



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований медичний журнал

№ 2 (61) 2025

Особливості клінічного статусу
та супутньої патології у хворих на МЛС-ТБ/ВІЛ
залежно від рівня імуносупресії

Therapy Duration, Treatment Fatigue
from Antiretrovirals, and Adherence
to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV:
A Cross-Sectional Study

Еозинофільні захворювання легень

Tuberculosis

Lung Diseases

HIV Infection

ukrainian peer-reviewed
scientific and practical
specialized medical
journal

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

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований медичний журнал

№ 2(61)
2025

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 за підтримки та в рамках реалізації проєкту Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією «Стійка відповідь на епідемії ВІЛ і ТБ в умовах війни та відновлення України»

**Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2025 р.

ukrainian peer-reviewed
scientific and practical
specialized medical
journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований медичний журнал

Державна реєстрація

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

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою

НМУ імені О.О. Богомольця
Протокол № 9 від 24.04.2025 р.

Журнал включено

до Переліку наукових фахових видань
України з медичних наук, категорія «А»
Додаток 10 до наказу МОН України від 26.06.2024
№ 920. У виданні можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових
ступенів доктора наук, кандидата наук
та ступеня доктора філософії

Видавець

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А.В.

Коректор

Теплюк В.М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 26.05.2025 р.
Замовлення № 0225ТЛ
Ум. друк. арк. 14,41
Формат 60 × 84/8
Папір офсет. Друк офсет.
Наклад — 300 прим.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
Телефон 096-702-11-52
E-mail: vitapol3@gmail.com



Надруковано на безкислотному папері

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Петренко Василь Іванович (Київ)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Верещако Р.І. (Київ)

Голубовська О.А. (Київ)

Гришук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Казаков Ю.М. (Полтава)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Кондратюк В.Є. (Київ)

Костик О.П. (Львів)

Кузик П.В. (Київ)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.
(Івано-Франківськ)

Разнатовська О.М. (Запоріжжя)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

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

Степаненко В.І. (Київ)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

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

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

Шевченко О.С. (Харків)

Яременко Л.М. (Київ)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Науковий редактор за тематикою «Фтизіатрія»

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

Науковий редактор за тематикою «ВІЛ-інфекція»

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

Науковий редактор за тематикою «Пульмонологія»

Норейко С.Б. (normans@meta.ua)

Науковий редактор за тематикою «Внутрішні хвороби»

Кондратюк В.Є. (kondratiuk_v@ukr.net)

Секретар Бондаренко Ярослава (bondarenko1yaroslava@gmail.com)

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

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні.
Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© 2025 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
<https://nmuofficial.com>

© 2025 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»,
www.vitapol.com.ua

Журнал опубліковано за підтримки та в рамках реалізації проєкту
Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією
«Стійка відповідь на епідемії ВІЛ і ТБ в умовах війни
та відновлення України»

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / ORIGINAL RESEARCHES

- 5 Pathogenetic and Pathomorphological Aspects of Pulmonary Tissue Damage in COVID-19 as a Manifestation of Vasculitis
A.A. Nevzghoda, O.A. Nevzghoda, M.R. Semko
Патогенетичні та патоморфологічні аспекти ушкодження легеневої тканини при COVID-19 як прояву васкуліту
A.A. Невзгода, О.А. Невзгода, М.Р. Семко
- 11 Therapy Duration, Treatment Fatigue from Antiretrovirals, and Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV: A Cross-Sectional Study
Wulan Rahmadhani, Hardianti Aprina, Pall Chamroen
Тривалість терапії, втома від лікування антиретровірусними препаратами та прихильність до антиретровірусної терапії в людей, які живуть з ВІЛ: перехресне дослідження
Wulan Rahmadhani, Hardianti Aprina, Pall Chamroen
- 17 New Concept of Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Multifocal Atherosclerosis Complicated by Chronic Obstructive Pulmonary Disease
V.G. Lyzogub, V.I. Petrenko, T.M. Motsak, O.G. Kupchynska, D.S. Novyk
Нова концепція вторинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на мультифокальний атеросклероз, ускладнений хронічним обструктивним захворюванням легень
В.Г. Лизогуб, В.І. Петренко, Т.М. Моцак, О.Г. Купчинська, Д.С. Новик
- 25 Особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ залежно від рівня імуносупресії
N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh, S.G. Kotiuzhynska
Features of the Clinical Status and Comorbid Conditions in MDR-TB/HIV Patients Depending on the Level of Immunosuppression
N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh, S.G. Kotiuzhynska
- 33 Характеристика клініко-лабораторних та інструментальних особливостей поєднання хронічного обструктивного захворювання легень GOLD 3, група E, у фазі ремісії, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та вторинних бронхоектазів
U.I. Shevchuk-Budz
Characteristics of Clinical, Laboratory and Instrumental Features of the Combination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD III, Group E, in Remission, Gastroesophageal Reflux Disease and Secondary Bronchiectasis
U.I. Shevchuk-Budz
- 42 CD4⁺ T-Lymphocyte Level as a Predictor of Seroimmunity Strength to Tetanus in Adults Living with HIV
V.V. Mavrutenkov, H.O. Revenko
Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів як предиктор напруженості сероіmunітету до правця в дорослих людей, які живуть із ВІЛ
В.В. Маврутенков, Г.О. Ревенко
- 49 Патоморфологічні особливості пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом
L.I. Volos, H.L. Stoliar
Pathomorphological Features of Pneumonia Caused by *Pneumocystis jirovecii* in Patients with HIV Infection/AIDS
L.I. Volos, H.L. Stoliar
- 59 Indicators of Secretory Immunity of Oral Fluid in Children with Inflammatory Periodontal Disease on the Background of Tuberculosis
M.M. Shylo
Показники секреторного імунітету ротової рідини в дітей із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу
М.М. Шило

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

- 64 Особливості розвитку синдрому Фредеріка як маркера тяжкого перебігу коронавірусної хвороби
І.Д. Дужий, В.Я. Пак, А.Д. Ключко, Л.А. Бондаренко, Р.З. Еластал
 Peculiarities of the Development of Frederick's Syndrome as a Marker of the Severe Course of Coronavirus Disease
I.D. Duzhyi, V.Ya. Pak, A.D. Klochko, L.A. Bondarenko, R.Z. Elastal

ОГЛЯДИ / REVIEWS

- 70 Еозинофільні захворювання легень: підходи до диференційної діагностики та лікування (огляд літератури)
С.В. Зайков, М.А. Ликова, Л.В. Веселовський
 Eosinophilic Lung Diseases: Approaches to Differential Diagnosis and Treatment (Review)
S.V. Zaikov, M.A. Lykova, L.V. Veselovsky
- 77 Туберкульоз та артеріальна гіпертензія: сучасний стан проблеми (огляд літератури)
В.Є. Кондратиук, А.П. Стахова, О.Ю. Алексійчук
 Tuberculosis and Arterial Hypertension: Current State of the Problem (Review)
V.E. Kondratiuk, A.P. Stakhova, O.Yu. Aleksiiichuk
- 87 Вплив реорганізації фтизіатричної служби на тлі коронавірусної інфекції (COVID-19) та воєнної агресії РФ на розвиток рецидивів туберкульозу в північно-східній Слобожанщині (огляд літератури)
І.Д. Дужий, Л.Н. Приступа, О.В. Кравець
 The Impact of the Reorganisation of the Phthisiology Service During the Coronavirus Infection (COVID-19) Epidemic and Russia's Full-Scale Military Aggression Against Ukraine on the Development of Tuberculosis Relapses in North-Eastern Slobozhanshchyna (Review)
I.D. Duzhyi, L.N. Prystupa, O.V. Kravets
- 93 Роль сімейного лікаря в спростуванні хибних поглядів у пацієнтів із туберкульозом (огляд літератури)
Т.І. Чабан, В.І. Бульда, С.Б. Нореєко, О.А. Мяловицька, О.О. Древицька
 The Role the Family Physician in Refuting Misconceptions in Patients with Tuberculosis (Review)
T.I. Chaban, V.I. Bulda, S.B. Noreiko, O.A. Mialovytska, O.O. Drevitska
- 101 Оптимізована комплексна терапія загострення хронічного обструктивного захворювання легень у хворих похилого віку (огляд літератури)
Ю.М. Казаков, Т.В. Настрога, Н.М. Моторна, О.Є. Кітура, Н.Л. Соколюк
 Optimised Complex Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in Elderly Patients (Review)
Yu.M. Kazakov, T.V. Nastroga, N.M. Motorna, O.E. Kitura, N.L. Sokolyuk
- 106 Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Civilian Population and Armed Forces of Ukraine (Review)
О.Г. Шеке́ра, А.В. Царенко, Н.В. Медведовська
 Забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя цивільного населення та Збройних сил України (огляд літератури)
О.Г. Шеке́ра, А.В. Царенко, Н.В. Медведовська
- 113 Невдача лікування хворих на туберкульоз легень. Важливі причини та можливі шляхи їхнього усунення (огляд літератури)
М.М. Кузько, Д.О. Бутов, Л.Д. Тодоріко, М.І. Гумениук, Р.Л. Любевич
 Failure of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Important Causes and Possible Ways to Eliminate Them (Review)
M.M. Kuzhko, D.O. Butov, L.D. Todoriko, M.I. Humeniuk, R.L. Liubevych

