографію із в/в введенням дипіридамолу та визначали CFRi. У хворих основної групи CFRi становив ≥ 2 (у середньому — $2,58 \pm 0,21$), що свідчило про відсутність порушення резерву вазодилатації з боку коронарного мікроциркуляторного русла, а отже, заперечувало мікровазулярну стенокардію. Однак проведення *strain imaging* виявило наявність ознак ішемії міокарда (сегментарне порушення скоротливості) різного ступеня виразності (від 1 до 5 сегментів), що поширювалося на МШП, верхівку серця, рідше — на передню стінку ЛШ (рисунок).

У пацієнтів зі скаргами на задишку при підтвердженій мікровазулярній стенокардії ($n = 35$, CFRi < 2) та відсутності виразної гіпертрофії стінок ЛШ середні показники тиску в ПШ до та після фізичного навантаження статистично значущо не відрізнялися (відповідно $(29,5 \pm 3,1)$ та $(31,5 \pm 4,6)$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

З огляду на наведені дані ми вважаємо, що патогенезом розвитку задишки/дискомфорту в ділянці серця при фізичному навантаженні в пацієнтів із клінічними виявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, за даними інвазивної коронарографії, у яких не виявлено ознак коронарної мікровазулярної дисфункції, за даними ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу, є поєднання серцевої недостатності (із підвищенням тиску в малому колі кровообігу внаслідок підвищення кінцеводіастолічного тиску в ЛШ), спричиненої діастолічною дисфункцією, та відносна

коронарна недостатність. На нашу думку, остання також пов'язана із підвищенням кінцеводіастолічного тиску в ЛШ. Оскільки коронарний кровотік переважно відбувається в діастолу, об'ємна швидкість коронарного кровотоку прямо пропорційна різниці тисків в аорті та ЛШ у фазу діастолі. При підвищенні кінцеводіастолічного тиску в ЛШ (особливо при фізичному навантаженні) зазначена різниця зменшується і швидкість кровотоку знижується. У такому випадку навіть при інтактних епікардіальних відділах коронарних артерій та нормальному вазодилаторному резерві коронарного мікроциркуляторного русла адекватна потребі об'ємна швидкість кровотоку фізично не забезпечується, що спричиняє ішемію міокарда за типом «невідповідність потреб і можливостей забезпечення». На нашу думку, додатковими чинниками, що призводять до стенокардії, є нерівномірне стиснення мікроциркуляторного русла гіпертрофованим у цих пацієнтів міокардом із переважанням компресії в ендокардіальних ділянках і, відповідно, неадекватним перерозподілом кровотоку. Так, менш резистентним стає епікардіальна частина мікроциркуляторного русла коронарного кровотоку порівняно з ендокардіальним шаром, резистентність якого зростає, оскільки цей шар межує з кров'ю в порожнині ЛШ, а отже, максимально тисне на нього при скороченні, але, отримуючи протидію, найбільше зазнає стискання своїх тканин, зокрема судинної сітки. У напрямку епікардіальної частини міокарда стискання внаслідок протидії проградієнтно зменшується, тому знижується резистентність у мікроциркуляторному руслі. Усе зазначене призводить до перерозподілу

кровотоку з ендокардіальних прошарків міокарда до епікардіальних, спричиняючи обкрадання перших та ішемію субендокардіально розташованих кардіоміоцитів. Такий патогенез ми вважаємо єдиним логічним поясненням отриманих за допомогою неінвазивних методів дослідження даних про ішемію міокарда у хворих без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, вазоспастичної та мікровакулярної стенокардії.

Висновки

Під час діагностичного пошуку в пацієнтів, які скаржаться на задишку при фізичному навантаженні, слід урахувати можливу структурну та функціональну патологію органів дихання, ішемічну хворобу серця (як наслідок стенозувального атеросклерозу коронарних артерій, так і мікровакулярну стенокардію), структурну кардіальну патологію та діастолічну дисфункцію внаслідок гіпертрофії міокарда ЛШ.

Із 49 хворих із гіпертрофією міокарда ЛШ у 9 (18,4 %) потовщення стінок серця було спри-

чинене гіпертрофічною кардіоміопатією, підтвердженою за даними МРТ серця, тоді як у решти пацієнтів гіпертрофія ЛШ могла бути зумовлена тривало існуючим постнавантаженим на міокард унаслідок гіпертонічної хвороби. Серед пацієнтів 9 (18,4 %) мали обструкцію вихідного тракту ЛШ (гіпертрофічну кардіоміопатію).

Патогенетичним механізмом, що пояснює задишку в таких пацієнтів, є транзиторна легенева гіпертензія, що виникає під час фізичного навантаження внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ, що призводить до підвищення кінцевої діастолічного тиску в ньому (посткапілярна легенева гіпертензія). Додатковим механізмом є поява ішемії міокарда під час фізичного навантаження за даними стрес-ехокардіографії із *strain imaging*, поясненням якої, за відсутності коронарних стенозів та мікровакулярної стенокардії, є невідповідність потреб забезпеченню об'ємної швидкості коронарного кровотоку значно гіпертрофованого міокарда.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Н.М. Руденко; збір та аналіз матеріалу, статистична обробка — Є.Ю. Марушко; редагування тексту — Я.Ю. Джунь.

Список літератури

1. Pancheva R, Yovev S, Kolev V, Stoimenov B. Do patients with heart failure and preserved, mid-range or reduced ejection fraction have different outcomes? *Cor Vasa*. 2020;62:567-73. doi: 10.33678/cor.2020.089.
2. Rush C, Berry C, Oldroyd K, et al. Prevalence of Coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *AMA Cardiol*. 2021;6(10):1130-43. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1825.
3. Schindler T, Dilsizian V. Coronary microvascular dysfunction: clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1Pt 1):140-55. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
4. Taqueti V, Solomon S, Shah A, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(10):840-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx721.
5. Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;5(12):5-115. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

Ye.Yu. Marushko¹, N.M. Rudenko^{1,2}, Ya.Yu. Dzhun¹

¹GI «The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Clinic for adults, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Dynamics of Right Ventricle Pressure During Stress Echocardiography in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Shortness of breath during physical exertion is a non-specific symptom that can hide such potentially dangerous diseases as structural or functional bronchopulmonary, coronary heart disease, structural cardiac disease, but the frequent cause is left ventricle diastolic dysfunction due to its significant hypertrophy. Pathogenetic mechanisms leading to this symptom require detailed study for the possibility of a comprehensive approach in the treatment of such patients with the aim of maximally improving their prognosis and quality of life.

Objective — evaluate changes in right ventricle systolic pressure during stress echocardiography in patients with LV myocardial hypertrophy and clinical manifestations of heart failure, search for other mechanisms leading to clinical symptoms.

Materials and methods. The study included 49 patients with shortness of breath during physical exertion, who underwent further diagnostic examination after exclusion of coronary stenotic lesions by invasive coronary and ventricular angiography. Patients were excluded from bronchopulmonary pathology using spirometry and chest radiography, structural heart pathology using echocardiography, microvascular angina using echocardiography with intravenous dipyridamole infusion, and the change in systolic pressure in the right ventricle was investigated using echocardiography during a physical exercise test.

Results and discussion. There were no cases of infiltrative lung changes, signs of emphysema, or other manifestations of significant pathology according to X-ray data. Spirometry also showed the absence of significant functional abnormalities. Echocardiography revealed significant hypertrophy of LV myocardium (thickness of IVS – on average (14.1 ± 0.5) mm, posterior wall thickness – on average (13.5 ± 0.3) mm) with the presence of LV diastolic dysfunction and echocardiographic signs of increased end-diastolic pressure in the LV, which was confirmed invasively during coronary and ventricular angiography. In 9 (18.4 %) cases, heart wall thickening was due to hypertrophic cardiomyopathy according to cardiac MRI, these patients had LV outflow tract obstruction and mild pulmonary hypertension at rest. Conducting strain imaging showed the presence of signs of myocardial ischemia (segmental contractility disorder) with varying degrees of severity (from 1 to 5 segments), which spread to the IVS, the apex of the heart and, less often, to the anterior wall of the LV. All patients experienced an increase in pulmonary artery systolic pressure during exercise, on average, from (37.4 ± 2.1) to (47.1 ± 1.6) mm Hg.

Conclusions. The pathogenic mechanism underlying shortness of breath in patients with LV myocardial hypertrophy involves transient pulmonary hypertension occurring during exercise due to left ventricular diastolic dysfunction. Another contributing factor is the development of myocardial ischemia during physical exertion, which, in the absence of coronary stenosis and microvascular angina, is attributed to inadequate supply of coronary blood flow volume velocity relative to the significant left ventricular hypertrophy.

Keywords: shortness of breath during physical exertion, myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction.

Контактна інформація / Corresponding author

Марушко Євген Юрійович, к. мед. н., пров. наук. спеціаліст, лікар-кардіолог, зав. відділення кардіометаболічних захворювань
<https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>
04050, м. Київ, вул. Юрія Ілленка, 24
E-mail: ievgen.marushko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 27.12.2023.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 02.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Марушко ЄЮ, Руденко НМ, Джунь ЯЮ. Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:72-77. doi: 10.30978/TB2024-1-72.
- Marushko YeYu, Rudenko NM, Dzhun YaYu. Dynamics of Right Ventricle Pressure During Stress Echocardiography in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:72-77. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-72>. Ukrainian.



O.M. Raznatovska¹, V.I. Petrenko², O.S. Shalmin¹,
R.M. Yasynskyi¹, A.V. Fedorec¹, A.O. Svitlitskyi¹, O.A. Svitlytska¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Difficulties in Diagnosing of Pancreatic Cancer in HIV Infection with Generalised Lymphadenopathy: Tuberculosis, Non-Tuberculosis Mycobacterial Infection or Metastases (Clinical Case)

Our observation of the pancreatic cancer diagnosing difficulties in a patient with HIV infection with generalised lymphadenopathy is presented. The patient's HIV infection was diagnosed 8 months before hospitalisation, he did not receive antiretroviral therapy. He came to the doctor already in a serious condition, when severe intoxication syndrome, weight loss, abdominal pain radiating to the lower back and diarrhea were noted. The patient was hospitalised in a serious condition, where he spent 42 days. The patient had severe immunosuppression since hospitalisation time (CD4⁺ lymphocyte count was 20 cells, viral load was more than 3,000,000 RNA copies/mL). He did not suffer from tuberculosis before. Considering the severe immunosuppression and doubtful lipoarabinomannan test (LF-LAM), it was impossible to exclude a tuberculous etiology of lymphadenopathy. *Mycobacterium tuberculosis* was not detected either in the sputum or in the pleural fluid. However, non-tuberculosis mycobacteria were found in the sputum. The patient underwent two contrast-enhanced computed tomography scans of the abdominal cavity, which revealed increasing generalised lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, with no signs of neoplastic lesions of the pancreas. Therefore, the diagnosis of oncopathology was confirmed only pathohistologically. Despite massive complex therapy during inpatient treatment the general condition progressively worsened, intoxication syndrome, multiple organ failure and polyserositis increased. The cause of death was the progression of multiple organ failure on the background of an HIV-related disease with manifestations of malignant neoplasms (undifferentiated pancreatic cancer with foci of necrosis and destruction of tumor tissue with metastases in the lymph nodes and liver, along with a non-tuberculous mycobacterial infection affecting the intra-thoracic lymphatic nodes. Thus, timely intravital diagnosis of pancreatic cancer in HIV-infected patient with generalised lymphadenopathy and those with severe immunosuppression may cause difficulties, because CT signs and other manifestations of pancreatic lesions may not be detected. Severe immunosuppression and a doubtful LF-LAM test made it impossible to rule out the tubercular etiology of lymphadenopathy. At the same time, generalised lymphadenopathy was a manifestation of metastases and non-tuberculosis mycobacterial infection.

Keywords

Pancreatic cancer, HIV, lymphadenopathy, tuberculosis, nontuberculous mycobacterial infection, metastases.

Cancer remains the leading cause of death among individuals living with HIV [11]. The pancreas ranks among the organs most vulnerable to damage from conditions such as diabetes or pancreatic cancer [8]. Darvishian et al. [2] found that HIV-positive

patients face a heightened risk of pancreatic cancer compared to their uninfected counterparts, emphasising the necessity for targeted cancer prevention strategies and meticulous clinical monitoring within this demographic.

S. Oka et al. [9] established, through a prospective analysis, that recently non-AIDS-defining malignant neoplasms, including pancreatic cancer constitute the primary causes of death in AIDS patients receiving antiretroviral therapy (ART). These neoplasms in HIV-infected patients are characterised by earlier manifestation and a more aggressive course [13].

D. Serraino et al. [12] found through their study that patients diagnosed with AIDS face a significantly higher risk of mortality from pancreatic cancer compared to the general population. Additionally, an increase in the incidence of pancreatic cancer has been observed among individuals living with HIV precisely during the era of ART. This rise is attributed to the increased frequency of diabetes associated with ART usage, which is a well-established risk factor for pancreatic cancer in the general population.

Based on the results of their data analysis, D. Plotkin et al. [10] concluded that HIV infection is a factor associated with a two-fold increase in the severity or duration of pancreatitis, irrespective of the presence of immunosuppression. Additionally, they found that the etiological structure of HIV-associated acute pancreatitis is directly influenced by the immune status of the patient.

Lymphadenopathy in HIV infection can stem from various causes, including immune recovery syndrome, tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial infections, neoplasms, Castleman's disease, among others. Identifying the underlying causes of lymphadenopathy requires consideration of multiple factors, such as clinical manifestations, CD4 lymphocyte count, radiological findings, and more [1, 3, 5].

P. Wannakrairot et al. [13] studied the histological spectrum of lymphadenopathy in HIV-infected patients. The researchers established that the majority of histological changes were associated with acid-resistant microorganisms and mostly corresponded to the morphological features of *Mycobacterium avium*. At the same time, histological changes resemble changes in heart attack and infectious lymphadenitis, sarcoidosis, neoplasms, etc.

A. Hadadi et al. [4] in their study established that the most frequent causes of lymphadenopathy in HIV/AIDS (both generalised and limited) were tuberculosis and lymphoma. Additionally, they found that the frequency of lymphadenopathy was slightly higher in patients with a CD4 lymphocyte count < 200 cells/ μ L.

B. Neves et al. [7] described a case from their own observations involving an HIV-infected patient with a CD4 lymphocyte count < 200 cells/ μ L who presented with clinical manifestations including fever,

weight loss, abdominal discomfort and generalised lymphadenopathy. Despite thorough examination, diagnosis was only achieved through excisional biopsy of the lymph node and histological analysis, revealing Castleman's disease associated with human herpes virus-8 (HHV-8). This case highlights the importance of considering uncommon etiologies in HIV-infected patients presenting with fever and generalised lymphadenopathy, as these manifestations may signify various underlying diseases.

A. Hernández-Solís et al. [5] indicate that despite the low frequency (4.7 %) of non-tuberculosis mycobacteria as a possible cause of lymphadenopathy, timely identification is crucial because it allows for the initiation of specific treatment.

The risk of pancreatic cancer is notably high in HIV-infected patients. Recently, non-AIDS-defining malignant neoplasms, including pancreatic cancer, have emerged as the primary causes of death among patients with HIV/AIDS receiving ART. Lymphadenopathy in HIV infection can have various causes, including tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial infections, as well as neoplasms.

Therefore, the objective of this work was to address the challenges associated with diagnosing pancreatic cancer in HIV-infected patients presenting with generalised lymphadenopathy. Our study focused on a patient receiving treatment at the Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center, based on our own clinical observations.

Clinical case

Patient E is a 48-year-old individual with no previous history of tuberculosis. HIV infection was initially diagnosed in the autumn of 2022, and the patient had not received antiretroviral therapy (ART) at that time. Starting from the beginning of May 2023, he experienced a deterioration in his condition, characterised by general weakness, weight loss, a body temperature rise to 38 °C, abdominal pain radiating to the lower back and diarrhea. Seeking medical attention, he consulted a doctor on May 14, 2023, prompting further examination.

On May 15, 2023, a blood analysis indicated a CD4⁺ lymphocyte count of 20 cells (1.96 %). The viral load was found to be greater than 3,000,000 RNA copies/ml. Results of a rapid test for viral hepatitis (HV)-C were negative, as were those of the blood test for HBsAg.

On May 15, 2023, computed tomography (CT) of the abdominal organs (AO) with intravenous contrast and excretory urography revealed manifestations indicative of a systemic lymphoproliferative disease. These included lymphadenopathy in the abdominal, retroperitoneal and retrocaval regions,



Fig. 1. X-ray of the chest conducted on May 19, 2023

The lung fields demonstrate no focal or infiltrative changes. An increase in the size of the inferior tracheobronchovascular lymph nodes (ITLVN) is observed.

as well as hepatosplenomegaly and signs of portal hypertension. Additionally, findings included a cyst in the right lobe of the liver and nodular hyperplasia of the left adrenal gland. Notably, the pancreas appeared unremarkable, with clear contours, normal structure and absence of focal abnormalities or pathological contrast accumulation within the pancreatic tissue.

Immunochromatographic lipoarabinomannan test (LF-LAM urine analysis) conducted on May 16, 2023, yielded a result categorised as doubtful.



Fig. 2. CT of the chest cavity (CC) conducted on May 22, 2023

The scan reveals numerous pre-tracheal and paratracheal lymph nodes measuring 5—20 mm in size. Additionally, bilateral supra-diaphragmatic and paravertebral lymph nodes measuring 5—14 mm are observed on the right side. Single axillary lymph nodes measuring 6—10 mm in size are identified bilaterally. Numerous para-aortic lymph nodes measuring 6—24 mm are also detected.