ДО УВАГИ АВТОРІВ / INFORMATION FOR AUTHORS

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



A.A. Nevzghoda¹, O.A. Nevzghoda^{2,3}, M.R. Semko²

¹ Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ Private Scientific Institution «Scientific and Research University of Medical and Pharmaceutical Law», Kyiv, Ukraine

Pathogenetic and Pathomorphological Aspects of Pulmonary Tissue Damage in COVID-19 as a Manifestation of Vasculitis

Objective — to determine the features of pathogenesis in patients with the pulmonary form of SARS-CoV-2. To establish, based on clinical examination data and electron microscopy, that vasculitis of the respiratory system is the main pathophysiological and pathomorphological factor in lung tissue damage in COVID-19.

Materials and methods. A total of 692 patients aged 18 to 73 years with severe SARS-CoV-2 were examined. The control group consisted of 50 patients (25 women and 25 men) aged 25–70 years with a moderately severe clinical course of SARS-CoV-2. 58 patients underwent immunological tests, which included the study of O-lymphocytes and D-lymphocytes, circulating small and large immune complexes. A group of 30 people who died of COVID-19 pneumonia underwent a pathohistological examination of tissue samples. A group of 10 people who died of COVID-19 pneumonia underwent electron microscopic examination of tissue samples.

Results and discussion. Immunological examination revealed an increase in the number of O-lymphocytes (53.3 ± 1.3), an increase in the number of D-lymphocytes (4.9 ± 0.7), which highlights the impairment of T-cells of immunity; the predominance of the total mass of an increased level of small CICs (71.3 ± 2.5), which indicates a particularly «malignant» autoimmune component with damage to the connective tissue structure, primarily the vessels of the lungs, and therefore the vessels of epithelial organs, and an increase in the number of large CICs, which explains the material basis of allergic complications that accompany the severe course of SARS. Ultrastructural electron microscopic examination of the respiratory tract of patients who died from respiratory failure in COVID-19 revealed the development of degenerative changes in the capillaries and endothelium, characterised by the expansion of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, the destruction of ribosomes, the appearance of vacuoles in the cytoplasm surrounded by a double-contour membrane and containing small virion-like bodies, the basement membrane of haemocapillaries was heterogeneously thickened. The development of venulitis was recorded, which is characterised by the accumulation of neutrophils in the vessel wall, pronounced degenerative changes in the endothelium, accompanied by the destruction of cytoplasmic organelles, vacuolisation of the cytoplasm and its heterogeneous osmophilia, the appearance of heterogeneous microvilli on the luminal surface of the endothelium, and heterogeneous thickening of the cytoplasmic membrane. Ultrastructural changes in the vascular endothelium in COVID-19 indicate the primary occurrence of acute vasculitis as a pathogenetic dominant in COVID-19 pneumonia.

Conclusions. Clinical manifestations and ultrastructural pathomorphological studies conducted by us reliably indicate that the primary pathogenetic basis of atypical pneumonia in COVID-19 syndrome is the occurrence of acute vasculitis with predominant damage to the vessels of the pulmonary system. The «malignant» course of COVID-19 syndrome involves the transformation of acute vasculitis into systemic vasculitis with subsequent unpredictable damage to a number of systems (respiratory, cardiovascular, hepatobiliary, genitourinary).

Keywords

SARS-CoV-2, COVID-19, vasculitis, pneumonia, pulmonary system, coronavirus infection, pathomorphology, electron microscopic changes, fatalities, forensic medicine.

The severe and dangerous COVID-19 disease for citizens and patients has been declared a pandemic by the World Health Organization in countries around the world. It has caused certain public health problems [3, 11–13]. 776,696,616 people have been confirmed to have the disease, 13,642,098,070 citizens have been vaccinated, and the mortality rate for this pathology has reached 7,073,446 confirmed deaths. Due to the high infectiousness of COVID-19 and the lack of experience in performing autopsies in cases of death caused by infectious diseases, the pandemic has created certain difficulties for practising forensic doctors [17].

The etiological factor that causes this disease is the SARS-CoV-2 coronavirus. The mechanism of infection and further replication of the virus occurs as follows [18, 19]:

- SARS-CoV-2 coronavirus enters the human body through the mucous membranes of the respiratory tract and enterocytes of the small intestine;
- the largest amount of virus during replication is localised in alveolar cells of type I and II, and this is explained by the fact that virus replication is carried out using angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors;
- at the same time, the largest amount of ACE2 is located on the surface of respiratory tract cells, especially on alveolocytes of type I and II;
- this explains the large percentage of lung damage in infected citizens, i.e. damage to the alveoli and capillaries leads to impaired gas exchange processes, due to which hypoxaemia and secondary damage to internal organs and systems develop.

The pathogen SARS-CoV-2 is facilitated by proteases that are intracellular. The activity of ACE2 is due to interferon (IFN). In turn, it has been established that the tropism of the coronavirus glycoprotein to endothelial cells that have the ACE2 receptor leads to the development of systemic vasculitis [9, 16].

Damage also occurs in other organs and systems. It is noted that the pathology develops in the heart and lungs. The kidneys, brain, and digestive tract are also affected. Necrotic cell death in coronavirus pathology leads to endothelial dysfunction, which is a causal factor in the systemic disruption of microcirculation of various organs and systems. This is an important factor that influences the development of vasculitis in COVID-19 pathology. There is also an autoimmune mechanism of damage in this pathology. Literature indicates that the interaction of the SARS-CoV-2 virus with the corresponding receptors on the surface of alveolar cells occurs [1, 4, 5, 10]. with the production of pro-inflammatory cytokines, the concentration of which can be extremely high in the form of the so-called «cytokine storm», which

underlies acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure syndrome (MOFS) [5].

Fatal outcomes among patients with COVID-19 are directly related to:

- high serum interleukin-6 (IL-6) levels [5, 10];
- comorbidities (cardiovascular disease, type 1 and type 2 diabetes, hypertension) [18, 19].

These disorders share a common pathophysiology involving the renin-angiotensin system (RAS) that may be of clinical relevance. In particular, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activity is impaired in cardiovascular disease and this enzyme is used by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to initiate infection. Cardiovascular disease and pharmacological inhibition of RAS increase ACE2 levels, which may increase the virulence of SARS-CoV-2 in the lungs and heart [4, 5].

It is known that the vascular endothelium is a paracrine, endocrine, and autocrine organ that is essential for maintaining homeostasis. Endothelial dysfunction is a major determinant of microvascular dysfunction by shifting the vascular balance towards vasoconstriction with subsequent organ ischemia, as well as a pro-coagulant state of the blood.

In addition, the induction of apoptosis and pyroptosis (a type of programmed necrotic cell death) may play an important role in endothelial vascular damage in patients with COVID-19, which may explain [10, 15]:

- systemic impairment of microcirculation in the vascular bed of various organs, systems and clinical manifestations and consequences in patients with COVID-19;
- theoretical justification for therapy aimed at stabilising endothelial cells and their function in combating viral replication, especially with the help of anti-inflammatory anti-cytokine drugs, ACE inhibitors and statins;
- a strategy that may become relevant for a particularly vulnerable category of patients with pre-existing endothelial dysfunction, male gender, smoking, arterial hypertension, diabetes, obesity, cardiovascular diseases.

Objective – to determine the features of pathogenesis in patients with the pulmonary form of SARS-CoV-2. To establish, based on clinical examination data and electron microscopy, that vasculitis of the respiratory system is the main pathophysiological and pathomorphological factor in lung tissue damage in COVID-19.

Materials and methods

The studies were conducted from 2022 to October 2024. A total of 692 patients aged 18 to 73 years with severe SARS-CoV-2 were examined. The control group consisted of 50 patients (25 women and

Table. Immunogram indicators of patients with SARS-CoV-2

Immunity indicators	Patients with SARS-CoV-2 with autoaggression	Patients with SARS-CoV-2 without autoaggression
O-lymphocytes, %	53.3 ± 1.3 (p < 0.001)	43.4 ± 1.6 (p < 0.001)
D-lymphocytes, %	4.9 ± 0.7 (p < 0.001)	1.8 ± 0.6 (p < 0.001)
CIC-small, ODU	71.3 ± 2.5 (p < 0.001)	53.3 ± 1.9 (p < 0.001)
CIC-large, ODU	69.4 ± 0.86 (p < 0.001)	61.2 ± 0.8 (p < 0.001)
Number examined	n = 58	n = 50

Note. ODU — optical density units.

25 men) aged 25–70 years with a moderately severe clinical course of SARS-CoV-2.

All patients underwent general clinical and laboratory examination methods. A PCR test was mandatory. Radiological examination methods included chest radiography and computed tomography of the lungs. 58 patients underwent immunological tests, which included the study of O-lymphocytes and D-lymphocytes, circulating immune complexes of small and large.

Pathological and medical studies indicate that the autopsy of corpses due to nosocomial coronavirus disease (COVID-19) has enormous medical, legal and socio-economic significance, since the autopsy is an important and evidentiary element for the correct statistical accounting of deaths from COVID-19, presenting new, complete and objective data that are important for political information to the population, as well as for improving the work of the entire healthcare sector in general and a separate healthcare institution in particular [6].

A group of 30 people who died from COVID-19 pneumonia underwent a pathohistological examination of tissue samples.

A group of 10 people who died from COVID-19 pneumonia underwent an electron microscopic examination of tissue samples. These were patients aged 34 to 85 years, with a male to female ratio of 1 to 1.5. The duration of the disease was from 9 to 40 days (1 patient died on the 9th day, three patients on the 14th day, three patients on the 17th day, one patient on the 18th, 22nd and 40th day of the disease.

For electron microscopic examination, the material was taken at autopsy using a puncture needle, no later than 2 hours after the time of death of the patients. The material was fixed in Millonig's fixative with a pH of 7.36. For this, 0.2 molar Millonig's phosphate buffer was combined with 1.4 % osmium tetroxide solution in a 1:1 ratio. As a result, a 2 % solution of osmium tetroxide in 0.1 molar Millonig's phosphate buffer was obtained. The material was dehydrated in ethanol of increasing strength with a concentration difference from 10 % to 70 % ethanol solution in distilled water. Further, the material was kept in 3 portions of absolute ethanol for 10 min each, transferred to 2 portions of propylene oxide

for 5 min and stored for 24 h in a mixture of araldite. of the following composition: Araldite M, sealant HY964 1 : 1, thoroughly mixed. Ultrathin sections 60 nm thick were made using an LKB 2188 Ultratome NOVA ultramicrotome. The resulting sections 60 nm thick were mounted on support grids through water, dried for 2 h at a temperature of 60 °C and contrasted with uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds. They were washed in 0.02 M NaOH solution, and then in distilled water with subsequent drying.

The samples were viewed in a transmission electron microscope PEM 100-01, and photo fixation was carried out using a KAPPA Image Base digital camera.

Results and discussion

It is important to note that previous studies and monitoring of the dynamics of the spread of COVID-19 in Ukraine as of April 13, 2024 show that [2, 7, 8, 14]:

- 5,557,995 (13.5 %) citizens fell ill with COVID-19;
- 112,416 (2.0 %) of them were declared fatal cases;
- 32,603,808 tests were performed;
- 75,485 tests per 1 million citizens.

During our clinical examinations, it was noted that patients complained of: elevated body temperature, mixed shortness of breath, cough with a small amount of mucous sputum, loss of smell and taste.

Immunological examination revealed (Table):

- an increase in the number of O-lymphocytes (53.3 ± 1.3) %, which indicates autoaggression with subsequent systemic damage to vessels and immunocompetent organs;
- an increase in the number of D-lymphocytes (4.9 ± 0.7) %, which highlights the impairment of T-cells of the immune system;
- a predominance in the total mass of an increased level of small CICs (71.3 ± 2.5) ODU, which indicates a particularly «malignant» autoimmune component with damage to the connective tissue structure, primarily the vessels of the lungs, and therefore the vessels of epithelial organs;
- an increase in the number of large CICs, which explains the material basis of allergic complications that accompany the severe course of SARS.

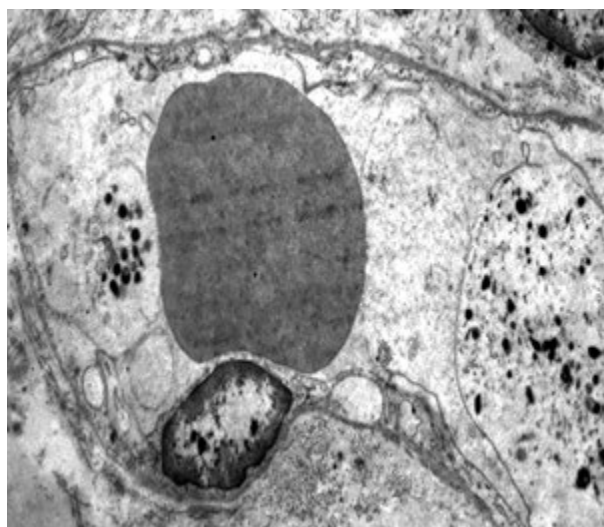


Fig. 1. Endotheliitis due to COVID-19

Erythrocyte and neutrophils in the lumen of the hemocapillary. Disintegration of the cytoplasm of the neutrophil. Degenerative changes in the endothelium. Vacuoles in the cytoplasm of the endothelium. Electronogram $\times 3800$.

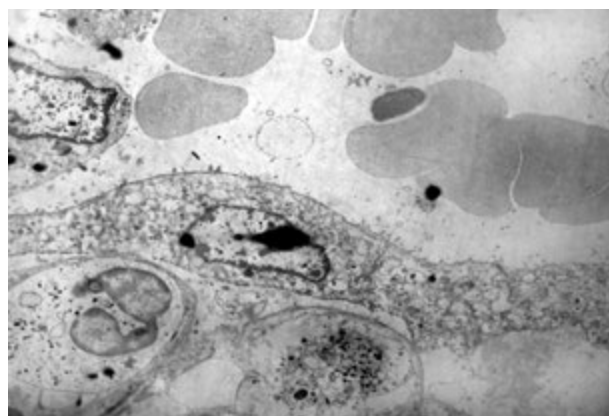


Fig. 2. Venulitis due to COVID-19

Aggregated erythrocytes in the dilated lumen of the venule. Degenerative changes in the cytoplasm of the endothelium. Neutrophils in the wall of the venule. Electronogram $\times 1900$.