The result of sputum analysis for *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) conducted on May 19, 2023, showed negative results for MBT based on molecular genetic testing (MG) and sputum microscopy (M).

On the X-ray of the chest cavity (CC) organs taken on May 19, 2023 (Fig. 1), only an increase in the size of the intra-thoracic lymph nodes (ITLVN) was detected.

On May 22, 2023, MBT was also not detected in the sputum analysis.

The CT scan of the chest cavity (CC) with contrast conducted on May 22, 2023 (Fig. 2), revealed signs of mediastinal, bilateral axillary and retro-peritoneal lymphadenopathy, likely indicating a lymphoproliferative process. Following these findings, it was recommended to proceed with a CT scan of the abdominal organs (AO) and pelvis, along with a consultation with an oncologist.

As evident from the X-ray and CT scans of the chest cavity (CC) and CT of the abdominal organs (AO) with contrast, conducted on May 19 and May 22, 2023, respectively, the findings indicate generalised lymphadenopathy in the context of HIV infection, IV clinical stage. This assessment aligns with the consultative opinion provided by the infectious disease specialist on May 24, 2023.

Based on the findings from the additional examination conducted on May 24, 2023, a preliminary diagnosis was established, indicating HIV infection at the IV clinical stage and multiple organ failure. Additionally, a new case of tuberculosis (NTB) was diagnosed, characterised as extrapulmonary tuberculosis (EPTB) affecting the intrathoracic and extraperitoneal lymph nodes. The tuberculosis was identified as being non-destructive, with negative results for *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) based on molecular genetic testing (MG) and sputum microscopy (M). Histological examination yielded a LF-LAM(+) result. In light of these diagnoses, the patient was promptly admitted to the Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center in a serious condition. Treatment was initiated, consisting of antimycobacterial therapy (HREZ regimen), anti-retroviral therapy (TDF/3TC/DTG), prophylaxis against opportunistic infections with Biseptol, and symptomatic management.

On May 30, 2023, a culture obtained from sputum analysis conducted on May 19, 2023, revealed the presence of non-tuberculosis mycobacteria (NTM). In light of this new information, the diagnosis was revised to include HIV infection at the IV clinical stage, multiple organ failure and a non-tuberculosis mycobacterial infection affecting the intra-thoracic lymph nodes (ITLVN). As a result of this diagnosis, azithromycin was added to the prescribed treatment

regimen to address the NTM infection in addition to the ongoing treatment for HIV/AIDS and tuberculosis.

On June 8, 2023, an ultrasound examination (UE) of the AO was conducted, revealing ultrasound signs of hepatosplenomegaly and diffuse changes in the liver. Additionally, diffuse thickening of the pancreas was observed.

Despite the implementation of a complex treatment regimen, the patient's general condition continued to deteriorate progressively.

On June 23, 2023, UE of the pleural cavities was conducted, revealing a small amount of free fluid in the lateral sinuses: up to 75 mL on the right and up to 60 mL on the left. Following these findings, a right pleural puncture was performed to analyze the pleural fluid. The results of the analysis showed a protein concentration of 33 g/L, a weakly positive Rivalt reaction, leukocytes at a count of 10–20 per visual field (v/f), with lymphocytes accounting for 62 %. Additionally, erythrocytes were observed at a count of 1/2–1/3 per visual field, and only a few mesothelial cells were present, with no atypical cells detected. The analysis also showed negative results for *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), based on sputum microscopy (M) and culture (C).

The X-ray dynamics in the chest cavity remained unchanged, as depicted in Fig. 3.

During the UE of the AO conducted on June 26, 2023, notable findings were observed in the context of significant gas accumulation in the large intestine. These included ultrasound signs of hepatosplenomegaly, marked diffuse changes in the spleen (indicating negative dynamics compared to the UE of the AO performed on June 8, 2023), diffuse induration of the pancreas and lymphadenopathy in the abdominal cavity and retroperitoneal space. Additionally, inguinal lymphadenitis was noted, with characteristics resembling those seen in HIV infection or lymphomas of non-plastic origin.

On June 29, 2023, a CT scan of the AO revealed signs consistent with lymphoproliferative lesions in the abdominal cavity, retroperitoneal space, pelvis and inguinal areas. Additionally, the following changes were diagnosed: bilateral hydrothorax, hepatosplenomegaly, diffuse changes in the liver, cyst in the right lobe of the liver, chronic cholecystitis, hyperplasia of the left adrenal gland, ascites, diffuse changes in the prostate gland. Furthermore, the pancreas appeared normal, with clear contours, unchanged structure and no dilation of the pancreatic duct. The parenchyma was partial and no foci of pathological contrast accumulation were detected, indicating no abnormal features in the pancreatic tissue.

During the fibro-gastro-duodenoscopy conducted on June 29, 2023, endoscopic examination



Fig. 3. X-ray of the chest cavity (CC) conducted on June 26, 2023

The lung fields demonstrate no focal or infiltrative changes. An increase in the size of paratracheal lymph nodes is observed on the right side.

revealed signs of hernia of the esophageal orifice of the diaphragm, along with erythematous gastropathy and duodenopathy.

The patient's general condition continued to deteriorate progressively. During the UE of the AO conducted on July 5, 2023, notable findings were observed in the context of significant gas accumulation in the large intestine. These included ultrasound signs indicative of polyserositis, characterised by small ascites, pleurisy and hydropericarditis. Additionally, hepatosplenomegaly, marked diffuse changes in the spleen (indicating negative dynamics compared to previous ultrasound examinations on June 8, 2023, and June 26, 2023), diffuse pancreatic intensifications and lymphadenopathy in the abdominal cavity and retroperitoneal space were noted. The lymphadenopathy was observed to be increasing, suggestive of a lymphatic neoplastic process.

The dynamics of the indicators of the general blood analysis during the patient's hospitalisation are presented in Fig. 4. According to the results on July 6, 2023, the patient exhibited a decrease in the following levels: hemoglobin – to 57.5 g/L, platelets – to 76 g/L, erythrocytes – to $1,9 \cdot 10^{12}/L$, lymphocytes – to 9 %, monocytes – up to 1 %, segmented neutrophils – up to 6 %. In addition, leukocytosis increased (up to $17,2 \cdot 10^9/L$), the erythrocyte sedimentation rate (ESR) accelerated to 80 mm/h, the number of band neutrophils increased to 18 %. Myelocytes and metamyelocytes appeared, each accounting for 6% respectively on July 6, 2023.

Figure 5 depicts the dynamic changes in biochemical blood analysis indicators, including creatinine (53–115 mmol/L), urea (normal 2.5–8.3 mmol/L) and residual urea nitrogen (normal

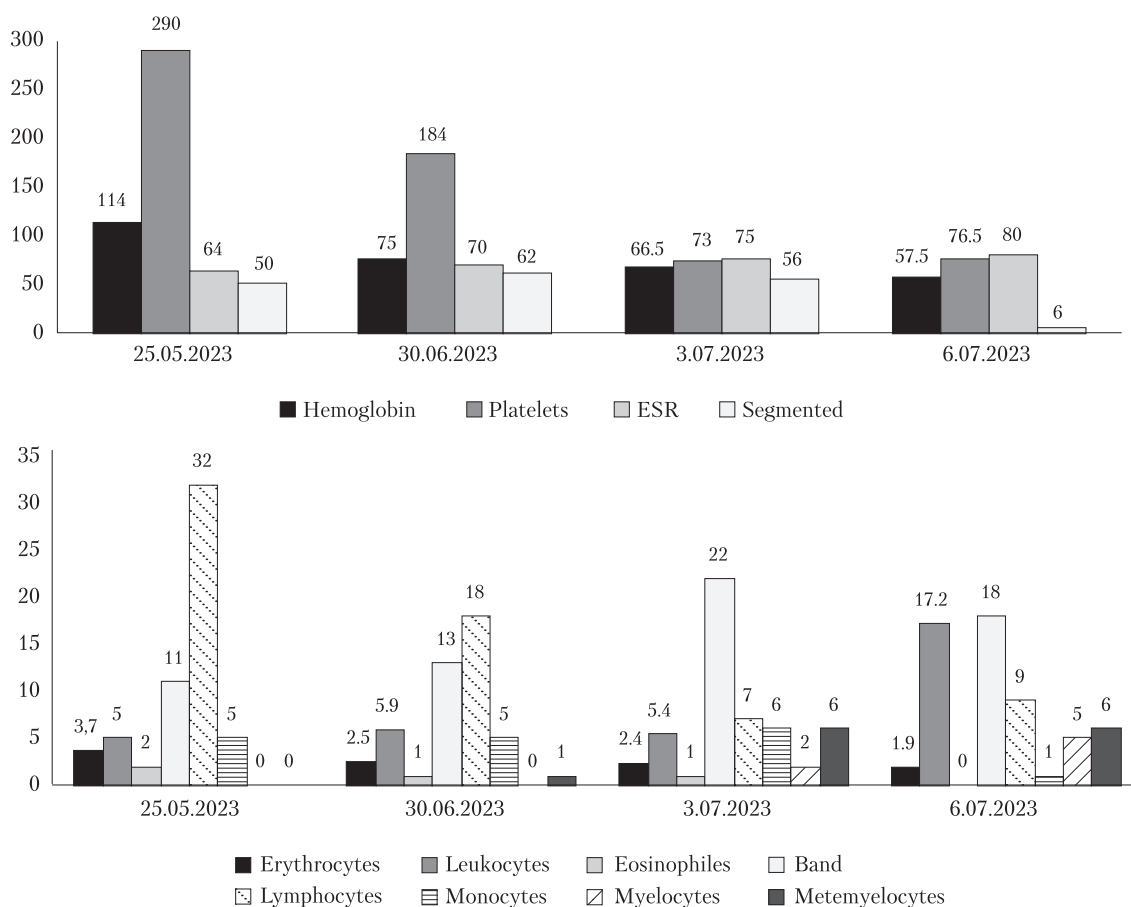


Fig. 4. Dynamics of general blood analysis indicators

Hemoglobin (normal 130–160 g/l), erythrocytes (normal $4.4–5.0 \cdot 10^{12}/L$), leukocytes (normal $4–9 \cdot 10^9/L$), platelets (normal 180–320 g/L), ESR (normal 1–10 mm/h), band neutrophils (normal 1–6 %), segmented neutrophils (normal 47–67 %), lymphocytes (normal 18–40 %), monocytes (normal 3–11 %), eosinophils (normal 0–5 %), myelocytes (normal 0 %), metamyelocytes (normal 0 %).

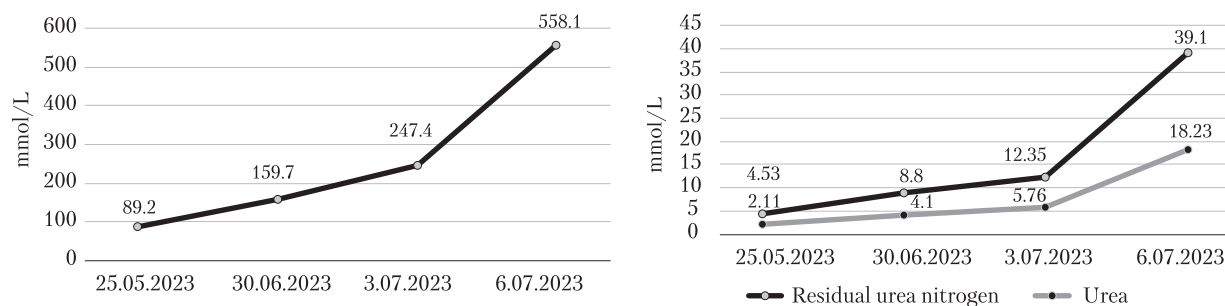


Fig. 5. Dynamics of indicators of biochemical blood analysis: creatinine, urea and residual urea nitrogen

14.3–28.6 mmol/L). It is evident from the figure that all these indicators exhibited a progressive increase in the patient over time.

The dynamics of liver function indicators are presented in Fig. 6. According to the results, a progressive increase in the level of bilirubin was determined against the background of increased levels of thymol test (TT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and a reduced level of total protein.

On July 6, 2023, the biological death of the patient was confirmed.

Morphological diagnosis: The disease caused by HIV with manifestations of malignant neoplasms, presents as undifferentiated pancreatic cancer with foci of necrosis and destruction of tumor tissue with metastases in the lymph nodes and liver. Tumor intoxication. There was a non-tuberculosis mycobacterial infection with ITLN lesion. Edema of the brain. Alveolar edema of the lungs. Multiple organ failure.

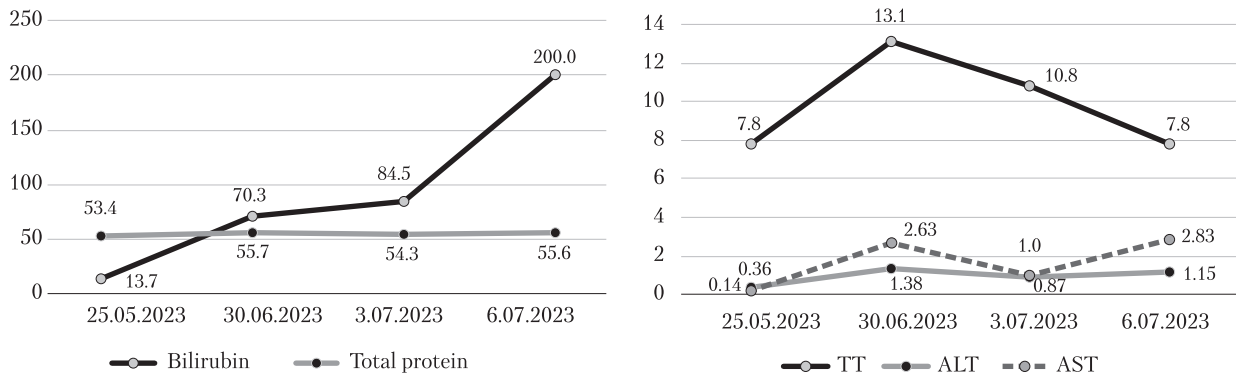


Fig. 6. Dynamics of liver function indicators (liver tests)

Total bilirubin (3.1–17 $\mu\text{mol/L}$), TT (norm 0–5 units), ALT (norm 0.10–0.68 mmol/h/L), AST (norm 0.10–0.45 mmol/h/L), total protein (65–85 g/L).

The primary cause of death was determined to be the progression of multiple organ failure.

Discussion

The first observation drawn from the analysis of the clinical case presented is the patient's neglect of their health, evident in their non-adherence to HIV treatment. Specifically, HIV was diagnosed in the autumn of 2022, yet the patient never initiated ART. Furthermore, the patient sought medical attention already in a severe condition, characterised by symptoms such as severe intoxication syndrome, weight loss, abdominal pain radiating to the lower back and diarrhea. It is worth noting that since the patient did not receive ART, this treatment could not have contributed to the development of pancreatic cancer, as established by D. Serraino et al. [12]. The aggressive course of pancreatic cancer in the patient aligns with the findings of Y. Ji et al. [6].

The patient was admitted to the hospital in a serious condition, where he remained for 42 days. Upon admission, the patient exhibited severe immunosuppression, with a CD4^+ lymphocyte count of 20 cells and a viral load exceeding 3,000,000 RNA copies/ml. Prior to hospitalisation, the patient had no history of tuberculosis. Due to the severity of the immunosuppression and doubtful LF-LAM test results, tuberculosis as the etiology of lymphadenopathy could not be ruled out. Despite thorough testing, *Mycobacterium tuberculosis* was not detected in either the sputum or pleural fluid samples. However, non-tuberculosis mycobacteria were identified in the sputum.

The patient underwent two contrast-enhanced computed tomography scans of the abdominal cavity, revealing progressive generalised lymphade-

nopathy and hepatosplenomegaly. No signs of neoplastic lesions of the pancreas were detected. Therefore, the diagnosis of oncopathology was confirmed solely through pathological examination. Clinical manifestations such as generalised lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and fever, observed in the patient, are also characteristic of Castleman's disease associated with human herpes virus-8 [7].

Despite extensive and comprehensive therapy during inpatient treatment, the patient's overall condition continued to deteriorate progressively. Intoxication syndrome, multiple organ failure and polyserositis worsened over time. The primary cause of death was attributed to the progression of multiple organ failure, occurring against the backdrop of an HIV-related disease with manifestations of malignant neoplasms, notably undifferentiated pancreatic cancer with areas of necrosis and destruction of tumor tissue, along with metastases in the lymph nodes and liver. Additionally, there was evidence of a non-tuberculous mycobacterial infection with lesions in the intra-thoracic lymph nodes.

Conclusions

The timely diagnosis of pancreatic cancer in HIV-infected patients with generalised lymphadenopathy and severe immunosuppression can be challenging, as CT signs and other manifestations of pancreatic lesions may not be readily detected. Severe immunosuppression and inconclusive LF-LAM test results posed challenges in ruling out tuberculosis as the etiology of lymphadenopathy. Furthermore, generalised lymphadenopathy served as a manifestation of both metastases and non-tuberculosis mycobacterial infection.

No conflict of interests.

Participation of authors: research concept and design – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko, O.S. Shalmin; collection of material – A.V. Fedorec, A.O. Svitlitsky, 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. Yasynskiy; editing of the text – O.M. Raznatovska, V.I. Petrenko.