Need to note that the dynamics of the study of the obtained indicators among the patients of the examined groups indisputably proved the growth of the hypimmune and autoaggressive component in patients with severe SARS-CoV-2, which, in our opinion, was the basis for the fatal outcome.

In addition, during the autopsy study of those who died from coronavirus disease, the lungs were enlarged, sharply hyperemic, and the tissue was mottled. Pronounced edema, hemorrhages, and local thrombosis of the microcirculatory bloodstream were observed. The macroscopic «picture» of the lungs resembled atypical pneumonia. Depending on the duration of the disease (on what day the patient died), the density of the lung tissue differed. For example, in the case of long COVID, the lungs were sharply compacted and had reduced airiness.

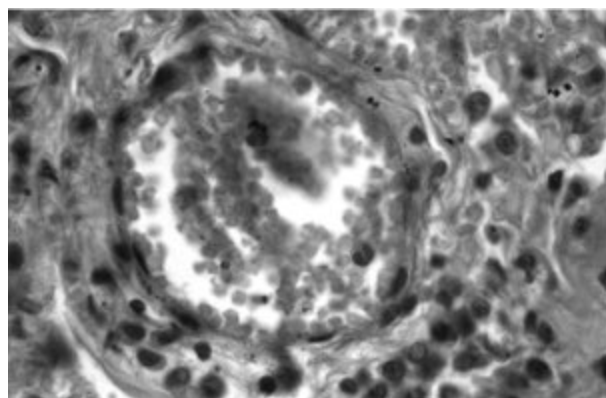


Fig. 3. The lumens of the haemocapillaries were dilated, overflowing with glued swollen erythrocytes and neutrophils
Hematoxylin & Eosin $\times 100$.

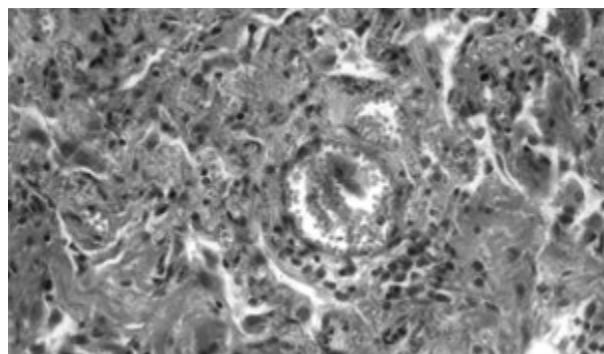


Fig. 4. Venulitis with inflammatory infiltration within vascular wall and dilation of the lumen, overflowing erythrocytes and neutrophils
Hematoxylin & Eosin $\times 40$.

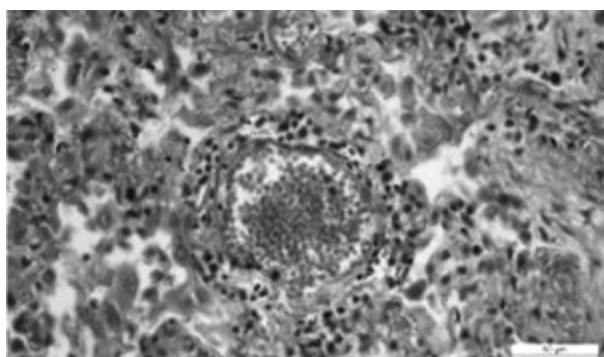


Fig. 5. Endotheliitis with dilation and hyperaemia of the lumen and dense inflammatory infiltration with predominance of neutrophils within the wall
Hematoxylin & Eosin $\times 40$.

For in-depth study, we conducted a study of the respiratory departments of the lungs of patients who died from respiratory failure in COVID-19, and found the following (Fig. 1–5):

- development of endotheliitis was detected in the capillaries;
- signs of venulitis were recorded in the venules;
- the lumens of the haemocapillaries were dilated, overflowing with glued swollen erythrocytes and neutrophils;

- neutrophils were in contact with the luminal surface of endothelial cells;
- the development of degenerative changes was recorded in the endothelium, characterised by the expansion of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, the destruction of ribosomes, the appearance of vacuoles in the cytoplasm that were surrounded by a double-contour membrane and contained small virion-like bodies;
- the basement membrane of haemocapillaries thickened heterogeneously;
- erythrocytes and neutrophils localized in haemocapillaries contacted the luminal surface of endothelial cells;
- the development of venulitis was recorded, which is characterised by the accumulation of neutrophils in the vessel wall, pronounced degenerative changes in the endothelium, accompanied by the destruction of cytoplasmic organelles, vacuolisation of the cytoplasm and its heterogeneous osmophilia, the appearance of heterogeneous microvilli on the luminal surface of the endo-

thelium, and heterogeneous thickening of the cytoplasmic membrane.

Ultrastructural changes in the vascular endothelium in COVID-19 and pathomorphological changes indicate the primary occurrence of acute vasculitis as a pathogenetic dominant in COVID-19 pneumonia. Subsequently, the pathogenetic basis of acute vasculitis acquires the properties of systemic damage to tissues and organs, which determines the development of the clinical picture of post-COVID syndrome.

Conclusions

1. Clinical manifestations and ultrastructural pathomorphological studies conducted by us reliably indicate that the primary pathogenetic basis of atypical pneumonia in COVID-19 syndrome is the occurrence of acute vasculitis with a predominant lesion of the vessels of the pulmonary system.

2. The «malignant» course of COVID-19 syndrome involves the transformation of acute vasculitis into systemic vasculitis with subsequent unpredictable damage to a number of systems (respiratory, cardiovascular, hepatobiliary, genitourinary).

There is no conflict of interest.

Participation of authors: concept development and study design — A.A. Nevzhoda, O.A. Nevzhoda; data collection and processing, statistical analysis, manuscript writing — A.A. Nevzhoda, O.A. Nevzhoda, M.R. Semko; editing — O.A. Nevzhoda.

References

1. Bedner E, Ruan Q, Chen S, et al. Multiparameter analysis of progeny of individual cells by laser scanning cytometry. *Cytometry*. 2000 Aug 1;40(4):271-9. doi: 10.1002/1097-0320(20000801)40:4<271::aid-cyto3>3.0.co;2-c.
2. Coronavirus in Ukraine [Internet]. Minfin. Accessed April 13, 2024. <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
3. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. World Health Organization. Accessed October 27, 2024. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):870-874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Kingsley-Godwin MJ, Tsranchev II, Belovezhkov V, et al. Forensic pathology and legal issues in COVID-19: case report and literature review. *Cureus*. 2024 Mar 24;16(3):e56807. doi: 10.7759/cureus.56807.
7. Nevzhoda O. Modern classification of respiratory diseases: innovations in the International Classification of Diseases of the 11th Revision. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2024;4(4):1-10. doi: 10.53933/ssmpm.v4i4.162.
8. Nevzhoda A, Nevzhoda O. Immunological criteria of autoaggression of bronchial asthma: markers for prediction of the course and selection of adequate pharmacotherapy. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023;3(1):1-7. doi: 10.53933/ssmpm.v3i1.84.
9. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. *Trends Microbiol*. 2024 Jan;32(1):53-67. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.004.
10. Qi F, Qian S, Zhang S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 May 21;526(1):135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
11. Shapovalova V. An innovative multidisciplinary study of the availability of coronavirus vaccines in the world. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022;2(2):1-17. doi: 10.53933/ssmpm.v2i2.45.
12. Shapovalova V. Forensic and pharmaceutical risks in the organization of pharmacotherapy of covid, post-covid and long-covid disorders. *COVID-19 and Vaccination Practice Standards. SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022;2(4):1-24. doi: 10.53933/ssmpm.v2i4.69.
13. Shapovalova V. Pharmacotherapy of depressive disorders in conditions of coronavirus disease: pharmacoeconomic experimental study. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023;3(3):1-11. doi: 10.53933/ssmpm.v3i3.101.
14. Shapovalova V. The ICD-11 For the twenty-first century: the first view from the organizational, legal, clinical and pharmacological aspects. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022;2(1):1-13. doi: 10.53933/ssmpm.v2i1.37.
15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
16. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res*. 2022 Jan;240(1):9-25. doi: 10.1007/s00221-021-06244-z.
17. Xue Y, Lai L, Liu C, et al. Perspectives on the death investigation during the COVID-19 pandemic. *Forensic Sci Int Synerg*. 2020 Apr 9;2:126-128. doi: 10.1016/j.fsisy.2020.04.001.
18. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
19. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-35.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.

А.А. Невзгода¹, О.А. Невзгода^{2,3}, М.Р. Семко²¹Львівський медичний університет²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького³Приватна наукова установа «Науково-дослідний університет медичного та фармацевтичного права», Київ

Патогенетичні та патоморфологічні аспекти ушкодження легеневої тканини при COVID-19 як прояву васкуліту

Мета роботи — визначити особливості патогенезу в пацієнтів із легеневою формою SARS-CoV-2. Установити на підставі даних клінічних обстежень та електронної мікроскопії, що васкуліт дихальної системи є основним патофізіологічним та патоморфологічним чинником ураження легеневої тканини при COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 692 хворих віком від 18 до 73 років із тяжким перебігом COVID-19. Контрольну групу утворено з 50 пацієнтів (25 жінок та 25 чоловіків) віком від 25 до 70 років із клінічним перебігом COVID-19 середньої тяжкості. У 58 хворих проведено імунологічні тести, зокрема досліджено О-лімфоцити й D-лімфоцити, великі та малі циркулюючі імунні комплекси. У групі осіб, які померли внаслідок пневмонії при COVID-19, у 30 випадках проведено патогістологічне дослідження зразків, у 10 — електронно-мікроскопічне дослідження.

Результати та обговорення. При імунологічному обстеженні виявлено збільшення кількості О-лімфоцитів ($53,3 \pm 1,3$) і D-лімфоцитів ($4,9 \pm 0,7$), що свідчить про ураження Т-клітинного імунітету. Підвищення вмісту малих циркулюючих імунних комплексів ($71,3 \pm 2,5$) вказує на особливо «злоякісний» аутоімунний компонент з ураженням сполучнотканинної структури, насамперед судин легень, а відтак і судин епітеліальних органів, а збільшення рівня великих ЦІК пояснює основу алергійних ускладнень, що супроводжують тяжкий перебіг SARS. При ультраструктурному електронно-мікроскопічному дослідженні респіраторних відділів легень пацієнтів, які померли внаслідок респіраторної недостатності при COVID-19, виявлено в капілярах та ендотелії дегенеративні зміни, зокрема розширення каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулу, деструкцію рибосом, появу в цитоплазмі вакуолей, оточених двохконтурною мембраною, які містили дрібні віріоноподібні тілця, неоднорідне потовщення базальної мембрани гемокапілярів. Реєстрували розвиток венуліту, який характеризувався накопиченням у стінці судин нейтрофілів, виразними дегенеративними змінами ендотелію, що супроводжувались деструкцією цитоплазматичних органел, вакуолізацією цитоплазми та її неоднорідною осміофільністю, появою на люменальній поверхні ендотелію гетерогенних мікроворсинок, неоднорідним потовщенням цитоплазматичної мембрани. Ультраструктурні зміни ендотелію судин при COVID-19 свідчать про первинне виникнення гострого васкуліту як патогенетичної домінанти при пневмонії, спричиненої COVID-19.

Висновки. Клінічні вияви та результати ультраструктурних патоморфологічних досліджень свідчать про те, що первинною патогенетичною основою атипової пневмонії при COVID-19 є виникнення гострого васкуліту з переважним ураженням судин легеневої системи. «Злоякісний» перебіг COVID-19 передбачає трансформацію гострого васкуліту в системний васкуліт із подальшим ураженням низки систем (дихальної, серцево-судинної, гепатобіліарної, сечостатевої).

Ключові слова: SARS-CoV-2, COVID-19, васкуліт, пневмонія, легенева система, коронавірусна інфекція, патоморфологія, електронно-мікроскопічні зміни, летальний наслідок, судова медицина.

Контактна інформація / Corresponding author

Невзгода Олександр Ананійович, к. мед. н., доц. кафедри фізйатрії та пульмонології

<https://orcid.org/0009-0000-4961-9363>

E-mail: sashko.nev0703@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 16.12.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Nevzhoda AO, Nevzhoda OO, Semko MR. Pathogenetic and Pathomorphological Aspects of Pulmonary Tissue Damage in COVID-19 as a Manifestation of Vasculitis. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;2:5-10. doi: 10.30978/TB2025-2-5.
- Nevzhoda AO, Nevzhoda OO, Semko MR. Pathogenetic and Pathomorphological Aspects of Pulmonary Tissue Damage in COVID-19 as a Manifestation of Vasculitis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;2:5-10. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-5>.



Wulan Rahmadhani¹, Hardianti Aprina², Pall Chamroen³

¹ Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia

² Universitas Muhammadiyah Sampit, Central Borneo, Indonesia

³ Khana Center for Population Health Research, Phnom Penh, Cambodia

Therapy Duration, Treatment Fatigue from Antiretrovirals, and Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV: A Cross-Sectional Study

The prevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Indonesia is increasing. The primary management of people living with HIV is the provision of antiretroviral (ARV) drugs for a lifetime. The success of ARV therapy is mainly influenced by the adherence to the therapy.

Objective – to identify factors influencing adherence to ARV therapy.

Materials and methods. This study used a cross-sectional analytical design. The sample was determined using a purposive sampling technique and a total of 289 respondents were obtained. The data collection instrument was a questionnaire. Univariate analysis used frequency distribution to describe the percentage. Bivariate logistic regression analysis (adjusted OR and 95 % confidence interval (CI)) and multivariate analysis used Multiple logistic regression with adjusted OR, 95 % CI, and a significance p-value < 0.05.

Results and discussion. The results of the study showed that the factors influencing adherence to ARV therapy were knowledge with a p-value < 0.001 (95 % CI 7.15–8.87), attitude with a p-value < 0.001 (95 % CI 2.05–4.11), treatment fatigue in taking ARVs with a p-value = 0.004 (95 % CI 1.59–4.41), and therapy duration with a p-value = 0.001 (1.88–4.21).

Conclusions. Knowledge, attitude, treatment fatigue in taking ARVs, and therapy duration are factors influencing adherence to ARV therapy. Thus, it is important to have sustainable programmes or socialisations to increase public awareness about the support needed by people living with HIV/AIDS to comply with ARV therapy.

Keywords

Adherence, antiretroviral, HIV, therapy duration, treatment fatigue from antiretrovirals.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that infects the body's immune system, making a person more vulnerable to other infections and diseases [30]. HIV is a virus that causes an infectious disease resulting from HIV infection which attacks the immune system [24]. This virus is found in body fluids, especially in blood, semen, vaginal discharge, and breast milk [25]. This infection causes a decrease in the body's immune system, making individuals very susceptible to other infections and diseases [32]. The incubation period for this disease is six months to 10 years [12]. People

living with HIV need antiretroviral (ARV) therapy to reduce the amount of the virus in the body in order to delay the onset of AIDS and to prevent opportunistic infections and complications. Patients need to comply with ARV therapy for life [2].

WHO reported that a total of 36.9 million people were diagnosed with the HIV in 2017 [28]. The highest number of HIV cases is found in Africa (69.93 %), Southeast Asia (9.52 %), the United States (9.25 %), Europe (6.26 %), the Western Pacific Region (4.08 %), and the Eastern Mediterranean Region (0.95 %) [28]. In the Southeast Asia region,

Table 1. Characteristics of respondents

Characteristics		Number	Percentage
Sex	Female	135	46.71
	Male	154	53.29
Age	20–35 years old	149	51.56
	> 35 years old	140	48.44
Education	University	54	18.68
	Senior High School	126	43.60
	Junior High School	109	37.72
Occupation	Farmer	156	53.98
	Private employee	71	24.57
	Entrepreneur	41	14.19
	Unemployed	21	7.27
Knowledge	Good	168	58.13
	Poor	121	41.87
Attitude	Positive	179	61.94
	Negative	110	38.06
Treatment Fatigue in Taking ARVs	Present	143	49.48
	Absent	146	50.52
Therapy Duration	< 1 year	122	42.21
	> 1 year	167	57.79

Indonesia ranked first with 630,000 cases (540,000–740,000), followed by Thailand with 440,000 cases (390,000–510,000) and Vietnam with 250,000 cases (220,000–280,000) (WHO, 2019) [30]. In Indonesia, the highest number of HIV cases was in East Java followed by DKI Jakarta and Central Java [15].