References

1. Barrionuevo-Cornejo C, Dueñas-Hancco D. Lymphadenopathies in human immunodeficiency virus infection. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Jan;35(1):84-91. doi: 10.1053/j.semdp.2017.12.001.
2. Darvishian M, Butt ZA, Wong S, et al. Elevated risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers among HCV, HBV and/or HIV (co)infected individuals in a population based cohort in Canada. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Feb 11;13:1758835921992987. doi: 10.1177/1758835921992987.
3. Glushko T, He L, McNamee W, Babu AS, Simpson SA. HIV Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Important Imaging Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Feb;216(2):526-33. doi: 10.2214/AJR.19.22334.
4. Hadadi A, Jafari S, Jebeli ZH, Hamidian R. Frequency and etiology of lymphadenopathy in Iranian HIV/AIDS patients. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014 May;4(Suppl 1):S171-6. doi: 10.12980/APJTB.4.2014C1253.
5. Hernández-Solís A, González-Villa M, Ramírez-González E, et al. Micobacterias no tuberculosas en linfadenopatías cervicales de adultos VIH positivos y VIH negativos [Nontuberculous mycobacteria in cervical lymphadenopathies of HIV positive and HIV-negative adults]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019 Jan 28;56(5):456-61. Spanish.
6. Ji Y, Lu H. Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:167-79. doi: 10.1007/978-981-10-5765-6_10.
7. Neves B, Raimundo P, Farinha P. Fever and generalised lymphadenopathy in an HIV-positive patient: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.* 2017 Aug 16;2017:bcr2017220740. doi: 10.1136/bcr-2017-220740.
8. New-Aaron M, Ganesan M, Dagur RS, Kharbanda KK, Poluektova LY, Osna NA. Pancreatogenic diabetes: triggering effects of alcohol and HIV. *Biology (Basel).* 2021 Feb 3;10(2):108. doi: 10.3390/biology10020108.
9. Oka S, Ogata M, Takano M, et al. Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Glob Health Med.* 2019 Oct 31;1(1):49-54. doi: 10.35772/ghm.2019.01015.
10. Plotkin D, Gafarov U, Reshetnikov M, Sterlikov S, Bogorodskaya E. Etiology and severity features of acute pancreatitis in HIV-positive patients with different immune status. *Turk J Surg.* 2023 Mar 3;39(1):76-82. doi: 10.47717/turkjsurg.2023.5939.
11. Pumpalova YS, Segall L, Felli R, Bhatkhande G, Jacobson JS, Neugut AI. The Impact of HIV on Non-AIDS defining gastrointestinal malignancies: A review. *Semin Oncol.* 2021 Jun;48(3):226-35. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.09.001.
12. Serraino D, Dal Maso L, De Paoli A, et al. On changes in cancer mortality among HIV-infected patients: is there an excess risk of death from pancreatic cancer? *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 1;49(3):481-2. doi: 10.1086/600823.
13. Wannakrairot P, Leong TY, Leong AS. The morphological spectrum of lymphadenopathy in HIV infected patients. *Pathology.* 2007 Apr;39(2):223-7. doi: 10.1080/0013020701230674.

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

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

Складнощі діагностики раку підшлункової залози при ВІЛ-інфекції з генералізованою лімфаденопатією: туберкульоз, нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція чи метастази (клінічний випадок)

Представлено власне спостереження складнощів діагностики в пацієнта із раком підшлункової залози при ВІЛ-інфекції з генералізованою лімфаденопатією. ВІЛ-інфекція у пацієнта діагностована за 8 міс до описаного випадку, антиретровірусну терапію не отримував. До лікаря перед госпіталізацією звернувся вже в тяжкому стані, коли спостерігалися тяжкий інтоксикаційний синдром, втрата маси тіла, біль у животі з іррадіацією в попереk і діарея. Госпіталізований в тяжкому стані до стаціонару, де перебував 42 доби. На момент госпіталізації мала місце тяжка імуносупресія (кількість CD4-лімфоцитів – 20 клітин при вірусному навантаженні понад 3 тис. РНК-копій/мл). Раніше на туберкульоз не хворів. З урахуванням тяжкої імуносупресії та сумнівного результату тесту LF-LAM неможливо було заперечити туберкульозну етіологію лімфаденопатії. Мікобактерії туберкульозу ні в мокротинні, ні в плевральній рідині не виявлено, але виявлено нетуберкульозну мікобактерію в мокротинні. Хворому двічі проводили комп'ютерну томографію органів черевної порожнини з контрастуванням. Діагностовано генералізовану лімфаденопатію, яка наростала, та гепатоспленомегалію, ознак неопластичного ураження підшлункової залози не виявлено. Тому діагноз онкопатології підтверджено лише патогістологічно. Під час стаціонарного лікування, незважаючи на масивну комплексну терапію, загальний стан прогресивно погіршувався, наростали інтоксикаційний синдром, поліорганна недостатність і полісерозит. Причиною смерті стало прогресування поліорганної недостатності на тлі хвороби, зумовленої ВІЛ, з виявами злоякісних новоутворень (недиференційований рак підшлункової залози з вогнищами некрозу та розпаду пухлинної тканини, метастазами в лімфовузлі та печінку). Мала місце нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція з ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Таким чином, у ВІЛ-інфікованого пацієнта з генералізованою лімфаденопатією на тлі тяжкої імуносупресії прижиттєва вчасна діагностика раку підшлункової залози може спричинити складнощі через

відсутність комп'ютерно-томографічних ознак та інших виявів раку. Тяжка імуносупресія та сумнівний результат тесту LF-LAM не дали змоги заперечити туберкульозну етіологію лімфаденопатії. При цьому генералізована лімфаденопатія була виявом метастазів і нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції.

Ключові слова: рак підшлункової залози, ВІЛ-інфекція, лімфаденопатія, туберкульоз, нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція, метастази.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 11.12.2023.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 09.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, SvitlitskyAO, Svitlytska OA. Difficulties in Diagnosing of Pancreatic Cancer in HIV Infection with Generalised Lymphadenopathy: Tuberculosis, Non-Tuberculosis Mycobacterial Infection or Metastases (Clinical Case). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:78-85. doi: 10.30978/TB2024-1-78.
- Raznatovska OM, Petrenko VI, Shalmin OS, Yasinskyi RM, Fedorec AV, SvitlitskyAO, Svitlytska OA. Difficulties in Diagnosing of Pancreatic Cancer in HIV Infection with Generalised Lymphadenopathy: Tuberculosis, Non-Tuberculosis Mycobacterial Infection or Metastases (Clinical Case). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:78-85. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-78>.



М.І. Линник¹, І.В. Ліскіна¹, В.І. Ігнат'єва¹, Г.Л. Гуменюк²,
В.А. Святненко³, О.П. Чоботар¹, О.К. Яковенко⁴

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

³ Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ

⁴ Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

Диференційна діагностика синдрому легень, що зникають, при лімфангіолейоміоматозі та COVID-19 пневмонії за допомогою цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії (клінічні випадки)

Близько 20 % осіб, які захворіли під час пандемії вірусної пневмонії COVID-19, мали тяжкий перебіг захворювання, який супроводжувався різноманітними ускладненнями. Одним із таких ускладнень є синдром легень, що зникають, який може спостерігатися як у гострий період захворювання, так і у постковідний період. Під маскою легеневих ускладнень COVID-19 рідкісні інтерстиціальні захворювання легень можуть бути діагностовані несвоєчасно. При COVID-19 характерний розвиток системного тромбоваскуліту на тлі гіперімунної відповіді, яку спричиняє вірус SARS-CoV-2. Ці патологічні процеси можуть призводити до формування в легенях гігантських багатокамерних кістоподібних порожнин, які схожі на такі при лімфангіолейоміоматозі (ЛАМ).

Мета роботи — дослідити можливість проведення диференційної діагностики синдрому легень, що зникають, при ЛАМ легень та ускладненому перебігу негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19 шляхом застосування цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії (КТ).

Матеріали та методи. Проаналізовано в динаміці дані КТ органів грудної клітки (ОГК) пацієнтки з ЛАМ та хворих з ускладненим перебігом негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19. Комп'ютерну томографію ОГК проводили за допомогою сканера Aquilion TSX-101A (Toshiba, Японія) з подальшою цифровою програмною обробкою з використанням програми Dragonfly, наданої безкоштовно для некомерційних наукових досліджень фірмою Object Research Systems (Канада), та зіставлення отриманих результатів з патоморфологічними змінами. Наведено приклади власних спостережень.

Результати та обговорення. Досліджено особливості зміни структури паренхіми легень при ЛАМ та ускладненому перебігу негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19. Сегментовані гістограми корелюють із патоморфологічними змінами легеневої тканини. Цифрова програмна обробка даних КТ ОГК чітко відображує морфологічну структуру паренхіми легень і дає змогу проводити діагностику та диференційну діагностику синдрому легень, що зникають, за різних захворювань.

Висновки. Проведення цифрового програмного опрацювання даних КТ ОГК дає змогу проводити диференційну діагностику різних патологічних процесів, які рентгенологічно виявляються однаковими симптомами.

Ключові слова

Лімфангіолейоміоматоз, COVID-19, негоспітальна пневмонія, синдром легень, що зникають, діагностика, комп'ютерна томографія, патоморфологічне дослідження, цифрова програмна обробка.

Майже впродовж 3 років тривала пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). І лише 27.06.2023 р. вийшла постанова Кабінету Міністрів України № 651 «Про відміну на всій території України карантину, встановленого для запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2». Близько 20 % осіб, які перехворіли під час пандемії, мали тяжкий перебіг захворювання, який супроводжувався різноманітними ускладненнями. Учені продовжують вивчати ускладнення, спричинені різними штамми вірусу SARS-CoV-2 [2, 7]. Особливо варті уваги ускладнення вірусної пневмонії при COVID-19. Одним із таких ускладнень є синдром легень, що зникають, який може спостерігатися як у гострий період захворювання, так і в постковідний період [7–9]. Саме тому під маскою легеневих ускладнень COVID-19 рідкісні інтерстиціальні захворювання легень можуть бути діагностовані несвоєчасно.

Синдром легень, що зникають, може спостерігатися за різних захворювань та мати різні етіологічні й патогенетичні механізми розвитку. У наукових публікаціях трапляються такі терміни, як «надпрозорі легені», «ідіопатична атрофія легень», «дистрофія легень, що прогресує», «бульозна легенева емфізема», «синдром Burke», «синдром Martini», «синдром Маклеода», «синдром Януса». Це патологічний стан, що характеризується «зникненням» легеневої тканини, що прогресує, основними рентгенологічними ознаками якого є різке підвищення прозорості одного або обох легеневих полів за рахунок ослаблення або повного зникнення судинного малюнка легень і формування порожнин (кіст, бул) [5, 10].

На думку багатьох авторів, синдром легень, що зникають, пов'язаний із первинним ураженням бронхіальних артерій, яке призводить до ішемії з наступною деградацією легеневої тканини, із залученням дрібних бронхів і судин [11]. При COVID-19 характерний розвиток системного тромбоваскуліту на тлі гіперімунної відповіді, яку спричиняє вірус SARS-CoV-2. Ці патологічні процеси можуть спричинити формування в легенях гігантських багатокамерних кістоподібних порожнин, які схожі на такі при лімфангіолейоміоматозі (ЛАМ). Тому при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК) в умовах пандемії COVID-19 [14] ЛАМ може бути своєчасно не діагностованим, якщо в пацієнта відсутні більшість патогномічних симптомів.

Лімфангіолейоміоматоз — рідкісне інтерстиціальне захворювання, за якого в інтерстиції легень перибронхіально навколо кровоносних і

лімфатичних судин відбувається проліферація подібних до міоцитів «ЛАМ-клітин», що призводить до обструкції дихальних шляхів та прогресу кістозної деструкції легень. Причиною захворювання є порушення функції генів комплексу *TSC1/TSC2* [16].

За етіологією розрізняють спорадичний ЛАМ і ЛАМ при комплексі туберозного склерозу [13, 16]. Спорадичний ЛАМ виникає в осіб, які не мають інших хвороб та є результатом соматичної мутації гена *TSC2*. Лімфангіолейоміоматоз при туберозному склерозі — це генетично зумовлене захворювання, яке виникає спорадично або успадковується автосомно-домінантним шляхом, з мутацією генів у комплексі *TSC1/TSC2* [1, 16]. Хворі на туберозний склероз мають таку саму генну мутацію, тому високий ризик захворіти на ЛАМ. Близько 80 % жінок із туберозним склерозом віком понад 40 років хворіють на ЛАМ, хоча можуть не мати багатьох патогномічних симптомів.

У разі розвитку ЛАМ спостерігається дисфункція туберину та гамартину або їхній дефіцит у результаті мутації генів *TSC1* і *TSC2*. Комплекс гамартину й туберину представлений у багатьох тканинах та органах організму людини. Він гальмує активність комплексу кінази mTOR/p70S6, що запобігає проліферації клітин, їхній здатності до міграції та ангиогенезу. Клітини ЛАМ виділяють фактори росту, які зокрема активують утворення лімфатичних і кровоносних судин. У пацієнтів із ЛАМ спостерігається підвищений рівень VEGF-D у сироватці, який корелює з активністю захворювання й реакцією на лікування інгібіторами mTOR [16].

Зазвичай перша клінічна маніфестація симптомів захворювання спостерігається у віці 33–35 років. В основі патологічного процесу лежить надмірна проліферація атипових гладеньком'язових клітин тканини стінок кровоносних і лімфатичних судин дихальних шляхів. Міоцити, що проліферують, інфільтрують плевру, міжчасточкові перетинки та стінки альвеол. М'язова гіперплазія стінок бронхіол призводить до звуження їхнього просвіту й розвитку «повітряних пасток». Перерозтягнення та руйнація дистальних відділів повітроносних шляхів спричиняє формування кістозних утворень у різних відділах паренхіми легень і може ускладнитися розвитком пневмотораксу. Характер ускладнень залежить від глибини розташування «кістозних» утворень. Проліферація елементів гладенької м'язової тканини в стінці вен лежить в основі венооклюзійного процесу, що призводить до легеневих геморагій і гемосидерозу. Останні клінічно виявляються як кровохаркання. Внас-

лідок проліферації міоцитів лімфатичних судин відбувається їхня обструкція, що супроводжується розвитком мережі колатеральних судин. Їхні розриви можуть спричинити розвиток хілотораксу, хілопное та хільозного асцити [4].

Найчастішими симптомами захворювання є задишка при незначному фізичному навантаженні (94 %), кашель продуктивного характеру в більшості випадків (41 %), біль у грудній клітці (34 %), кровохаркання (44 %), свистячі хрипи (10 %). Пневмоторакс буває першим виявом захворювання у 53–81 % хворих [3, 4]. Синдром плеврального випоту, який потім виявляється як хілоторакс, розвивається дещо рідше — у 38 % обстежених [12, 15]. За наявності цих симптомів обов'язковим є проведення КТ ОГК [14]. До відносно патогномонічних симптомів ЛАМ належать хілоторакс, пневмоторакс і кровохаркання.

На ранній стадії ЛАМ слід проводити диференційну діагностику з пульмональним гістіоцитозом Х, саркоїдозом та дисемінованим туберкульозом легень, які також можуть супроводжуватися синдромом легень, що зникають [12].

Часто остаточний діагноз встановлюють за результатом біопсії ділянок легень з найбільшими змінами. Залежно від локалізації патологічного процесу можлива трансbronхіальна біопсія легень, VATC-біопсія крайових відділів легень, при ураженні плеври — торакоскопія та плевробіопсія.

Характерна гістопатологічна картина ЛАМ представлена короткими пучками гладеньком'язових клітин, що проліферують, навколо судин, бронхіол і кістами діаметром 0,5–3,0 см. У біоптатах виявляють розростання двох типів клітин: веретеноподібних, типу міоцитів, з наявністю α -актину та дезміну, естрогенових і прогестеронових рецепторів і поліморфних клітин епітеліального типу з наявністю антигену НМВ-45 (маркер меланоцитів). ЛАМ-клітини містять молекулу адгезії CD44v6, яка зв'язує гіалуронову кислоту й відповідає за метастатичну активність. Ці клітини характеризуються підвищеною величиною ядерно-цитоплазматичного співвідношення, але не є злоякісними [1, 16]. Патогномонічною для ЛАМ є концентрація VEGF-D > 800 пг/мл у сироватці крові пацієнтів із типовими змінами на КТ ОГК. У пацієнтів зі спорадичним ЛАМ концентрація VEGF-D у сироватці крові корелює з активністю й ступенем тяжкості захворювання, а в усіх пацієнтів — із відповіддю на лікування [16].

Гістопатологічне дослідження тканини легень при COVID-19 підтверджує дані КТ ОГК про розвиток у пацієнта синдрому легень, що зникають, поряд із виразними змінами багатьох судин легень, які нагадують зміни, характерні для набу-

тої судинної мальформації. Найімовірніше, такі особливості трансформації судин виникають унаслідок масивного тромбоваскуліту в гострий період коронавірусної інфекції, в подальшому активуються складні механізми деструкції структурних елементів судинної стінки на тлі недоконалих репаративних процесів [6].

Основним медикаментозним засобом лікування ЛАМ нині є препарат сиролімус (рапаміцин). Цей препарат допомагає зупинити прогресування зниження функції легень у багатьох хворих. Проте лікування сиролімусом призначають не всім. У деяких осіб препарат може не мати позитивного ефекту або спричинити різноманітні побічні реакції.

У разі пневмотораксів, що рецидивують, пацієнтам із ЛАМ проводять плевродез або плеврэктомію. Плевродез — процедура, спрямована на склеювання плеври для запобігання повторному колапсу легень. Трансплантація легень може бути рекомендована хворим на ЛАМ із тяжким перебігом у стадії, що прогресує [16].

Симптоматичне лікування полягає в застосуванні інгаляторів-бронхолітиків при тяжкому перебігу хвороби з порушенням функції зовнішнього дихання, а при виразній дихальній недостатності — кисневої терапії [4].