Adherence to ARV therapy is key to suppressing the development of the disease, reducing the risk of drug resistance, improving overall health, quality of life and survival and reducing the risk of HIV transmission. People living with HIV need to comply with ARV therapy to prevent the development of the virus. Non-adherence to ARV therapy can increase the risk of the virus growing in the body [7]. The utilisation of health facilities is a form of behaviour aimed at improving health [13]. Lack of utilisation of health facilities is caused by some factors such as predisposing factors manifested in stigma, attitudes, knowledge, and beliefs; strengthening factors include the availability of facilities, infrastructure, accessibility, and ease of accessing health facilities in terms of distance, cost, readiness of transportation, and the existence of rules and community commitments to support this behaviour; and supporting attitudes and behaviour of families, health workers, and community leaders; medication saturation; and therapy duration. Adherence to ARV therapy can reduce the progress of HIV disease; reduce the risk of drug ineffectiveness; improve health, quality of life and longevity; and reduce the risk of spreading the disease [29]. People living with HIV need to comply with ARV therapy to prevent

the growth of the virus [10]. Non-adherence to ARV therapy can increase the number of viruses in the body [22].

The Ministry of Health Regulation No. 21 of 2013 on HIV management contains efforts to control HIV in Indonesia [27]. The handling of HIV includes promotive, preventive, diagnostic, curative, and rehabilitative services to reduce morbidity, and mortality, and limit transmission and spread of the disease to other areas in order to minimise the negative impacts. Many people living with HIV do not comply with ARV therapy.

Objective – to identify factors influencing adherence to ARV therapy.

Materials and methods

Study design and sampling. This quantitative analytical study used a cross-sectional design. The population of this study consisted of individuals diagnosed with HIV in Kebumen District, Central Java. The inclusion criteria were people living with HIV (PLWH) aged > 5 years, present at the research location at that time, and willing to participate in this study. The sample was determined using a purposive sampling technique. The sample size was calculated using the HSIEH (1989) formula, resulting in 289 respondents.

Questionnaire. The questionnaire used in this study includes a demographic section covering age, gender, education, and occupation. To measure adherence to antiretroviral therapy (ART), the author employed the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), which was validated with a Cronbach's alpha coefficient. For the variable assessing medication fatigue, a questionnaire adapted from the Maslach Burnout Inventory was utilised, yielding a Cronbach's alpha coefficient of 0.665.

Data Analysis. Univariate analysis for each variable (dependent and independent variables) used a frequency distribution to describe the percentage. Meanwhile, bivariate analysis was used to estimate the effect of each variable using Logistic regression (Adjusted OR and 95 % confident interval) and adherence to the ARV therapy as the dependent variable. Variables with a p-value < 0.25 were considered significant and could be entered into the next model. Multiple logistic regression was used to determine the variables that affect the variable (adherence to ARV therapy). The multivariate analysis used the Adjusted OR, 95 % confidence interval (CI), and a significance p-value < 0.05.

Results

Table 1 shows that the majority of respondents are male (53.29 %), aged 20–35 years (51.56 %), have high school education levels (43.60 %), and

Table 2. Bivariate analysis using simple logistic regression test

Independent variable		Number	% Non-adherence	Crude OR	95 % CI	p-value
Sex	Female	43	27.34	1		0.201
	Male	47	34.15	1.82	2.15–3.53	
Age	20–35 years old	68	41.90	1		0.007
	> 35 years old	55	38.46	2.22	1.3–3.8	
Education	University	3	30.00	1		0.715
	Senior High School	40	27.78	0.89	0.80–3.75	
	Junior High School	55	34.86	2.34	0.56–5.97	
Occupation	Farmer	18	11.54	1		< 0.001
	Private employee	47	66.20	15.01	7.5–30.1	
	Entrepreneur	14	34.15	3.98	1.8–8.95	
	Unemployed	11	52.38	8.43	3.14–22.6	
Knowledge	Good	25	14.88	1		< 0.001
	Poor	65	53.72	66.64	5.82–9.57	
Attitude	Positive	45	25.14	1		0.005
	Negative	45	40.91	2.06	1.24–3.43	
Treatment Fatigue in Taking ARVs	Present	89	37.93	1		< 0.001
	Absent	21	4.89	4.8	2.64–5.71	
Therapy Duration	< 1 year	36	23.08	1		0.001
	> 1 year	54	40.60	2.28	1.37–3.79	

Table 3. Multivariate analysis using multiple logistic regression test

Independent variable		Number	% Non-adherence	Crude OR	Adjusted OR	95 % CI	p-value
Age	20–35 years old	68	41.90	1	1		0.056
	> 35 years old	55	38.46	2.22	25.7	6.1–89.5	
Occupation	Farmer	18	10.54	1	1		0.170
	Private employee	47	67.20	14.01	23.04	7.1–75.3	
	Entrepreneur	14	44.10	7.98	7.8	2.1–89.9	
	Unemployed	11	42.43	5.43	9.3	2.7–32.7	
Knowledge	Good	15	4.80	1	1		< 0.001
	Poor	75	63.74	66.34	16.42	7.15–8.87	
Attitude	Positive	25	20.13	1	1		< 0.001
	Negative	55	45.90	2.18	8.84	2.05–4.11	
Treatment Fatigue in taking ARVs	Present	89	37.93	1			0.004
	Absent	21	4.89	4.8	2.64–5.71	1.59–4.41	
Therapy Duration	< 1 year	36	23.08	1			0.001
	> 1 year	54	40.60	2.28	1.37–3.79		

work as farmers (53.98 %). Additionally, most of the respondents have good knowledge (58.13 %) and good attitudes (61.94 %), do not experience treatment fatigue (50.52 %), and have a therapy duration < 1 year (57.79 %).

Table 2 shows that age, occupation, knowledge, attitude, treatment fatigue in taking ARVs and therapy duration have a significant effect on adherence to ARV therapy with a p-value < 0.25. Thus, they can be included in the next model to assess the strength of the relationship.

Table 3 shows that factors influencing adherence to ARV therapy are knowledge with a p-value

< 0.001 (95 % CI 7.15–8.87), attitude with a p-value < 0.001 (95 % CI 2.05–4.11), treatment fatigue in taking ARV with a p-value = 0.004 (95 % CI 1.59–4.41), and therapy duration with a p-value = 0.001 (95 % CI 1.88–4.21).

Discussion

Table 3 shows that knowledge has a significant effect on adherence to ARV therapy with a p-value < 0.001 (95 % CI 7.15–8.87). High adherence levels are found in 168 patients who have good knowledge. Respondents understand the benefits and functions of ARV. Knowledge regarding ARV indirectly

affects patient adherence to taking ARVs, while their behaviour is not based on knowledge [11]. This is in line with D.S. Putra et al. found that the level of knowledge has a significant relationship with adherence to ARV therapy [23]. It is assumed that PLWHA with good knowledge can have a high level of adherence to ARV therapy [6]. However, it does not mean that people with low education always have low knowledge because knowledge is not obtained from formal education only, but also from non-formal education [16].

The low knowledge scores can be overcome by interventions in the form of providing simple guidelines for respondents [26]. The low knowledge scores are due to the lack of learning and reminder about ARV therapy [21]. The guidelines contain additional information in addition to the lecture or counselling methods that have been given by nurses during check-ups [31]. This is based on Taylor's theory in Smet's work that written instructions may help improve patients' understanding of the benefits of the treatment. This important factor is often forgotten [2]. Many health workers assume that patients will follow their advice without realising whether the patients will perform it or not [5].