Нові можливості для своєчасної швидкої діагностики ЛАМ, оцінки ефективності лікування та проведення диференційної діагностики відкриває цифрова програмна обробка зображень КТ ОГК, достовірність якої корелює з морфологічним дослідженням [6]. Особливої актуальності цей метод набув під час пандемії COVID-19.

Мета роботи — дослідити можливість проведення диференційної діагностики синдрому легень, що зникають, при лімфангіолейоміоматозі легень та ускладненому перебігу негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19 шляхом застосування цифрової програмної обробки даних КТ.

Матеріали та методи

Проаналізовано в динаміці дані КТ ОГК хворих з ускладненим перебігом негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19 і пацієнтки з рідкісним захворюванням — ЛАМ, які перебували на лікуванні у Національному інституті фтизіатрії та пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України (НІФП НАМНУ).

Діагноз COVID-19 встановлювали хворим у гострий період захворювання відповідно до чинних протоколів лікування коронавірусної хвороби, діагноз ЛАМ — за наявності типових клінічних симптомів і результатами патоморфологічного дослідження легень та парієтальної плеври.

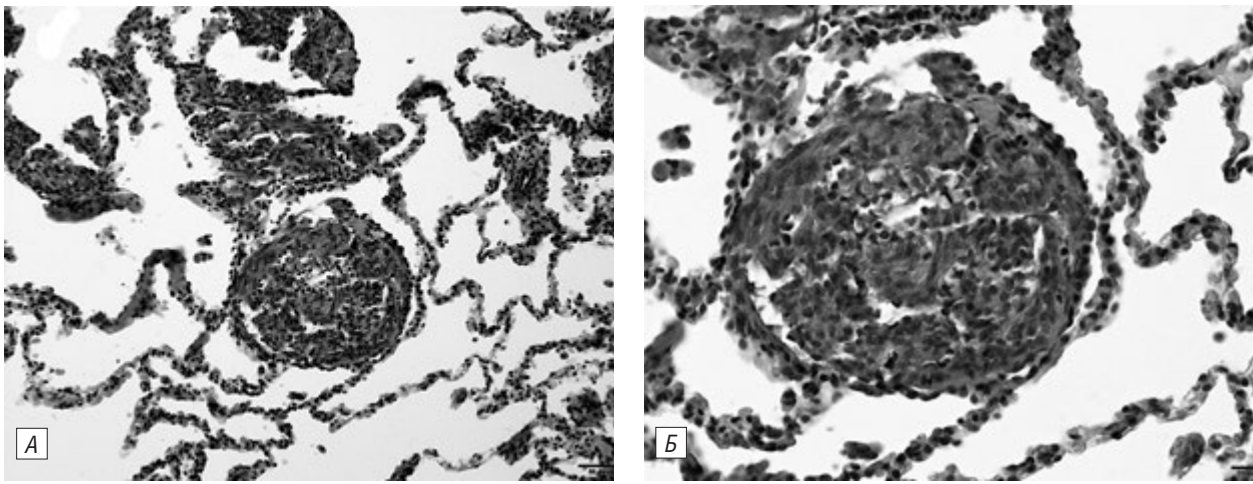


Рис. 1. Фрагмент легеневої паренхіми хворої М. із виявами ЛАМ

На тлі малозмінених альвеолярних перетинок виявляються периваскулярні проліферати різної форми та розміру (у центральній частині — округлий вузлик, представлений на фото з більшим збільшенням) ЛАМ-клітин веретеноподібної та округлої форми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А — $\times 100$; Б — $\times 200$.

Патоморфологічне дослідження виконували в лабораторії патоморфології інституту. Гістологічні препарати отримано в результаті традиційної гістологічної спиртової проводки зразків тканини, із заливкою в парафінові блоки. Зрізи тканини завтовшки 5–6 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. Для отримання мікрофотографій використовували мікроскоп Olympus BX51 (Японія) із цифровою фотокамерою Olympus DP73 та комп'ютерною програмою обробки зображень CellSens.

Комп'ютерну томографію ОГК проводили за допомогою сканера Aquilion TSX-101A (Toshiba, Японія) з подальшою цифровою програмною обробкою. Для аналізу зображень використовували програму Dragonfly, надану безкоштовно для некомерційних наукових досліджень фірмою Object Research Systems (Канада). Програма дає змогу проводити сегментацію, математичну та статистичну обробку зображень, будувати звичайні та сегментовані гістограми.

Результати та обговорення

Для вивчення в динаміці змін структури паренхіми легень проведено програмну цифрову обробку даних КТ ОГК та їхнє зіставлення з патоморфологічними змінами.

Нижче наведено власні клінічні спостереження.

Пацієнтка М., 47 років. Госпіталізована зі скаргами на підвищення температури тіла до 38°C , загальну слабкість, поверхневий кашель із невеликою кількістю слизового мокротиння, задишку, біль у грудній клітці. Перші вияви ЛАМ виникли 5 років тому (2017), хілоторакс. Діагноз ЛАМ встановлено в березні 2022 р. за результатами гістологічного дослідження (рис. 1).

Лікування не отримувала, окрім гідроксипрогестерону 1 раз на тиждень внутрішньом'язово. Мати й сестра мали онкологічні захворювання жіночої статеві сфери, прооперовані. У пацієнтки в анамнезі мали місце маткові кровотечі, фіброміома матки.

Проаналізовано дані КТ ОГК пацієнтки в динаміці (рис. 2 і 3).

Через 2 міс спостереження відзначено прогресування клінічних симптомів ЛАМ (пооява кровохаркання, що рецидивує, збільшення задишки, частий поверхневий кашель). Динаміка КТ ОГП від 01.09.2022 — негативна, збільшення інтерстиціальної інфільтрації, розміру субкортикальних мікрокіст в обох легенях (рис. 4).

За життєвими показаннями призначено лікування ЛАМ — «Рапамун®» у дозі 2 мг (06.09.2022). Через 2 міс прийому препарату зареєстрували стабілізацію патологічного процесу. КТ-динаміка представлена на рис. 5.

Через 4 міс лікування пацієнтка відзначила поліпшення загального стану, відсутність гіпертермії, зменшення кашлю, зникнення кровохаркання, але зберігалася задишка.

Переносність терапії ЛАМ була задовільною, небажаних явищ не зареєстрували.

Через 4 міс від початку лікування (10.01.2023) проведено контрольну КТ ОГП. Порівняно з КТ від 08.11.2022 р. мали місце позитивні зміни — деяке відновлення пневматизації легеневої тканини, відсутність ознак подальшого прогресування (рис. 6).

На тлі лікування через 9 міс (13.06.2023) спостерігали значне поліпшення (рис. 7).

При порівнянні денситометричних показників уражених патологічним процесом ділянок легень



Рис. 2. КТ ОГК пацієнтки М. за 5 міс до звернення в НІФП НАМНУ. Аксіальний зріз

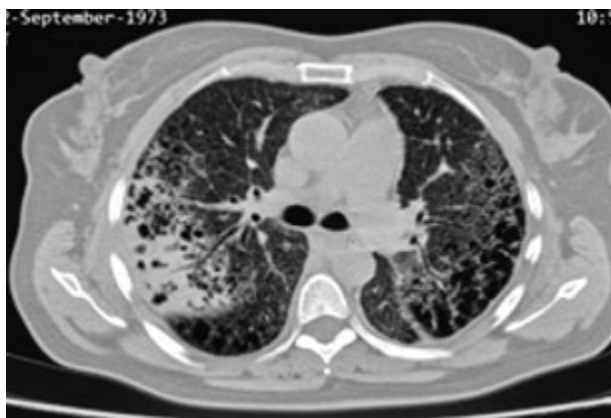


Рис. 3. КТ ОГК пацієнтки М. при зверненні в НІФП НАМНУ 07.07.2022 р. Аксіальний зріз



Рис. 4. КТ ОГК пацієнтки М. через 2 міс спостереження. Аксіальний зріз



Рис. 5. КТ ОГК пацієнтки М. через 2 міс лікування «Рапамуном®». Аксіальний зріз

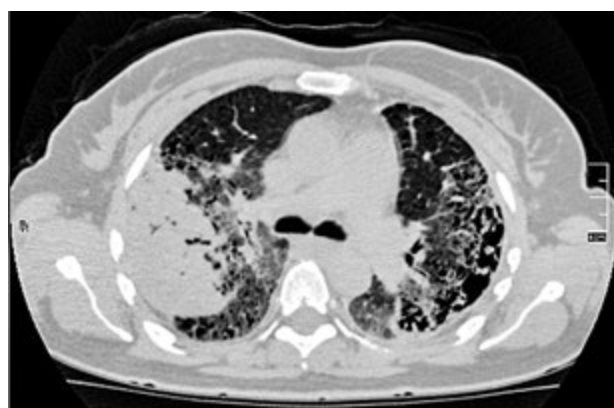


Рис. 6. КТ ОГК пацієнтки М. через 4 міс лікування «Рапамуном®». Аксіальний зріз

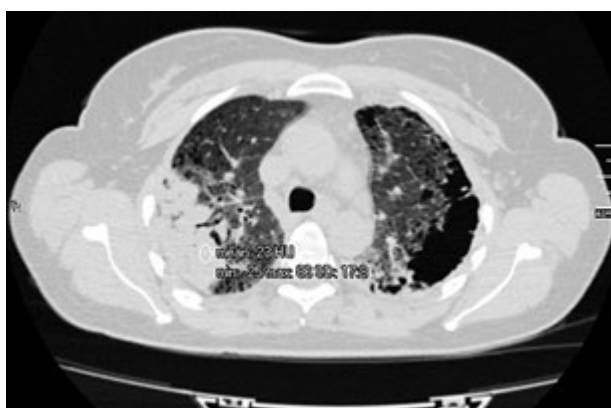


Рис. 7. КТ ОГК пацієнтки М. через 9 міс лікування «Рапамуном®». Аксіальний зріз

на одному й тому самому рівні (див. рис. 4 і 7) виявлено відсутність змін. На рис. 4 середня щільність ділянки консолідації становить 18 HU, мінімальна — -36 HU, максимальна — 81 HU, на рис. 7 — відповідно 23, -25 та 86 HU. Гістологічну структуру досліджуваних тканин краще відображують сегментаційні гістограми (рис. 8 і 9).

Гістологічна структура ділянок консолідації на тлі лікування не змінилась (див. рис. 8 та 9), тобто, незважаючи на позитивну рентгенологічну динаміку патологічного процесу, структура консолідації залишалася незмінною, а патологічний процес зберігався.

Таким чином, у хворой із ЛАМ рентгенологічно спостерігався синдром легень, що зникають,

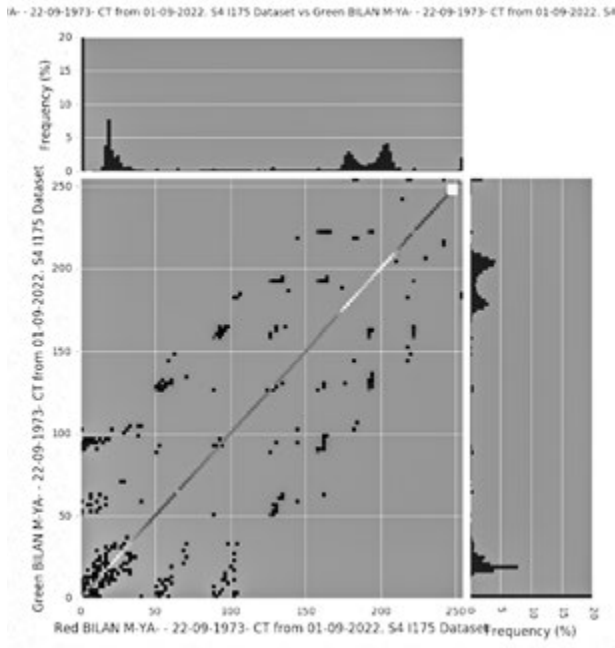


Рис. 8. Сегментаційна гістограма ділянки консолідації легень пацієнтки М. із ЛАМ до початку лікування (01.09.2022 р.)

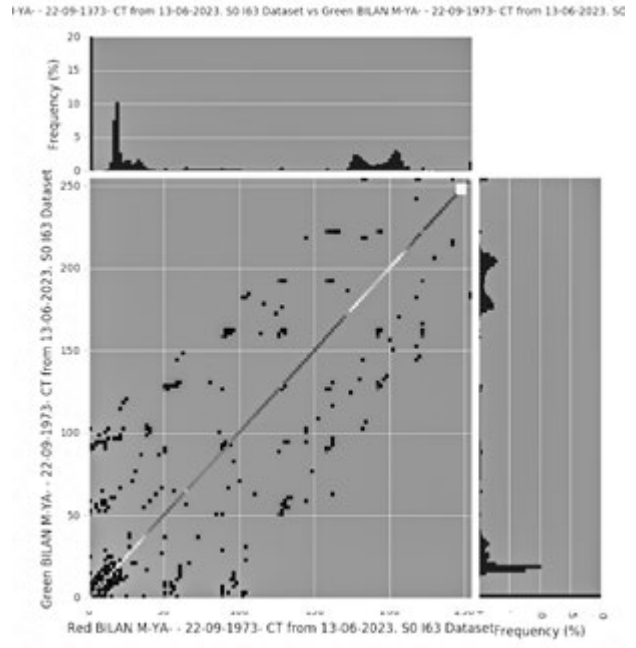


Рис. 9. Сегментаційна гістограма ділянки консолідації легень пацієнтки М. із ЛАМ через 9 міс лікування «Рапамуном®» (10.01.2023 р.)

що виявлявся симптомом консолідації, гігантською багатокамерною кістоподібною порожниною, об'єм якої на тлі лікування дещо зменшився. За даними цифрової програмної обробки (сегментаційних гістограм), структура патологічного ураження легеневої тканини не змінилася, що свідчить про необхідність продовження лікування імуносупресивними препаратами.

Наводимо дані патоморфологічного дослідження ураженої ділянки легень пацієнта, прооперованого з приводу ускладненого перебігу негоспітальної вірусної пневмонії COVID-19. При гістологічному дослідженні (рис. 10) визначається розвиток особливої форми судинної патології в легенях — так званої вторинної судинної мальформації з кістоутворенням.

Дослідження особливостей змін структури паренхіми легень у пацієнтів з ускладненим перебігом негоспітальної вірусної пневмонії при COVID-19 за даними КТ ОГК представлено на прикладі пацієнтки К., 30 років. Захворіла гостро після того, як в січні 2022 р. мала контакт з хворими на COVID-19. Через 5 днів після контакту виникла гіпертермія вище 38,0 °С, сухий кашель. Лікувалася самостійно жарознижувальними препаратами, але через 10 днів зберігалася гіпертермія, виникли закладеність правого вуха й задишка. За даними рентгенографії виявлено полісегментарну вірусну пневмонію. Позитивний результат тесту на SARS-CoV-2. Звернулася до сімейного лікаря. У зв'язку зі зниженням сатурації кисню до 90–93 % госпіталізована до інфек-

ційного відділення районної лікарні, де отримувала лікування відповідно до національного протоколу. Після виконання КТ ОГК виявлено деструкцію в середній частці. Направлена на консультацію та подальше лікування до НІФП НАМНУ.

У НІФП НАМНУ продовжили лікування за національним протоколом, яке передбачало оксигенотерапію, антикоагулянтну, антибактеріальну, системну глюкокортикостероїдну та симптоматичну терапію. Загальний стан хворої поліпшився. Проводили КТ ОГК в динаміці (рис. 11, 12).

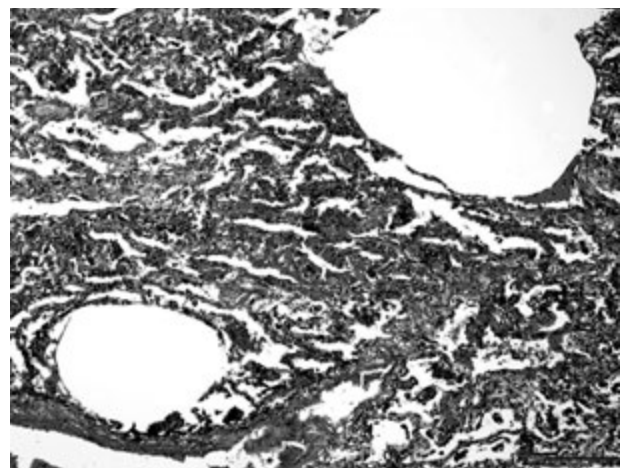


Рис. 10. На мікрофотографії представлені кісти, що формуються, як вияв гострих емфізематозних змін

Альвеолярна частина тканини з виразною повнокровністю, вогнищевою запальноклітинною інфільтрацією інтерстицію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$.



Рис. 11. КТ ОГК пацієнтки К. при госпіталізації 02.02.2022 р. Аксіальний зріз

Праворуч визначається масивна ділянка консолідації

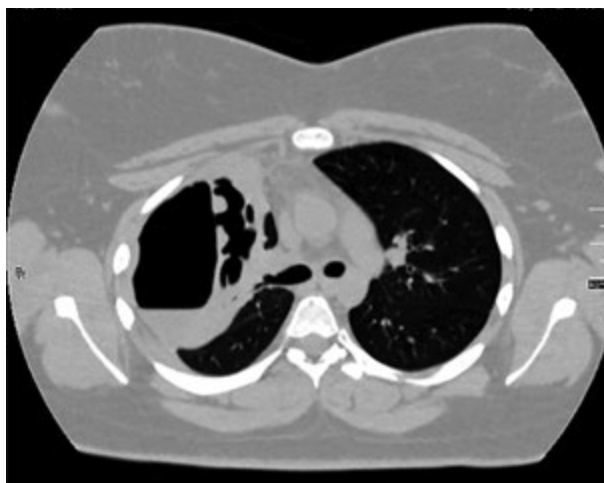


Рис. 12. КТ ОГК пацієнтки К. через 12 днів лікування. Аксіальний зріз

Контрольна КТ ОГК показала, що на місці масивної ділянки консолідації за 12 днів сформувалася багатокамерна кістоподібна порожнина з невеликим рівнем рідини, тобто мала місце фульмінантна форма розвитку синдрому легень, що зникають (див. рис. 12).

Пацієнтку виписано в задовільненому стані. Наступних 3 міс почувала себе задовільно. Проведено контрольну КТ ОГК (рис. 13).

Таким чином, у хворой К. з ускладненим перебігом негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19) рентгенологічно спостерігався синдром легень, що зникають, подібний до такого у хворой М. Він характеризувався симптомами консолідації та появою гігантської багатокамерної кістоподібної порожнини, але у хворой К. ділянки консолідації швидко регресували на тлі

лікування з подальшим формуванням (через 3 міс) гігантської тонкостінної кістоподібної порожнини.

Порівняння денситометричних показників із патологічними змінами легень обох пацієнток (див. рис. 7 і 11) виявило, що ділянка консолідації на рис. 11 мала середню щільність 25 HU, мінімальну – –43 HU, максимальну – 63 HU, тобто ділянки консолідації пацієнтів із ЛАМ та негоспітальною пневмонією вірусної етіології (COVID-19) із синдромом легень, що зникають, практично не відрізнялися, що не дає змоги вико-

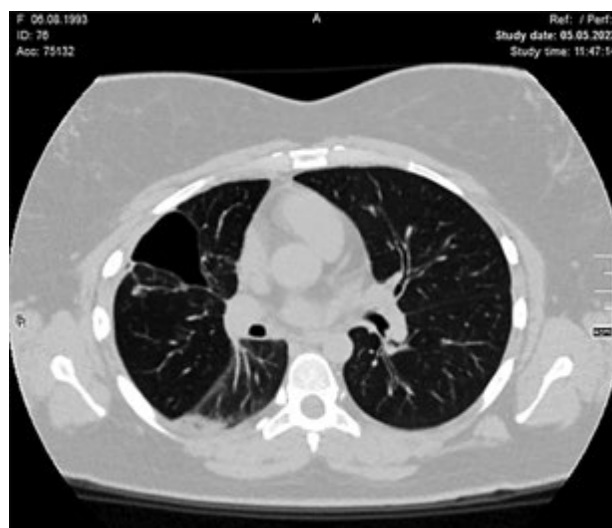


Рис. 13. КТ ОГК пацієнтки К. через 3 міс після виписки. Аксіальний зріз

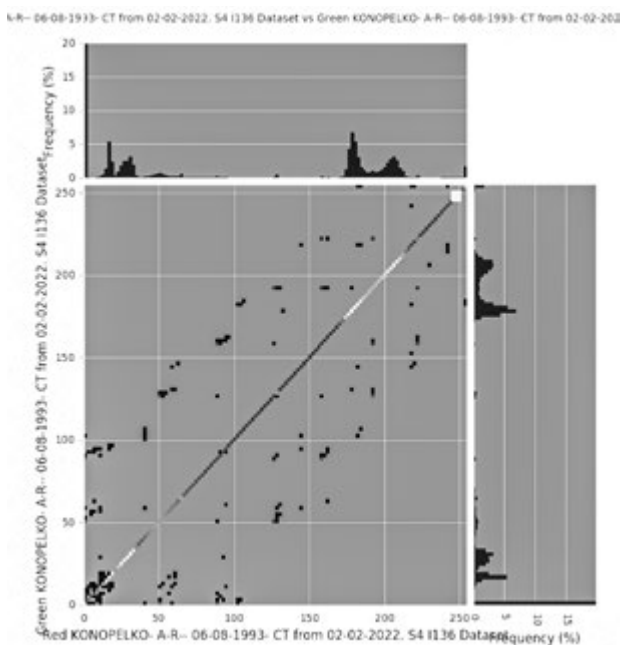


Рис. 14. Сегментаційна гістограма ділянки консолідації пацієнтки К. із негоспітальною пневмонією вірусної етіології (COVID-19)

ристовувати звичайну денситометрію для диференційної діагностики зазначених патологій.

Порівняння сегментаційних гістограм випадків різної патології (див. рис. 9 та 14) виявило їхні значні розбіжності як за щільністю, так і за відсотковим вмістом.

Висновки

1. Доведено можливість проведення диференційної діагностики синдрому легень, що зника-

ють, при лімфангіолейоміоматозі та негоспітальній пневмонії вірусної етіології (COVID-19).

2. Сегментовані гістограми чітко корелюють із патоморфологічними змінами легеневої тканини, що свідчить про високу інформативність цифрової програмної обробки даних КТ ОГК.

3. Цифрова програмна обробка даних КТ ОГК дає змогу проводити диференційну діагностику різних патологічних процесів, які рентгенологічно виявляються однаковими симптомами.

Автори висловлюють подяку всім співробітникам НІФП НАМНУ, які брали участь у лікуванні та обстеженні хворих на COVID-19 і лімфангіолейоміоматоз.

Джерела фінансування. Дослідження проведене за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, проведення КТ ОГК та аналіз результатів дослідження, проведення цифрової програмної обробки даних КТ ОГК, остаточне затвердження статті — М.І. Линник; проведення патоморфологічних досліджень, написання статті — І.В. Ліскіна; збір даних, аналіз результатів дослідження, написання статті — В.І. Ігнат'єва; аналіз та інтерпретація даних, редагування статті — Г.Л. Ґуменюк; аналіз КТ ОГК та інтерпретація даних — В.А. Святненко; клінічне обстеження та проведення лікування хворих — О.П. Чоботар, О.К. Яковенко.

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

Список літератури

- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Страфун ОВ и др. Очерки клинической пульмонологии. К.: Велес; 2016. 336 с.
- Дуда ОК, Манжелеєва ІВ, Вега АР. Постковідний синдром — нова актуальна проблема сучасної медицини. Інфекційні хвороби. 2020;4:5-11. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
- Дужий ІД. Труднощі діагностики хвороб плеври. Суми: Мрія; 2008. 560 с.
- Дужий ІД, Голубничий СА, Рештаненко ВА. Лімфангіолейоміоматоз легень і спонтанний пневмохілоторакс. URL: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/38916/1/Duziy_Limfangio_leyomiomatоз.pdf; jsessionid=0814495C3AAB9A22889E3C5B8E1DFCCD.
- Жындиров БК. Особенности клиники, диагностики и методов лечения буллезной болезни легких, осложненной спонтанным пневмотораксом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Бишкек; 2012. 19 с.
- Линник МІ, Ґуменюк МІ, Ліскіна ІВ та ін. Діагностика уражень паренхіматозних органів при COVID-19 із застосуванням цифрової програмної обробки зображень комп'ютерної томографії. Infusion & Chemotherapy. 2021;4:16-24. doi: 10.32902/2663-0338-2021-4-16-24.
- Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Ґуменюк ГЛ та ін. Діагностика ускладненого перебігу негоспітальної вірусної етіології (COVID-19) із використанням комп'ютерної томографії органів грудної клітки. Infusion & Chemotherapy. 2021;2:11-18. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2-11-18.
- Линник НІ, Ґуменюк НІ, Ліскіна ІВ и др. Особенности осложненного течения негоспитальной вирусной COVID-19 пневмонии. Georgian Medical News. 2021;6(315):129-134.
- Перцева ТО, Белослудцева КО, Крихтіна МА. Прогнозування тромботичних ускладнень у хворих на негоспітальну пневмонію за даними багатовимірної аналізу тяжкості, системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу. Infusion & Chemotherapy. 2021;3:12-17. doi: 10.32902/2663-0338-2021-3-12-17.
- Разнатовская ЕН, Михайлова АА, Стешина МС и др. Синдром исчезающего легкого при туберкулезе. Аллергология и пульмонология. 2014;520:20-26. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39496>.
- Фещенко ЮІ, Линник МІ, Ґуменюк МІ та ін. Діагностика «синдрому зникаючих легень» як ускладнення негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19). Infusion & Chemotherapy. 2021;3:5-11. doi: 10.32902/2663-0338-2021-3-5-11.
- Швец НІ. Лімфангіолейоміоматоз: сучасний погляд на проблему. Ліки України. 2009;134(8):41-45.
- Яковенко ОК, Сидор РБ, Соловей ОВ та ін. Випадок лімфангіолейоміоматозу, асоційованого з комплексом туберозного склерозу. Укр пульмонолог журн. 2018;2:69-72. doi: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-69-72.
- Balbi M, Conti C, Imeri G, et al. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. Eur J Radiol. 2021;38:109676. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109676.
- Berkman N, Bloom A, Cohen P, et al. Bilateral spontaneous pneumothorax as the presenting feature in lymphangioleiomyomatosis. Respir Med. 1995;89:381-383.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2010;35:14-26. doi: 10.1183/09031936.00076209.

M.I. Lynnyk¹, I.V. Liskina¹, V.I. Ignatieva¹, G.L. Gumeniuk², V.A. Svyatnenko³, O.P. Chobotar¹, O.K. Yakovenko⁴

¹SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

³National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

⁴Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

Differential Diagnostics of the Disappearing Lung Syndrome in Lymphangioleiomyomatosis and COVID-19 Pneumonia Using Digital Software Processing of Computer Tomography Data (Clinical Cases)

About 20 % of people who fell ill during the COVID-19 pandemic had a severe course of the disease, which was accompanied by various complications. One of these complications is the disappearing lung syndrome, which can be observed both in the acute period of the disease and in the post-COVID period. Under the mask of pulmonary complications of COVID-19, rare interstitial lung diseases may be diagnosed late. COVID-19 is characterised by the development of systemic thrombovasculitis against the background of a hyperimmune response caused by SARS-CoV-2. These pathological processes can lead to the formation of giant multicompartmental cystic cavities in the lungs, which are similar to those observed in lymphangioleiomyomatosis (LAM).

Objective – to investigate the possibility of differential diagnosis of the disappearing lung syndrome in lung lymphangioleiomyomatosis and the complicated course of viral pneumonia COVID-19 using digital software processing of CT data

Materials and methods. The data of CT lung of patients with LAM and patients with a complicated course of viral pneumonia COVID-19 were analyzed in dynamics. CT was performed on an Aquilion TSX-101A Toshiba scanner (Japan) with subsequent digital processing using the Dragonfly program, OBYECT RESEARCH SYSTEMS (ORS), Montreal, Canada, and comparison of the obtained results with pathomorphological changes. Examples of own observations are given.

Results and discussion. Researched of changes in the structure of the lung parenchyma in cases of LAM and patients with a complicated course of nosocomial viral pneumonia of COVID-19 were studied by means of software digital processing of CT OGK data. The obtained results in the form of segmented histograms are correlated with pathomorphological changes in lung tissue.

Digital software processing of CT data clearly reflects the morphological structure of the lung parenchyma and allows diagnosis and differential diagnosis of «disappearing lung syndrome» in various diseases.

Conclusions. Carrying out digital software processing of CT OGK data allows differential diagnosis of various pathological processes, which are radiologically manifested by the same symptoms.

Keywords: lymphangioleiomyomatosis, COVID-19, community-acquired pneumonia, disappearing lung syndrome, diagnosis, computer tomography, pathomorphological examination, digital software processing.

Контактна інформація / Corresponding author

Линник Микола Іванович, д. мед. н., зав. відділу організаційних та епідеміологічних проблем фізіопульмонології

<https://orcid.org/0000-0002-0011-7482>

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

E-mail: nicklinnik1957@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 01.12.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 19.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Линник МІ, Ліскіна ІВ, Ігнат'єва ВІ, Гумениук ГЛ, Святненко ВА, Чоботар ОП, Яковенко ОК. Диференційна діагностика синдрому легень, що зникають, при лімфангіолейоміоматозі та COVID-19 пневмонії за допомогою цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії (клінічні випадки). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:86-94. doi: 10.30978/TB2024-1-86.
- Lynnyk MI, Liskina IV, Ignatieva VI, Gumeniuk GL, Svyatnenko VA, Chobotar OP, Yakovenko OK. [Differential Diagnostics of the Disappearing Lung Syndrome in Lymphangioleiomyomatosis and COVID-19 Pneumonia Using Digital Software Processing of Computer Tomography Data (Clinical Cases)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:86-94. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-86>. Ukrainian.



М.В. Хайтович, Д.В. Турчак, В.В. Уліщенко, В.Ю. Рафальський
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасні напрями оптимізації емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії (огляд літератури)

Тяжка негоспітальна пневмонія (НП) залишається захворюванням, небезпечним для життя, зумовлює 78 % смертей, пов'язаних із інфекцією. Емпіричну антибіотикотерапію розпочинають до отримання результатів бактеріологічної діагностики. Різноманітність збудників часто утруднює вибір лікарського засобу для етіотропної емпіричної терапії. Ізоляти бактерій, відповідальних за виникнення НП, інколи демонструють високу стійкість до кількох антибіотиків, включаючи цефалоспорини та карбапенеми. Проаналізовано наукові публікації з бази PubMed за останніх 5 років з проблеми емпіричної антимікробної терапії НП.

У наш час емпірична терапія пневмонії визначається місцем зараження (в лікарні чи в інших умовах), але може бути зумовлена наявністю факторів ризику мультирезистентних патогенів, незалежно від місця зараження.

Раціональним підходом для прийняття рішення про призначення антибіотиків широкого спектра дії є використання моделей прогнозування ризиків на рівні пацієнта. Розроблені рекомендації емпіричної терапії НП із урахуванням індивідуальних факторів ризику мультирезистентної інфекції, їхнє застосування, за результатами оцінки 30-денної смертності, виявилось більш ефективним, ніж використання класифікації за місцем виникнення пневмонії.

Серед сучасних напрямів емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії: застосування препаратів із вузьким спектром дії на основі використання алгоритму визначення ризику мультирезистентної інфекції, а також тесту на прокальцитонін; застосування алгоритму вибору альтернативного антимікробного засобу у випадку даних анамнезу щодо алергії на пеніциліни; скорочення загальної тривалості антимікробної терапії; широке впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів у діяльність не лише стаціонарів, а й закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу.

Ключові слова

Негоспітальна пневмонія, антимікробна терапія.

Епідеміологія

Негоспітальна пневмонія (НП) залишається поширеним захворюванням. Захворюваність на неї суттєво зростає з віком і вища у чоловіків [28]. В осіб віком понад 65 років частота госпіталізації з приводу НП становить 2,0 % [39]. Тяжка НП небезпечна для життя [28], вона є найчастішою причиною сепсису [30]. Спричиняє близько 78 % смертей, пов'язаних з інфекцією [24]. Серед госпіталізованих внутрішньолікарняна та 1-річна

смертність від НП становить відповідно 6,5 і 30,6 %, серед тих, хто лікувався у відділенні інтенсивної терапії — відповідно 17,0 та 47,0 %. З підвищеною смертністю від НП пов'язані цукровий діабет, онкологічні та неврологічні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), застійна серцева недостатність [39].

Найчастішими збудниками НП є *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, віруси та

Legionella spp. [11]. Атипову пневмонію спричиняють *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia* [26].

До пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) бактеріальний збудник був ідентифікований в 11 % пацієнтів, вірусний збудник — у 23 %, відсутність мікроорганізму — у 62 % [39]. Якщо статус COVID-19 не підтверджений, то поширене захворювання дихальних шляхів часто спричинене такими інфекційними чинниками, як *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або деякими респіраторними вірусами. Некротична пневмонія переважно спричинена пневмококом, стафілококом, клебсієлою або анаеробами, лобарна або сублобарна пневмонія — пневмококом або іншими збудниками на тлі локальних спалахів. Позитивний тест на COVID-19, який супроводжувався радіологічними патернами, вказував на коінфекцію одним із зазначених вище збудників [15]. Однак НП може бути спричинена і «допоміжними» патогенами, такими як *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacteriales* [24]. Із мультирезистентних мікроорганізмів у пацієнтів із COVID-19 інфекцією частіше був метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*, стійкий до карбапенему *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida auris* [14].

Точна частота НП, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів без імуносупресії, невідома, що не дає змоги обрати антимікробний препарат для емпіричної терапії [35]. *Klebsiella pneumoniae* є умовно-патогенним мікроорганізмом, який зазвичай пов'язаний із третиною грамнегативних госпітальних інфекцій, але також спричиняє значну кількість негоспітальних інфекцій (зокрема НП). В Азії бактеріємічна НП, спричинена *K. pneumoniae*, асоціюється з високим рівнем смертності [6]. Первинна тяжка НП, пов'язана з гіпервірулентною *K. pneumoniae*, частіше трапляється в чоловіків, особливо тих, хто тривалий час вживає алкоголь. Комп'ютерна томографія на ранній стадії захворювання у них здебільшого асоціювалася з великою легеневою консолидацією, яка поєднувалася з кавітацією, некрозом і плевральним випотом [41].