The results of the study showed that the majority of respondents are not bored with taking ARVs. This is in line with Urba, who stated that ARV is a complex therapy with more than one type of medication and is taken for the long term [33]. Kusuma revealed that the longer the respondents suffered from the disease, the worse their quality of life [20]. These results are in line with M. Mukosha, et al. where the duration of suffering from the disease is a significant factor affecting quality of life [17]. Moreover, it supports a previous study by Nojomi, Anbary, and Ranjbar found that the longer the patient suffers the disease, the worse the quality of life of the patient [3].

Taking ARVs daily can make patients feel bored and even some cannot stand the side effects [19]. The respondents in this study experience treatment fatigue from taking ARVs. This happens because they have to take ARV daily for a lifetime [8]. Therefore, the family and the surrounding community need to support the patient in order not to give up [18]. As the disease progresses, the longer the patient suffers from it, the more their health deteriorates. This is related to the decrease in the num-

ber of CD4 in the body as the disease advances [1]. Thus, the longer the patient as the disease advances from this disease, the more susceptible the patient is to various complications of the disease. The available treatment for this disease so far has only been to suppress viral replication but does not cure it [4]. Patients have to take ARVs for a lifetime in order to maintain the stability of the disease [14]. In addition to treatment fatigue, this can provide side effects such as digestive disorders, dizziness, and other complaints which eventually affect the overall aspects of the patient's quality of life [9].

The results of the study showed that there is a relationship between the therapy duration and adherence to ARV therapy. Based on the researcher's assumptions and findings in the field, the therapy duration is one of the factors causing a low level of adherence to ARV therapy because the patients have to take the same medicine every day for a lifetime. The results of this study are in line with a study in Cameroon showed that there is a relationship between the ARV therapy duration and adherence to ARV therapy with a p-value of 0.001 (95 % CI 1.88–4.21).

Conclusions

Based on the results of the study, it can be said that factors influencing adherence to ARV therapy are knowledge, attitudes, treatment fatigue in taking ARVs, and therapy duration. A special sustainable program or socialisation is needed to increase public awareness about the support needed by people living with HIV/AIDS to comply with ARV therapy. The provision of counselling by healthcare workers must be in accordance with existing guidelines and further explore patient barriers to starting ARV therapy as well as patient conditions, so that they are motivated to start therapy in order to improve their quality of life.

Recommendation. For future research, it is recommended that studies be conducted using qualitative methods to enable a deeper exploration of adherence to antiretroviral (ARV) therapy among individuals living with HIV. It is also expected that nurses will enhance their approaches to addressing treatment fatigue. Nursing interventions are necessary to mitigate treatment fatigue in order to improve patient adherence to ARV therapy.

Acknowledgments. The authors would like to thank to people who helped this research. The authors also extend their gratitude to the respondents whose participation made this research possible.

Funding. This study was fully supported by the Research and Community Service Institute (LPPM) of Universitas Muhammadiyah Gombong, Central Java, Indonesia.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in this study.

Author contributions. Wulan Rahmadhani conceived the original idea, analyzed sequence data, interpreted data, created figures, and drafted the manuscript. Hardianti Aprina performed data analysis and formulated hypotheses. Wulan Rahmadhani and Hardianti Aprina developed the study objectives. Pall Chamroen conducted the theoretical and literature search and applied statistical and analytical approaches.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee of Universitas Muhammadiyah Gombong under protocol number 11125000002. The approval was granted under authorization number No: 035.6/IL.3.AU/F/KEPK/I/2024, dated January 25, 2024.