Стрімко зростає поширеність НП, спричинених стійкою до макролідів *M. pneumoniae*. Така НП характеризується постійною лихоманкою та/або відсутністю радіологічної регресії на тлі застосування макролідних антибіотиків. Може навіть відбуватися прогресування до тяжкої та ускладненої пневмонії [36]. Аналіз 252 177 амбулаторних звернень дітей із приводу НП показав, що монотерапію макролідами застосовували в 43,2 % із них, монотерапію антибіотиками вузького спектра дії — у 26,1 %, монотерапію анти-

біотиками широкого спектра — у 24,7 %. Надмірне використання макролідів може призвести до резистентності до них і, як наслідок, до збільшення кількості стійких до макролідів штамів *M. pneumoniae* [36]. Тому необхідно зменшити призначення антибіотиків широкого спектра дії та макролідів [21].

Різноманітність збудників часто утруднює вибір лікарського засобу для етіотропної емпіричної терапії. Ізоляти бактерій, відповідальних за виникнення НП, інколи демонструють високу стійкість до кількох антибіотиків, зокрема до цефалоспоринов та карбапенемів [2].

Проаналізовано наукові публікації з бази PubMed за останніх 5 років щодо сучасних підходів до емпіричної антимікробної терапії НП.

Стратегії емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії

Як відомо, емпіричну антибіотикотерапію розпочинають до отримання результатів бактеріологічного дослідження. Нині емпірична терапія пневмонії залежить від місця зараження (в лікарні чи в інших умовах), але її вибір також може бути зумовлений наявністю чинників ризику мультирезистентних патогенів незалежно від місця зараження [25]. Негоспітальну пневмонію можна лікувати вдома [10]. Більшість пацієнтів із НП можуть належним чином лікуватись антибіотиками вузького спектра дії, але часто важко визначити, при лікуванні яких пацієнтів слід впливати на стійкі до антибіотиків збудники. Раціональним підходом до прийняття рішення про призначення антибіотиків широкого спектра дії є використання моделей прогнозування ризиків на рівні пацієнта (табл. 1) [12].

У пацієнтів із підтвердженою етіологією *Pseudomonas aeruginosa* в анамнезі частіше мали місце туберкульоз і ХОЗЛ/бронхоектази. В осіб із можливою етіологією *Pseudomonas aeruginosa* виявляють такі чинники ризику: перебування в будинку осіб похилого віку, вживання пероральних стероїдів, нервово-м'язова хвороба, низький індекс маси тіла, попередня госпіталізація, перенесена пневмонія, порушення життєво важливих функцій, гіпоальбумінемія або потреба в допомозі в повсякденній діяльності [35]. За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу 5 чинників ризику (похилий вік, гематокрит < 30 %, недоїдання, зневоднення та хронічне захворювання печінки), а також гіпотензія та невідповідна терапія тісно корелювали з 30-денною смертністю [25].

При підозрі, що НП спричинена *Pseudomonas aeruginosa*, використовують алгоритм із підрахунком балів ризику. Ураховують вік пацієнта

Таблиця 1. Рекомендації з емпіричної антимікробної терапії пацієнтів із негоспітальною пневмонією в амбулаторних умовах [34]

Чинники ризику з боку пацієнта	Оральний режим антибіотикотерапії
Відсутність коморбідності або чинників ризику метицилінрезистентного <i>Staphylococcus aureus</i> або <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Обрати один із зазначених агентів: <ul style="list-style-type: none"> • амоксицилін або • доксициклін або • азитроміцин або кларитроміцин
Коморбідність (хронічне захворювання серця, легень, нирок, печінки, цукровий діабет, алкоголізм, злоякісне захворювання, відсутність селезінки)	β-лактамний антибіотик (амоксицилін/клавуланат або цефуроксим) + <ul style="list-style-type: none"> • макролідний антибіотик (азитроміцин тощо) або доксициклін або (у випадку алергії на пеніциліни) • монотерапія респіраторним фторхінолоном (левофлоксацин або моксифлоксацин)

(0–2 бали), чоловічу стать (1 бал), попередній прийом антибіотиків (2 бали), ХОЗЛ або бронхоектатичну хворобу (2 бали), хронічну хворобу нирок (3 бали), перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, порушення свідомості (2 бали) і лихоманку (–1 бал). Оцінку ≥ 5 балів вважають високопрогностичною щодо наявності *Pseudomonas aeruginosa* [35].

Також слід урахувати, що рівень прокальцитоніну в сироватці крові в групі грамнегативних бактеріальних інфекцій значно вищий, ніж у групі грампозитивних бактеріальних інфекцій [40].

Застосування рекомендацій щодо емпіричної терапії НП з урахуванням індивідуальних чинників ризику мультирезистентної інфекції, за результатами оцінки 30-денної смертності, було ефективнішим, ніж використання класифікації за місцем виникнення пневмонії [25].

Емпірична терапія пацієнтів без чинників ризику мультирезистентної інфекції

При лікуванні амбулаторних пацієнтів без супутніх захворювань (див. табл. 1) рекомендовано використовувати амоксицилін, доксициклін або макролід (останній лише в регіонах, де резистентність пневмококів до макролідів становить $< 25\%$) [39].

Типові бактеріальні патогени добре реагують на β-лактамну антимікробну терапію, оскільки їхня клітинна стінка руйнується β-лактамами. Навпаки, більшість атипичних збудників не мають клітинної стінки, деякі є внутрішньоклітинними (наприклад, *Legionella*), інші — парацелюлярними (наприклад, *M. pneumoniae*). Відкладене ефективне антимікробне лікування НП, спричиненої *M. pneumoniae*, пов'язане з тривалим та/або тяжким перебігом захворювання [36]. Тому при сумніві щодо атипової пневмонії спочатку розглядають призначення β-лактамного препарату в комбінації з макролідним чи тетрацикліновим антибіотиком або лише фторхінолоном, щоб вплинути на збудник як бактеріальної, так і ати-

пової пневмонії [26]. Тетрацикліни (доксициклін або міноциклін) або фторхінолони є альтернативними методами лікування стійкої до макролідів *M. pneumoniae*. При середньотяжкій формі НП ефективність доксицикліну порівнянна з такою макролідів і фторхінолонів [7].

Для прийняття рішення про вибір антимікробного препарату при скарзі пацієнта на алергію на пеніциліни в анамнезі можна використати алгоритм (рисунок) [8].

Емпірична терапія пацієнтів із ризиком мультирезистентної інфекції

Пацієнтів слід лікувати від метицилінрезистентної інфекції *Staphylococcus aureus* (MRSA) або *Pseudomonas aeruginosa* лише за наявності чинників ризику для цих збудників [22, 39]. При нетяжких НП за відсутності доказів попереднього виділення *P. aeruginosa* рекомендують пероральний прийом амоксициліну з клавулановою кислотою, амбулаторним пацієнтам із супутніми захворюваннями та стаціонарним пацієнтам із нетяжкою пневмонією — комбінацію β-лактамів або цефалоспоринових третього покоління з макролідами або монотерапію респіраторними фторхінолонами. В останніх рекомендаціях [23] при лікуванні госпіталізованих пацієнтів із НП як емпіричну антибіотикотерапію пропонують використовувати комбінацію β-лактамів і макролідів (а не фторхінолонів).

Вибір емпіричної антибіотикотерапії при лікуванні тяжкої НП (табл. 2) залежить від багатьох чинників: національні та місцеві дані про чутливість до антимікробних препаратів і характеристики пацієнтів, зокрема їхні чинники ризику зараження інфекціями, спричиненими мультирезистентними збудниками [24].

Якщо попередньо виділено *P. aeruginosa*, то пропонують оральний левофлоксацин. Пероральний ципрофлоксацин є альтернативою пероральному левофлоксацину проти *P. aeruginosa*, але його залишають для патоген-спрямованої терапії



Рисунок. Вибір антимікробного препарату при скарзі пацієнта на алергію на пеніциліни в анамнезі

Таблиця 2. Рекомендації з емпіричної антимікробної терапії пацієнтів із негоспітальною пневмонією з підозрою на MRSA або *Pseudomonas aeruginosa* в стаціонарних умовах [34]

Класифікація пневмонії	Стандартний режим	Підозра на MRSA	Підозра на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Нетяжка	Ампіцилін сульбактам або цефтріаксон + азитроміцин або доксициклін (краще) або монотерапія респіраторним фторхінолоном (левофлоксацин)	+ ванкоміцин або лінезолід	Замінити β-лактамний антибіотик (наприклад, використати піперацилін/тазобактам або цефепім, або цефтазидим, або імipенем, або меропенем, або азтреонам
Тяжка (септичний шок, дихальна недостатність тощо)	Ампіцилін сульбактам або цефтріаксон + азитроміцин або доксициклін (левофлоксацин)		

через нижчу антимікробну активність проти *S. pneumoniae*.

За результатами аналізу встановлено, що при НП із низьким ризиком мультирезистентної інфекції найпоширенішою помилкою при призначенні емпіричної терапії було надмірне використання цефтріаксону, а при НП високого ризику – недостатнє дозування цефтріаксону та відсутність охоплення атипичного спектра азитроміцином [18]. Згідно з результатами 27 рандомізованих контрольованих досліджень, кращими варіантами емпіричної терапії для одужання пацієнтів із НП було застосування цефтароліну та піперациліну, тоді як для зниження смерт-

ності – цефтріаксону з левофлоксацином, ертапенему й амікацину з кларитроміцином [27].

Важливе значення має дотримання зазначених стандартів лікування для зниження смертності, захворюваності та ускладнень, пов'язаних із НП, у пацієнтів з імунодефіцитом та осіб з ослабленим імунітетом [1].

На підставі аналізу результатів 32 досліджень (10 285 пацієнтів, які отримували лікування в закладах первинної медичної допомоги та відділенні інтенсивної терапії), в яких оцінювали антибіотикотерапію під контролем прокальцитоніну, розроблено консенсусні алгоритми для різних типів респіраторних інфекцій [32]. Однак

рішення про початок і припинення лікування антибіотиками має ґрунтуватися на оцінці стану пацієнта й тяжкості захворювання, а застосування прокальцитоніну не має затримувати емпіричне лікування в ситуаціях високого ризику [32].

У пацієнтів із підозрою на грип протягом сезону грипу доцільно використати як емпіричну терапію озельтамівір [23].

Нижчі добові дози перорального амоксициліну не поступаються вищим добовим дозам за даними спостереження протягом 4 тиж повторного лікування антибіотиками інфекції дихальних шляхів [3].

Тривалість антимікробної терапії

Тривалість лікування НП із використанням антимікробних препаратів залишається предметом дискусії. Рекомендується 14-денний курс антибіотиків при лікуванні пацієнтів із *P. aeruginosa*, тоді як коротший курс можна застосовувати для пацієнтів без *P. aeruginosa* [5].

Вважається, що антибактеріальна терапія при НП має тривати в середньому 5 днів. Продовжувати прийом антибіотика більше 5 днів слід з урахуванням валідованих показників клінічної стабільності (усунення відхилень життєво важливих показників, здатність їсти та поліпшення когнітивних функцій) [19].

У дорослих пацієнтів, госпіталізованих із НП, які відповідали клінічним критеріям стабільності, припинення лікування β-лактамами (амоксицилін перорально в дозі 1 г + клавуланат у дозі 125 мг тричі на добу) через 3 дні дало не гірший результат, ніж через 8 днів антибіотикотерапії [9]. Цей висновок зроблено за результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження в 16 центрах у Франції. Середній вік пацієнтів становив 73,0 роки, 41 % учасників були жінками. У дослідження залучали пацієнтів, госпіталізованих із помірно тяжкою НП, які відповідали визначеним клінічним критеріям стабільності через 3 дні лікування β-лактамною терапією. Їх рандомізували на дві групи: продовження терапії β-лактамами або плацебо протягом 5 додаткових днів. На 15-й день одужання (апірексія, зникнення або поліпшення респіраторних симптомів, відсутність додаткового лікування антибіотиками з будь-якої причини) зареєстровано в 77 % учасників у групі плацебо та у 68 % у групі β-лактаму. Частота побічних ефектів була подібною в групах лікування (14 % у групі плацебо та 19 % у групі β-лактаму). Найчастішими побічними ефектами були розлади травлення, про які повідомили 11 % пацієнтів із групи плацебо та 19 % із групи β-лактаму [9].

Серед дітей із НП, виписаних із відділення невідкладної допомоги чи лікарні, 3-денна тривалість антимікробної терапії не поступалася за ефективністю 7-денній [4]. Для госпіталізованих дітей із неускладненою НП короткий (5-денний) курс антимікробної терапії не погіршував 30-денний результат лікування порівняно з тривалішими курсами [31]. Клінічне одужання через 14–21 день зареєстрували в 85,7 % дітей (середній вік — 2,6 року), які отримували лікування високою дозою амоксициліну протягом 5 днів, порівняно з 84,1 % у пацієнтів, які отримували 10-денний курс з використанням високої дози амоксициліну [29]. У дітей, які відповіли на початкове лікування НП 5-денна антибіотикотерапія була кращою, ніж 10-денна. Скорочення терміну антибіотикотерапії зумовило схожу клінічну відповідь та зменшило негативний побічний вплив антибіотиків і резистентність до них [38]. За результатами інших досліджень доведено, що 5-денний курс антибіотикотерапії не поступався 10-денному [16, 17, 20]. Хоча в дітей, які отримували лікування протягом 3 днів, дещо пізніше зник легкий кашель, ніж у тих, хто отримував лікування протягом 7 днів, з урахуванням переваг меншої тривалості лікування короткий курс перорального амоксициліну вважали кращою стратегією [17].

У разі неефективності емпіричної антимікробної терапії НП її замінюють на патоген-спрямовану терапію з урахуванням даних мікробіологічного дослідження.

Для припинення антимікробної терапії слід використовувати оцінку рівня прокальцитоніну в крові [32].

Адміністрування антимікробних препаратів

Останнім часом важливе значення мають програми адміністрування антимікробних препаратів (ААП), спрямовані на забезпечення практичних і керованих підходів до використання антибіотиків для запобігання зменшенню стійкості до них. Успіх цієї програми залежить від міждисциплінарної командної роботи, освіти медперсоналу та зворотного зв'язку [13]. Невід'ємну роль у лікуванні пацієнтів із пневмонією при реалізації програм ААП відіграють фармацевти. Зокрема співпраця фармацевтів із лікарями як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах сприяє тому, що пацієнти з НП отримують найоптимальнішу схему антимікробної терапії з урахуванням індивідуальних чинників пацієнта, тяжкості захворювання, анамнезу недавнього впливу антимікробних препаратів і ризику стійких до антимікробних препаратів збудників. Фармацевти також відіграють важливу роль у тому, щоб

рекомендувати деескалацію антимікробних схем і гарантувати, що пацієнти отримують відповідну тривалість терапії [34]. Доведено, що в пацієнтів, госпіталізованих із НП середнього ступеня тяжкості, використання програми ААП може безпечно зменшити використання антибіотиків широкого спектра дії. Так, з 1 листопада 2015 р. до 1 листопада 2017 р. було оцінено результати лікування 5683 пацієнтів, з них 4084 (2235 у контрольний період і 1849 у період втручання) залучені в аналіз. У середньому кількість днів антибіотикотерапії препаратами широкого спектра було зменшено з 6,5 дня у контрольний період до 4,8 дня у період застосування програми ААП без суттєвих змін загальної 90-денної смертності (у середньому 10,9 % у контрольний період і 10,8 % у період застосування програми ААП) [33]. В іншому дослідженні виявлено 112 епізодів НП. Використання заходів з ААП сприяло тому, що частка пацієнтів, які отримували β-лактами вузького спектра дії, зросла з 56,1 до 74,4 % ($p = 0,045$), а частка пацієнтів, які отримували антимікробну терапію широкого

спектра дії, зменшилася з 34,1 до 17,1 % ($p = 0,002$). Показники смертності та 30-денної повторної госпіталізації не змінилися. Кількість мікробіологічно підтверджених епізодів НП зросла з 33,7 до 56,2 % протягом періоду дослідження [37].

Висновки

Сучасними напрямками емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії є:

- 1) застосування препаратів із вузьким спектром дії з використанням алгоритму визначення ризику мультирезистентної інфекції, а також тесту на прокальцитонін;
- 2) використання алгоритму вибору альтернативного антимікробного засобу у випадку скарг на алергію на пеніциліни у анамнезі;
- 3) зменшення загальної тривалості антимікробної терапії;
- 4) широке впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів у діяльність закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, та стаціонарів.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: аналіз даних літературних джерел, структурування та узагальнення огляду літератури — М.В. Хайтович; збір реферативних даних з проблеми, підготовка ілюстрацій — Д.В. Турчак; збір реферативних даних з проблеми — В.В. Уліщенко, В.Ю. Рафальський.

Список літератури

1. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021 Sep 4; 398(10303):906-19. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
2. Alshammari MK, Alotaibi MA, AlOtaibi AS, et al. Prevalence and etiology of community- and hospital-acquired pneumonia in Saudi Arabia and their antimicrobial susceptibility patterns: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 20;59(9):760. doi: 10.3390/medicina59040760.
3. Barratt S, Bielicki JA, Dunn D, et al. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2021 Dec;25(60):1-98. doi: 10.3310/hta25600.
4. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1713-24. doi: 10.1001/jama.2021.17843.
5. Cavallazzi R, Ramirez JA. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *Eur Respir Rev*. 2022 Mar 31; 31(163):220092. doi: 10.1183/16000617.0092-2022.
6. Chen IR, Lin SN, Wu XN, Chou SH, Wang FD, Lin YT. Clinical and microbiological characteristics of bacteremic pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 23;12:903682. doi: 10.3389/fcimb.2022.903682.
7. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, Saleem N, Arulkumaran N, Singer M. Efficacy of doxycycline for mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 18;76(4):683-91. doi: 10.1093/cid/ciac615.
8. Community Acquired Pneumonia (Adults) Clinical Guideline Version No.:2.0 CG267. Approval date: April 2021 11 p. www.sahealth.sa.gov.au.
9. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomized, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1195-203. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5.
10. Fabra DS, Buil AG, Courchoud IT, et al. Antimicrobial management in community-acquired pneumonia in hospital at home: Is there room for improvement? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Jun-Jul;39(6):271-75. doi: 10.1016/j.eimce.2021.04.005.
11. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One*. 2018 Jan 17;13(1):e0191721. doi: 10.1371/journal.pone.0191721.
12. Gil R, Webb BJ. Strategies for prediction of drug-resistant pathogens and empiric antibiotic selection in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 May;26(3):249-59. doi: 10.1097/MCP.0000000000000670.
13. Johnson I, Banks V. Antibiotic stewardship in critical care. *BJA Education*. 2017;17(4):111-6. doi: 10.1093/bjaed/mkw059.
14. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):45. doi: 10.1186/s13756-022-01085-z.
15. Ketai L, Febbo J, Busby HK, Sheehan EB. Community-acquired pneumonia: postpandemic, not post-COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Dec;43(6):924-35. doi: 10.1055/s-0042-1755186.
16. Korppi M. Antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia. *Acta Paediatr*. 2021 Dec;110(12):3246-50. doi: 10.1111/apa.16030.
17. Kuitunen I, Jäskeläinen J, Korppi M, Renko M. Antibiotic

- treatment duration for community-acquired pneumonia in outpatient children in high-income countries – a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 1;76(3):e1123. doi: 10.1093/cid/ciac374
18. Lawless R, Vickers M, Alawami M, et al. Antimicrobial prescribing and outcomes of community-acquired pneumonia in Australian hospitalized patients: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021 Nov;49(11):1-11. doi: 10.1177/03000605211058366.
 19. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2021 Jun;174(6):822-27. doi: 10.7326/M20-7355.
 20. Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Dec 1;176(12):1199-207. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123.
 21. Lipsett SC, Hall M, Ambroggio L, et al. Antibiotic choice and clinical outcomes in ambulatory children with community-acquired pneumonia. *J Pediatr.* 2021 Feb;229:207-15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.005.
 22. Martin-Loeches I, Garduno A, Povoia P, Nseir S. Choosing antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Apr 1;35(2):133-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000819.
 23. Martin-Loeches I, Torres A. New Guidelines for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2021 May 1;27(3):210-5. doi: 10.1097/MCP.0000000000000760.
 24. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023 Jan 26;61(2):2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022.
 25. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al. A therapeutic strategy for all pneumonia patients: a 3-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 19;68(7):1080-8. doi: 10.1093/cid/ciy631.
 26. Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig.* 2022 Jan;60(1):56-67. doi: 10.1016/j.resinv.2021.09.009.
 27. Montes-Andujar L, Tinoco E, Baez-Pravia O, et al. Empiric antibiotics for community-acquired pneumonia in adult patients: a systematic review and a network meta-analysis. *Thorax.* 2021 Oct;76(10):1020-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214054.
 28. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev.* 2022 Mar 31;31(163):220123. doi: 10.1183/16000617.0123-2022.
 29. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021 May 1;175(5):475-82. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.
 30. Póvoa P, Nseir S, Salluh J. Severe community-acquired pneumonia: in search of the guiding star. *Intensive Care Med.* 2023;49:656-8. doi: 10.1007/s00134-023-07063-2.
 31. Same GL, Amoah J, Hsu AJ, et al. The association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Mar;10(March):267-73. doi: 10.1093/jpids/piaa055.
 32. Schuetz P, Bolliger B, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jul;16(7):555-64. doi: 10.1080/14787210.2018.1496331.
 33. Schweitzer VA, van Heijl I, Boersma WG, et al. Narrow-spectrum antibiotics for community-acquired pneumonia in Dutch adults (CAP-PACT): a cross-sectional, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, antimicrobial stewardship intervention trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):274-83. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00255-3.
 34. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia. *US Pharm.* 2020;45(4):16-20. <https://www.uspharmacist.com/article/updated-clinical-practice-guidelines-for-community-acquired-pneumonia>.
 35. Torres A, Niederman MS. Too much or too little empiric treatment for *Pseudomonas aeruginosa* in community-acquired pneumonia? *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Sep;18(9):1456-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.202107-762ED.
 36. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Aug;54(4):557-65. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
 37. Waagsbø B, Tranung M, Damås JK, Heggelund L. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia during stewardship efforts and a coronavirus pandemic: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):379. doi: 10.1186/s12890-022-02178-6.
 38. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. Short- vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr.* 2022 Mar;176(3):1-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547.
 39. Womack J, Kropa J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2022 Jun 1;105(6):625-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704808>.
 40. Zhang Y, La M, Sun J, et al. Diagnostic value and prognostic significance of procalcitonin combined with C-reactive protein in patients with bacterial bloodstream infection. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:6989229. doi: 10.1155/2022/6989229. eCollection 2022.
 41. Zhou C-W, Zhu M-C, Zhang Q, Bao L-M, Lin H-P, Shang-guan Z-X. Clinical and imaging characteristics of primary severe community-acquired pneumonia caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Lab.* 2022 Jul 1;68(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210737.

M.V. Khaitovych, D.V. Turchak, V.V. Ulishchenko, V.Yu. Rafalskyi
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern Directions of Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia (Review)

Severe community-acquired pneumonia (CAP) remains a life-threatening disease, causing 78 % of infection-related deaths and is the most common cause of sepsis. Empirical antibiotic therapy is started before the results of bacteriological diagnosis are available. The diversity of pathogens often makes it difficult to choose a drug for etiotropic empirical therapy. Isolates of bacteria responsible for CAP sometimes show high resistance to several antibiotics, including cephalosporins and carbapenems. We analyzed scientific publications from the PubMed database for the last 5 years on the problem of empirical antimicrobial therapy of CAP.

Currently, empirical therapy for pneumonia is determined by the site of infection (hospital or other settings), but may be conditioned by the presence of risk factors for multidrug-resistant pathogens, regardless of the site of infection.

A rational approach to making decisions about prescribing broad-spectrum antibiotics is to use risk prediction models at the patient level. Recommendations for empirical therapy of CAP have been developed, taking into account individual risk factors for multidrug-resistant infection, and their use, according to the results of 30-day mortality, has proven to be more effective than the use of classification by site of pneumonia.

Among the current directions of empirical antimicrobial therapy of CAP are use of drugs with a narrow spectrum of action based on the use of an algorithm for determining the risk of multidrug-resistant infection, as well as a procalcitonin test; use of an algorithm for choosing an alternative antimicrobial agent in case of a history of penicillin allergy; reduction of the total duration of antimicrobial therapy; widespread introduction of antimicrobial stewardship programs in the activities of not only hospitals but also primary care facilities.

Keywords: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Хайтович Микола Валентинович, д. мед. н., проф., зав. кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>
E-mail: nik3061@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 05.01.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 07.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Хайтович МВ, Турчак ДВ, Уліщенко ВВ, Рафальський ВЮ. Сучасні напрями оптимізації емпіричної антимікробної терапії негоспітальної пневмонії (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:95-102. doi: 10.30978/TB2024-1-95.
- Khaitovych MV, Turchak DV, Ulishchenko VV, Rafalskyi VYu. [Modern Directions of Optimization of Empirical Antimicrobial Therapy of Community-Acquired Pneumonia (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:95-102. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-95>. Ukrainian.



Ю.М. Валецький, В.О. Ничипорук, Р.О. Валецька

КЗВО «Волинський медичний інститут» Волинської обласної ради, Луцьк

Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд)

Мета роботи — дослідити епідемічну ситуацію з туберкульозу в Україні в 2018–2022 рр.

Матеріали та методи. Проаналізовано офіційну статистичну інформацію Державної служби статистики та Міністерства охорони здоров'я України, наукові праці зарубіжних і вітчизняних учених, матеріали періодичних видань та міжнародних конференцій, інтернет-ресурси, результати наукових досліджень. Для інтерпретації статистичних даних і виявлення причинно-наслідкових зв'язків динаміки статистичних показників залучили 6 науковців та організаторів фтизіатричної служби як експертів.

Результати та обговорення. Із 2018 до 2022 р. захворюваність на туберкульоз, зокрема з його рецидивами, зменшилася на 27,3 %. Захворюваність серед дітей віком до 14 років у цей період знизилася на 16,9 %, а серед дітей віком 15–17 років — на 45,8 %. Порівняно з 2020 р. у 2021 р. зафіксовано зростання захворюваності на туберкульоз серед населення України на 3,5 %, а також серед дітей віком до 14 років на 25,4 %. Найбільший показник захворюваності серед областей України протягом п'яти років зареєстровано в Одеській області, хоча цей показник знизився у 2022 р. порівняно з 2018 р. на 36,0 %. Відзначено зменшення поширеності всіх форм активного туберкульозу серед населення України з 2018 до 2022 р. на 40,7 %, серед дітей віком до 14 та 15–17 років — на 34,1 і 49,7 % відповідно. За даними статистики, найбільша захворюваність працівників закладів охорони здоров'я України зафіксована в 2018 р. — 6,0 на 10 тис. працівників.

Висновки. Починаючи з 2020 р., спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на туберкульоз в Україні (майже на 3,5 %, серед дітей віком до 14 років — на 25,4 % у 2021 р.), хоча раніше вона була протилежною. Імовірно, це спричинила пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). Зафіксовано зниження поширеності всіх форм активного туберкульозу серед населення України. Найбільша захворюваність працівників закладів охорони здоров'я України зафіксована у 2018 р. Важливою проблемою є те, що на туберкульоз страждає велика кількість працездатного населення, що призводить до стійкої втрати працездатності. Серед дорослого і працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок туберкульозу зменшився у 2022 р. порівняно з попереднім роком на 11,4 та 3,9 % відповідно. Імовірно, має місце значна гіподіагностика туберкульозу через вплив пандемії COVID-19 та війни.

Ключові слова

Туберкульоз, захворюваність, поширеність.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає туберкульоз поряд з вірусом імунодефіциту людини, вірусними гепатитами та малярією одним із найнебезпечніших інфекційних захворювань та актуальною проблемою для всього світу через зростання захворюваності, смертності та інших епідеміологічних показників [16].

Туберкульоз — одна з 10 провідних причин смерті у світі від інфекційних захворювань [13, 15]. На думку експертів ВООЗ, епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у світі погіршуватиметься, якщо не докласти зусиль зі стримування інфекції [13].

Згідно з Global Tuberculosis Report 2023 у 2022 р. у світі в 7,5 млн осіб туберкульоз діагнос-

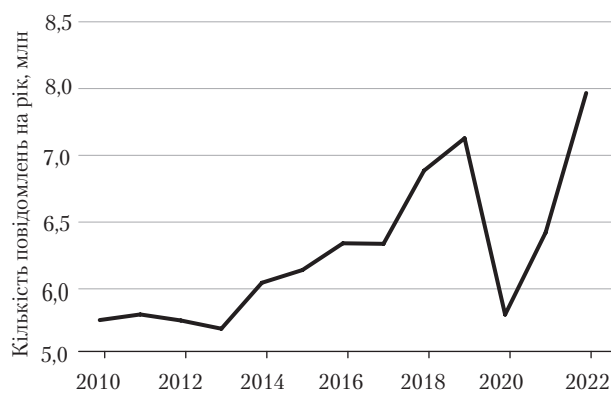


Рис. 1. Глобальна тенденція щодо повідомлень про випадки захворювання на туберкульоз, 2010—2022 рр.

товано вперше, їх офіційно зареєстрували як хворих на туберкульоз (рисунок). Це перевищило рівень до початку епідемії (7,1 млн у 2019 р.), на 16 % — показник 2021 р., на 28 % — показник 2020 р. і стало найвищим показником за один рік від початку глобального моніторингу ВООЗ за ТБ у середині 1990-х років. Суттєве зростання у 2022 р. свідчить про те, що в багатьох (але не в усіх) країнах значно поліпшилися доступ до медичних послуг та їхня якість. Імовірно, це також зумовлено пізньою діагностикою ТБ у значній кількості осіб через пандемію коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), а також збільшенням кількості осіб, які захворіли на туберкульоз [10]. Деякі аспекти ситуації з туберкульозу в Україні та світі висвітлено в наших попередніх публікаціях [1–8].

Мета роботи — дослідити епідемічну ситуацію з туберкульозу в Україні в 2018–2022 рр.

Матеріали та методи

Проаналізовано офіційну статистичну інформацію Державної служби статистики та Міністерства охорони здоров'я України, наукові праці зарубіжних і вітчизняних учених, матеріали періодичних видань та міжнародних конференцій, інтернет-ресурси, результати наукових досліджень. Для інтерпретації статистичних даних і виявлення причинно-наслідкових зв'язків динаміки статистичних показників залучили 6 науковців та організаторів фтизіатричної служби як експертів.

Результати та обговорення

За даними центру медичної статистики МОЗ, в Україні [9–12] з 2018 до 2022 р. захворюваність на туберкульоз, зокрема з рецидивами, зменшилась на 27,3 % (табл. 1).

Захворюваність серед дітей віком до 14 років у цей період знизилась на 16,9 % (табл. 2), а серед дітей віком 15–17 років — на 45,8 % (табл. 3).

Таблиця 1. Захворюваність на туберкульоз серед населення України, на 100 тис. населення [12]

Адміністративні території	Рік				
	2018	2019	2020	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—	—
Вінницька	40,9	44,6	27,6	21,1	37,1
Волинська	52,7	50,3	37,9	48,0	48,7
Дніпропетровська	61,1	63,9	50,5	56,5	92,6
Донецька	59,6	56,2	46,7	40,9	11,9
Житомирська	60,3	57,9	36,0	40,0	46,1
Закарпатська	59,8	60,6	44,0	49,2	59,8
Запорізька	61,4	54,5	41,0	39,0	25,3
Івано-Франківська	47,1	42,4	24,5	25,0	30,3
Київська	63,6	61,5	41,3	40,6	37,7
Кіровоградська	65,7	68,0	45,8	41,2	66,2
Луганська	58,6	50,4	37,7	39,7	5,4
Львівська	51,9	50,4	35,2	38,6	43,2
Миколаївська	57,5	54,8	40,6	41,7	36,9
Одеська	115,2	113,1	73,6	84,9	73,7
Полтавська	48,6	41,4	30,2	26,8	42,8
Рівненська	41,8	41,5	30,6	31,7	37,5
Сумська	55,1	49,9	32,9	33,4	34,5
Тернопільська	33,3	34,6	18,3	18,8	27,4
Харківська	39,8	40,2	28,1	29,0	18,0
Херсонська	65,3	60,9	44,4	39,3	21,9
Хмельницька	46,6	45,9	30,0	26,3	28,6
Черкаська	46,2	45,1	32,3	33,5	40,5
Чернівецька	27,7	34,7	18,4	20,7	25,0
Чернігівська	57,5	46,9	36,1	42,5	35,6
м. Київ	38,7	39,6	24,5	24,5	20,7
м. Севастополь	—	—	—	—	—
Разом	50,5	49,2	34,3	35,5	36,7

Порівняно з 2020 р. зафіксовано незначне зростання показників захворюваності на туберкульоз серед населення України майже на 3,5 %, а також серед дітей віком до 14 років на 25,4 % у 2021 р.

Найбільший показник захворюваності серед областей України протягом п'яти років зареєстровано в Одеській області, хоча цей показник знизився в 2022 р. порівняно з 2018 р. на 36,0 %. Найменший показник захворюваності на туберкульоз — у Луганській (5,4 на 100 тис. населення), Донецькій (11,9 на 100 тис. населення), Харківській (18,0 на 100 тис. населення) та Херсонській (21,9 на 100 тис. населення) областях, що, на нашу думку, спричинено браком інформації на тимчасово окупованих територіях.

Також зафіксовано зниження поширеності всіх форм активного туберкульозу серед населення України з 2018 до 2022 р. на 40,7 % (табл. 4).

Поширеність усіх форм активного туберкульозу серед дітей віком до 14 і 15–17 років також мала

Таблиця 2. Захворюваність на туберкульоз (нові випадки + рецидиви) серед дітей віком до 14 років, на 100 тис. населення [12]

Адміністративні території	Рік				
	2018	2019	2020	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—	—
Вінницька	8,6	12,8	7,1	6,8	5,7
Волинська	7,8	6,4	7,4	12,0	8,1
Дніпропетровська	20,1	16,7	10,2	11,8	12,6
Донецька	5,4	7,8	4,5	2,0	1,2
Житомирська	15,1	13,3	2,5	3,6	7,9
Закарпатська	7,6	7,2	3,2	10,6	8,7
Запорізька	23,3	23,1	21,1	26,6	12,5
Івано-Франківська	6,3	7,2	2,6	10,5	4,9
Київська	8,8	10,6	6,5	6,7	6,6
Кіровоградська	6,9	11,9	11,5	24,2	69,1
Луганська	12,3	4,6	5,9	6,1	1,2
Львівська	5,6	6,8	2,7	1,5	3,3
Миколаївська	7,3	4	6,4	6,5	3,0
Одеська	15,4	16,1	9	7,5	11,2
Полтавська	5,5	3,5	2,5	3,1	6,9
Рівненська	3,8	5,9	3,4	6,0	5,2
Сумська	8,9	9,8	2,1	8,7	2,3
Тернопільська	2,4	1,2	2,4	0,0	1,3
Харківська	9,5	9,8	13,7	14,0	3,4
Херсонська	7,7	14,3	4,2	4,9	3,2
Хмельницька	4,5	5	2	3,1	4,7
Черкаська	15,8	10,1	10,3	15,4	8,9
Чернівецька	5,1	1,3	0,6	2,0	5,3
Чернігівська	10,1	9,6	4,5	6,2	13,6
м. Київ	4	5	1,8	0,4	2,7
м. Севастополь	—	—	—	—	—
Разом	8,9	9	5,9	7,4	7,4

Таблиця 3. Захворюваність на туберкульоз серед дітей віком 15—17 років включно (нові випадки + рецидиви), на 100 тис. населення [12]

Адміністративні території	Рік				
	2018	2019	2020	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—	—
Вінницька	13,8	9,3	11,3	6,7	13,1
Волинська	23,5	3,0	17,3	22,1	10,6
Дніпропетровська	28,5	22,3	16,3	15,8	16,2
Донецька	27,5	31,7	10,8	12,9	6,5
Житомирська	17,1	14,4	11,1	19,0	5,3
Закарпатська	21,9	24,4	18,7	20,2	13,0
Запорізька	31,4	32,8	40,4	17,5	2,1
Івано-Франківська	24,1	21,9	7,1	6,9	6,6
Київська	21,6	34,7	12,9	17,9	11,2
Кіровоградська	20,3	28,5	11,9	7,8	34,4
Луганська	12,2	36,7	18,1	5,9	0,0
Львівська	7,0	19,4	8,0	3,9	3,8
Миколаївська	40,9	10,0	16,2	6,3	9,3
Одеська	50,6	59,6	38,9	30,2	30,4
Полтавська	8,8	14,8	14,5	8,5	16,3
Рівненська	5,1	5,1	7,4	9,6	6,9
Сумська	15,5	19,8	11,7	15,4	7,4
Тернопільська	3,3	13,4	0,0	15,9	6,1
Харківська	24,4	20,3	10,4	14,6	2,8
Херсонська	32,0	28,0	41,1	16,9	9,8
Хмельницька	11,4	14,4	2,8	13,9	8,1
Черкаська	16,6	16,8	23,2	13,1	15,9
Чернівецька	10,9	11,2	3,6	3,5	6,8
Чернігівська	16,3	20,7	8,1	8,0	31,0
м. Київ	7,6	9,4	12,2	9,6	9,1
м. Севастополь	—	—	—	—	—
Разом	19,0	20,0	14,2	12,5	10,3

тенденцію до зниження на 34,1 та 49,7 % відповідно. Найбільші показники поширеності туберкульозу й первинної захворюваності на туберкульоз у 2018—2022 рр. зареєстровані в Одеській області, найменші показники поширеності всіх форм активного туберкульозу (за винятком тимчасово окупованих територій) у 2022 р. — у Тернопільській області (27,5 на 100 тис. населення) та м. Києві (22,1 на 100 тис. населення).

За даними статистики, найбільшу захворюваність працівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) України, які надають допомогу хворим на туберкульоз, зафіксовано в 2018 р. — 6,0 на 10 тис. працівників (табл. 5). Найбільше випадків за цей рік зареєстровано в Миколаївській області (10,3 на 10 тис. працівників ЗОЗ), найменше — у Кіровоградській області (2,3 на 10 тис. працівників ЗОЗ).

Важливою проблемою є те, що на туберкульоз страждає велика кількість працездатного насе-

лення, що призводить до стійкої втрати працездатності. Серед дорослого і працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок туберкульозу зменшився у 2022 р. порівняно з попереднім роком на 11,4 та 3,9 % відповідно (табл. 6). Однак ці показники мали тенденцію до зниження не в усіх областях України: у Вінницькій області за останніх два роки абсолютні показники первинної інвалідності серед дорослого і працездатного населення мали тенденцію до зростання на 15,8 та 18,9 % відповідно, у Дніпропетровській — на 18,4 і 14,3 %, у Житомирській — на 7,1 і 3,4 %, у Закарпатській — на 6,2 та 10,3 %, у Запорізькій — на 55,8 і 55,1 %, в Івано-Франківській — на 32,3 та 71,9 %, у Київській — на 19,0 і 14,0 %, у Львівській — на 19,7 та 21,8 %, в Одеській — на 30,4 і 30,1 %, у Полтавській — на 41,2 та 39,3 %, у Рівненській — на 42,9 і 56,3 %.

Таблиця 4. Поширеність усіх форм активного туберкульозу серед усього населення України, на 100 тис. населення [12]

Адміністративні території	Рік				
	2018	2019	2020	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—	—
Вінницька	57,1	63,9	52,8	46,6	57,4
Волинська	66,9	61,6	42,8	45,0	39,8
Дніпропетровська	110,5	109,6	73,2	74,1	79,2
Донецька	75,0	69,6	54,1	38,5	7,1
Житомирська	96,8	87,0	50,7	46,9	41,6
Закарпатська	89,8	93,9	73,7	73,4	70,9
Запорізька	105,9	93,4	68,8	50,4	36,3
Івано-Франківська	56,3	50,1	32,3	24,4	28,0
Київська	93,1	84,3	55,8	52,6	47,9
Кіровоградська	97,6	95,3	88,1	71,9	67,6
Луганська	87,7	77,0	65,4	51,4	1,9
Львівська	53,0	49,5	31,3	31,6	34,4
Миколаївська	125,9	113,9	92,7	95,5	87,3
Одеська	161,0	150,3	117,3	136,7	125,1
Полтавська	74,3	71,2	57,9	50,9	52,1
Рівненська	64,2	63,7	50,8	44,4	46,5
Сумська	63,5	55,7	22,2	25,0	26,2
Тернопільська	46,3	41,1	23,9	23,1	27,5
Харківська	58,9	55,9	45,1	39,8	37,4
Херсонська	96,8	85,6	72,1	59,7	47,6
Хмельницька	59,3	56,6	41,1	35,1	36,0
Черкаська	71,5	66,5	45,5	38,6	36,2
Чернівецька	53,0	53,6	39,7	39,1	45,8
Чернігівська	90,6	76,3	61,0	61,5	49,3
м. Київ	47,5	44,0	29,9	23,0	22,1
м. Севастополь	—	—	—	—	—
Разом	74,0	69,4	50,9	47,6	43,9

Таблиця 5. Захворюваність на туберкульоз (нові випадки + рецидиви) працівників закладів охорони здоров'я України, на 10 тис. працівників [12]

Адміністративні території	Рік				
	2018	2019	2020	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—	—
Вінницька	3,9	5,3	3,0	2,2	1,9
Волинська	5,4	5,5	5,2	4,0	5,5
Дніпропетровська	8,9	5,8	4,4	5,1	4,2
Донецька	7,7	9,2	9,0	6,1	1
Житомирська	6,3	4,6	4,3	1,7	5,8
Закарпатська	3,4	1,2	4,5	2,0	4,2
Запорізька	9,9	6,2	3,5	6,4	6,5
Івано-Франківська	6,4	5,0	4,1	2,8	2,4
Київська	5,4	4,9	2,1	5,1	0,4
Кіровоградська	2,3	5,9	3,9	3,4	7,7
Луганська	3,7	3,8	2,1	4,3	0
Львівська	3,3	4,6	4,2	1,3	4,3
Миколаївська	10,3	10,2	6,2	7,7	3,7
Одеська	7,1	8,8	4,7	3,3	7,9
Полтавська	5,6	6,0	7,1	4,6	4,8
Рівненська	3,4	3,4	4,3	1,7	2,9
Сумська	5,4	2,6	5,9	1,2	2,5
Тернопільська	4,9	4,5	1,8	1,8	0
Харківська	7,2	5,2	2,5	4,3	1,5
Херсонська	8,5	7,7	7,1	0,8	4,1
Хмельницька	3,3	3,9	3,2	2,2	1,7
Черкаська	4,6	4,3	4,3	1,6	1,7
Чернівецька	5,4	3,5	2,9	1,5	2,4
Чернігівська	6,0	3,1	4,2	3,1	6
м. Київ	5,5	4,8	2,4	2,0	2,4
м. Севастополь	—	—	—	—	—
Разом	6,0	5,3	4,2	3,3	3,4

Таблиця 6. Показники первинної інвалідності внаслідок туберкульозу серед населення дорослого та працездатного віку, на 10 тис. відповідного населення [12]

Адміністративні території	Доросле населення		Працездатне населення	
	2021	2022	2021	2022
АР Крим	—	—	—	—
Вінницька	1,01	1,20	1,43	1,70
Волинська	0,81	0,70	1,09	1,00
Дніпропетровська	0,76	0,90	1,05	1,20
Донецька	0,69	0,20	1,01	0,30
Житомирська	0,84	0,90	1,16	1,20
Закарпатська	1,13	1,20	1,36	1,50
Запорізька	1,13	0,50	1,56	0,70
Івано-Франківська	0,68	0,90	0,64	1,10
Київська	0,84	1,00	1,14	1,30
Кіровоградська	1,06	0,80	1,42	1,10
Луганська	0,86	0,00	1,27	0,00
Львівська	1,17	1,40	1,56	1,90
Миколаївська	0,74	0,70	0,95	0,90
Одеська	0,92	1,20	1,23	1,60

Закінчення табл. 6

Адміністративні території	Доросле населення		Працездатне населення	
	2021	2022	2021	2022
Полтавська	0,85	1,20	1,22	1,70
Рівненська	0,49	0,70	0,64	1,00
Сумська	0,28	0,30	0,39	0,40
Тернопільська	0,48	0,50	0,66	0,70
Харківська	0,48	0,20	0,65	0,30
Херсонська	2,24	0,70	3,05	1,00
Хмельницька	0,50	0,50	0,69	0,70
Черкаська	0,78	0,50	1,08	0,70
Чернівецька	0,07	0,10	0,08	0,10
Чернігівська	0,81	0,70	1,19	1,00
м. Київ	0,46	0,20	0,28	0,20
м. Севастополь	—	—	—	—
Разом	0,79	0,70	1,04	1,00

Висновки

Починаючи з 2020 р., спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на туберкульоз в Україні (майже на 3,5 %, серед дітей віком до 14 років — на 25,4 % у 2021 р.), хоча раніше вона була протилежною.

Імовірно, це спричинила пандемія COVID-19. Зафіксовано зниження поширеності всіх форм активного туберкульозу серед населення України з 2018 до 2022 р. на 40,7 %.

Найбільша захворюваність працівників закла-

дів охорони здоров'я України зафіксована у 2018 р. — 6,0 на 10 тис. працівників.

Важливою проблемою є те, що на туберкульоз страждає велика кількість працездатного населення, що призводить до стійкої втрати працездатності. Серед дорослого і працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок туберкульозу зменшився у 2022 р. порівняно з попереднім роком на 11,4 та 3,9 % відповідно. Імовірно, має місце значна гіподіагностика туберкульозу через вплив пандемії COVID-19 та війни.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю.М. Валецький, Р.О. Валецька, В.О. Ничипорук; збір матеріалу — Ю.М. Валецький, В.О. Ничипорук; обробка матеріалу та статистичне опрацювання даних — В.О. Ничипорук; редагування тексту — Ю.М. Валецький, Р.О. Валецька.

Список літератури

1. Валецький ЮМ, Валецька РО, Гришук ЛА та ін. Епідеміологічні тенденції щодо туберкульозу в Україні на початку пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;4:36-42. doi: 10.30978/ТВ2021-4-36.
2. Валецький ЮМ, Валецька РО, Гришук ЛА, Загорулько ВМ, Патракеєва ЛЯ, Пахарчук СМ. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:45-50. doi: 10.30978/ТВ-2022-4-45.
3. Валецький ЮМ, Валецька РО, Загорулько ВМ, Пахарчук СМ, Патракеєва ЛЯ. Епідеміологія туберкульозу в Україні на початку пандемії COVID-19. Актуальні проблеми профілактичної медицини. 2022;23:28-38.
4. Валецький ЮМ, Валецька РО, Калинчук СВ, Каленюк АЛ, Неділько ІМ. Позитивні та негативні складові боротьби з туберкульозом в Україні (2023 рік). II Медсестринська міжнародна наукова конференція «Медсестринство в умовах конфліктів та катастроф». 26 жовтня 2023. Академія прикладних наук Мазовія, м. Седльце, Польща. С. 5-6.
5. Валецький ЮМ, Валецька РО, Калинчук СВ, Новак-Мазепа ХО, Фудонюк НР, Пашук БВ. Сучасні реалії та дискусійні питання туберкульозу в Україні. XI Науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа». 12-13 жовтня 2023. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. С. 16-22.
6. Валецький ЮМ, Валецька РО, Патракеєва ЛЯ, Новак-Мазепа ХО, Дильдіна АА. Актуальність туберкульозу під час пандемії COVID-19. Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи». 12-13 жовтня 2022 р. м. Рівне. Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради. С. 95-100.
7. Валецький ЮМ, Валецька РО, Федонюк НР та ін. До питання туберкульозу в Україні під час пандемії COVID-19. Перспективи та інновації науки (Рубрика «Медицина»). 2023;6:17-25. doi: 10.52058/2786-4952-2023-6(24).
8. Валецький ЮМ, Гришук ЛА, Валецька РО, Неділько ІМ, Загорулько ВМ. Туберкульоз в Україні на початку пандемії COVID-19. Science, Practice and Theory: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference, Tokyo, February 1-4, 2022. Tokyo, Japan; 2022. P. 282-290.
9. Плужнікова ТВ, Ляхова НО, Краснова ОІ. Аналіз показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017–2021 років. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».

- 2021;2(66):146-151. <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/201>.
10. Туберкульоз в Україні (аналітико-статистичний довідник); Центр громадського здоров'я МОЗ України. Київ, 2019. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf.
 11. Українська база медико-статистичної інформації / ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». [Інтернет]. <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html>.
 12. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Аналітично-статистичні матеріали з ТБ. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
 13. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications/item/9789241565646>.
 14. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>.
 15. Johnson C, Moore KA, Patterson-Johnson J. Tuberculosis. J Nurse Pract. 2017;42(7):46-51. doi: 10.1097/01.NPR.0000515426.84026.76.
 16. World Health Organization. WHO launches new 5-year roadmap to prevent and treat TB in children and adolescents. <https://www.who.int/news/item/14-11-2023-who-launches-new-5-year-roadmap-to-prevent-and-treat-tb-in-children-and-adolescents>.

Yu.M. Valetskyi, V.O. Nychporuk, R.O. Valetska
MINE «Volyn Medical Institute» of Volyn Council, Lutsk, Ukraine

Modern Features of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine (Review)

Objective – to study the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine from 2018 to 2022.

Materials and methods. This research utilised a comprehensive source base including official statistical data from the State Statistics Service and the Ministry of Health of Ukraine, scholarly articles from both international and domestic researchers, materials from periodicals and international conferences and internet resources. Additionally, the insights and analyses were enriched by involving six experts and organisers from the phthisiatric service. These experts were instrumental in interpreting statistical data and identifying causal relationships within the dynamics of the epidemiological indicators.

Results and discussion. From 2018 to 2022, the incidence of tuberculosis (TB), including its recurrences, in Ukraine decreased by 27.3 %. During this timeframe, TB incidence among children aged 0–14 years fell by 16.9 %, and among adolescents aged 15–17 years, it dropped significantly by 45.8 %. Despite these overall reductions, a notable increase in TB incidence was observed across the Ukrainian population by approximately 3.5 % and specifically among children aged 0–14 years by 25.4 % in 2021, compared to 2020. The Odesa Oblast reported the highest morbidity rate across all Ukrainian regions over this five-year period, although it experienced a 36.0 % reduction from 2018 to 2022. Importantly, the prevalence of all forms of active TB across the Ukrainian population decreased by 40.7 % from 2018 to 2022. This decline was also reflected among children aged 0–14 and 15–17 years, with decreases of 34.1 and 49.7 %, respectively. Statistically, the highest morbidity rate among healthcare institution employees in Ukraine was observed in 2018, reaching 6.0 per 10,000 employees.

Conclusions. Since 2020, a concerning trend has emerged in Ukraine with an increase in the incidence of tuberculosis by almost 3.5 %, and a sharp rise of 25.4 % among children aged 0–14 years in 2021, reversing the previously declining trend. This uptick is likely influenced by the COVID-19 pandemic. Despite this, there was a notable decrease in the prevalence of all forms of active TB across Ukraine's entire population by 40.7 % from 2018 to 2022. The highest morbidity rate among healthcare workers was observed in 2018, at 6.0 per 10,000 workers. A significant concern remains TB's impact on the working-age population, leading to permanent disability. However, the rate of primary disability due to TB among the adult and working-age population showed a decrease in 2022 by 11.4 and 3.9 %, respectively. The underdiagnosis of TB, potentially exacerbated by the COVID-19 pandemic and the ongoing conflict, poses a significant challenge to controlling the disease.

Keywords: tuberculosis, incidence, prevalence.

Контактна інформація / Corresponding author

Валецький Юрій Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри медсестринства та екстреної медицини
<https://orcid.org/0000-0003-1417-7846>. E-mail: valetski@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / Received 02.01.2024. Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 08.02.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Валецький ЮМ, Ничпорук ВО, Валецька РО. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:103-108. doi: 10.30978/TB2024-1-103.
- Valetskyi YuM, Nychporuk VO, Valetska RO. [Modern Features of the Epidemiological Situation of Tuberculosis in Ukraine (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:103-108. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>. Ukrainian.

Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та ступеня доктора філософії (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

Статті публікуються українською або англійською мовами. Авторські оригінали надсилаються в електронній формі на електронну пошту редакції (E-mail: vitalopol3@gmail.com) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевірити правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової

згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.
- 3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини. Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.
Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. **Внесок кожного автора.** Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.
5. **Етичні аспекти.** Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження 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: vitalopol3@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 diahnostryky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.