References

- Aferu T, Doang G, Zewudie A, Nigussie T. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Positive Pregnant Women on followup at Mizan Tepi University Teaching and Tepi General Hospitals, Southwest Ethiopia. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720902561. doi: 10.1177/2150132720902561.
- Boakye P, Safowaa A. Prevalence and predictors of viral load suppression in adults living with HIV in the western region of Ghana: A cross-sectional study. *AIMS Public Heal*. 2023;10(2): 469-479. doi: 10.3934/publichealth.2023033.
- Cam Thi Ha Tu, Viet Nguyen Ngoc, Huong Nguyen Thao. Antiretroviral Medication Adherence Among Patients with HIV/AIDS at a Community Medical Center in Vietnam. *Vietnam Medical Journal*. 2023;525(1). doi: 10.51298/vmj.v525i1.5066.
- Chijioko-Nwauche IN, AY. Influencing Factors of Adherence to Antiretroviral Drugs among People Living with HIV in South-South Nigeria. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2021;7(2):145-152. doi: 10.36348/sjimps.2021.v07i02.011.
- Dalfian Adnan TH, Ahmad Kheru, Dede Marwan. Hubungan Dukungan Keluarga Dan Tingkat Pendidikan Pasien Terhadap Kepatuhan Minum Obat Antiretroviral Pasien Hiv Aids Di Poli Rsud Dr. Drajat Prawiranegara Serang Banten. *Maheesa: Malahayati Health Student Journal*. 2021;1(2):82-91. doi: 10.33024/maheesa.v1i2.3756.
- Djumadi J, Afrianty Gobel F. Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Terapi Antiretroviral (ARV) pada Pengidap HIV/AIDS di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Makassar Tahun 2022. *Journal of Muslim Community Health*. 2022;4(1):78-90. <https://pasca-umi.ac.id/index.php/jmch/article/view/1193>.
- Foster C, Ayers S, Fidler S. Antiretroviral adherence for adolescents growing up with HIV: understanding real life, drug delivery and forgiveness. *Ther Adv Infect Dis*. 2020 May 7;7:2049936120920177. doi: 10.1177/2049936120920177.
- Fuge TG, Tsourtos G, Miller ER. Factors affecting optimal adherence to antiretroviral therapy and viral suppression amongst HIV-infected prisoners in South Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2022 Jan 29;19(1):5. doi: 10.1186/s12981-022-00429-4.
- Glasner S, et al. Promising outcomes from a cognitive behavioral therapy text-messaging intervention targeting drug use, antiretroviral therapy adherence, and HIV risk behaviors among adults living with HIV and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2022 Feb 1;231:109229. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109229.
- Harison N, Waluyo A, Jumaiyah W. Pemahaman pengobatan antiretroviral dan kendala kepatuhan terhadap terapi antiretroviral pasien HIV/AIDS. *JHeS*. 2020;4(1). doi: 10.31101/jhes.1008.
- Hassen A, Mohammed Y. Antiretroviral Therapy Adherence Level and Associated Factors Among HIV/AIDS Patients in Jimma Zone Government Health Facilities, ART Clinics, South-west Ethiopia. *Int J Multicult Multireligious Underst*. 2019;5(5):331. doi: 10.18415/ijmmu.v5i5.535.
- Ismael W, Farhood H. Evaluation of the quality of maternal health services in primary health-care centers by using service provision Assessment. *Med J Babylon*. 2019;16(1):25-30. doi: 10.4103/mjbl.mjbl_85_18.
- Jusriana, Fatmah Afrianty Gobel, Arman. Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Terapi Antiretroviral pada Orang Dengan HIV di Yayasan Peduli Kelompok Dukungan Sebaya Kota Makassar. *Wind Public Heal J*. 2020;1(3):241-9. doi: 10.33096/woph.v1i3.56.
- Kahema SE, Mgabo MR, Emidi B, Sigalla GN, Kajeguka DC. Factors Influencing Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV Infected Patients in Nyamagana-Mwanza, Northern Tanzania: A Cross Sectional Study. *Int Arch Med Microbiol*. 2018;1:002. doi: 10.23937/iamm-2017/1710002.
- Laporan Nasional Riskeudas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/eprint/3514/1/Laporan%20Risikesdas%202018%20Nasional.pdf>.
- Mbengue MAS, Sarr SO, Diop A, Ndour CT, Ndiaye B, Mboup S. Prevalence and determinants of adherence to anti-retroviral treatment among HIV patients on first-line regimen: A cross-sectional study in Dakar, Senegal. *Pan African Medical Journal*. 2019;33:95. doi: 10.11604/pamj.2019.33.95.17248.
- Mukosha M, Chiyesu G, Wwalika B. Adherence to antiretroviral therapy among HIV infected pregnant women in public health sectors: A pilot of Chilenge Level One Hospital Lusaka, Zambia. *Pan Afr Med J*. 2020 Feb 19;35:49. doi: 10.11604/pamj.2020.35.49.20078.
- Nachega JB et al. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. *Lancet HIV*. 2023 May;10(5):e332-e342. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00051-6.
- Navarra AMD, et al. Feasibility and Acceptability of the Adherence Connection Counseling, Education, and Support (ACCESS) Proof of Concept: A Peer-Led, Mobile Health (mHealth) Cognitive Behavioral Antiretroviral Therapy (ART) Adherence Intervention for HIV-Infected (HIV+) Adolescents and Young Adults (AYA). *AIDS Behav*. 2023 Jun;27(6):1807-1823. doi: 10.1007/s10461-022-03913-0.
- Pelin Yildirim, Gulfer Basol, Ali Yavuz Karahan. Pilates-based therapeutic exercise for pregnancy-related low back and pelvic pain: A prospective, randomized, controlled trial. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2022 Nov 24;69(2):207-215. doi: 10.5606/tftrd.2023.11054.
- Penazzato M, et al. Antiretroviral postnatal prophylaxis to prevent HIV vertical transmission: present and future strategies. *J Int AIDS Soc*. 2023 Feb;26(2):e26032. doi: 10.1002/jia2.26032.
- Prajitno, Cahyaningati AR, Budiarti DN, Vierlia DV. Hubungan Kepatuhan Terapi ARV dengan Kualitas Hidup pada Pasien HIV/HAIDS. Sarjana thesis, Universitas Brawijaya. Brijwijaya Know Ledge Darden, 2022.
- Putra DS, Atmadani RN, Hidayati IR. Relationship between knowledge level of HIV/AIDS patient with antiretroviral adherence in primary healthcare service in Malang City. *Journal of HIV/AIDS & Social Services*. 2021;20(2):1-18 doi: 10.1080/15381501.2021.1961651.
- Rahmadhani W, Aprina H. Challenges of implementing the prevention of mother to child transmission (PMTCT) program. *Int J Health Sci*. 2022;6(S5):687-9 doi: 10.53730/ijhs.v6ns5.8395.
- Rahmadhani W, Na'mah LU, Dewi APS. Access barriers to the utilization of adolescent reproductive health information. *J Sex Reprod Heal Sci*. 2022;1:1. doi: 10.26753/jsrhs.v1i1.700.
- Rhee SY, et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med*. 2015 Apr 7;12(4):e1001810. doi: 10.1371/journal.pmed.1001810.
- Tae F, Riwoerohi EDF, Berek PAL. Gambaran Kepatuhan Minum Obat Antiretroviral (ARV) Pada Orang Dengan HIV/AIDS Di Puskesmas Wedomu Kabupaten Belu Nusa Tenggara Timur. *J Sahabat Keperawatan*. 2019;1(02):61-69.
- UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Youth and HIV. 2018. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/youth-and-hiv_en.pdf.
- Wahyuni ES, Azzam R. Penurunan Kejadian Loss To Follow Up Melalui Pemberian Sms Reminder dan Edukasi Pasien HIV/AIDS. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*. 2021;12:129-133. <https://forikes-ejournal.com/index.php/SF/article/view/sf12nk225/12nk225>.
- World Health Organization. HIV and Tuberculosis. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/tuberculosis-hiv>.
- Wulan Rahmadhani, Dyah Puji Astuti, Eka Novyriana. Factors Influencing the Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence In HIV/AIDS Patients. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2024;4:75-84. doi: 10.30978/TB2024-4-75.
- Wulandari EA, Rukmi DK. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Kepatuhan Terapi ARV pada ODHA di Yogyakarta. *J Keperawatan Klin dan Komunitas*. 2022;5(3). doi: 10.22146/jkkk.49663.
- Zhou J, et al. Interventions to improve antiretroviral adherence in HIV-infected pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022 Dec 8;10:1056915. doi: 10.3389/fpubh.2022.1056915.

Wulan Rahmadhani¹, Hardianti Aprina², Pall Chamroen³

¹ Universitas Muhammadiyah Gombong, Центральна Ява, Індонезія

² Universitas Muhammadiyah Sampit, Central Borneo, Індонезія

³ Khana Center for Population Health Research, Phnom Penh, Камбоджа

Тривалість терапії, в тому від лікування антиретровірусними препаратами та прихильність до антиретровірусної терапії в людей, які живуть з ВІЛ: перехресне дослідження

Поширеність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в Індонезії зростає. Основним методом лікування людей, які живуть з ВІЛ, є довгочасне забезпечення антиретровірусними (АРВ) препаратами. Успіх АРВ-терапії значною мірою залежить від прихильності до лікування.

Мета роботи — визначити чинники, які впливають на прихильність до терапії АРВ.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний дизайн поперечного зрізу. Визначення вибірки проведено методом цільового відбору. Отримано 289 респондентів. Для збору даних використовували анкету. Уніваріативний аналіз проведено за допомогою розподілу частоти для опису відсотків. Біваріативний логістичний регресійний і мультиваріативний аналіз проводили за допомогою множинної логістичної регресії зі скоригованим відношенням ризиків, 95 % довірчим інтервалом (ДІ) та значущістю $< 0,05$.

Результати та обговорення. Дослідження показало, що чинниками, які впливають на прихильність до терапії АРВ-препаратами, були знання ($p < 0,001$; 95 % ДІ 7,15–8,87), ставлення до терапії ($p < 0,001$; 95 % ДІ 2,05–4,11), в тому від лікування АРВ препаратами ($p = 0,004$; 95 % ДІ 1,59–4,41) і тривалість терапії ($p = 0,001$; 95 % ДІ 1,88–4,21).

Висновки. Знання, ставлення до терапії, в тому від лікування АРВ препаратами та тривалість терапії є чинниками, які впливають на прихильність до АРВ-терапії. Тому важливо мати постійні програми чи соціалізацію, щоб підвищити обізнаність суспільства щодо підтримки, необхідної людям, які живуть із ВІЛ/СНІДом, для дотримання АРВ-терапії.

Ключові слова: прихильність, антиретровірусні препарати, ВІЛ, тривалість терапії, в тому від лікування антиретровірусними препаратами.

Контактна інформація / Corresponding author

Wulan Rahmadhani, Departemen of Midwifery, Faculty of Science

<https://orcid.org/0000-0001-7290-3768>

Bagal II, RT/RW 001/002 Banjarsari, Gombong, Kebumen, Central Java, Indonesia

E-mail: wulanrahmadhani@unimugo.ac.id

Стаття надійшла до редакції/Received 10.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 20.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Wulan Rahmadhani, Hardianti Aprina, Pall Chamroen. Therapy Duration, Treatment Fatigue from Antiretrovirals, and Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV: A Cross-Sectional Study. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;2:11-16. doi: 10.30978/TB2025-2-11.
- Wulan Rahmadhani, Hardianti Aprina, Pall Chamroen. Therapy Duration, Treatment Fatigue from Antiretrovirals, and Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV: A Cross-Sectional Study. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;2:11-16. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-11>.



V.G. Lyzogub¹, V.I. Petrenko¹, T.M. Motsak¹,
O.G. Kupchynska^{1,2}, D.S. Novyk¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² SO «National Scientific Centre named after acad. M.D. Strazhesko
NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

New Concept of Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Multifocal Atherosclerosis Complicated by Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Secondary prevention of cardiovascular events, especially in patients with the combined pathology of multifocal atherosclerosis (MAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is a highly relevant topic of modern medicine. Ischaemia of vital organs causes pathologically high release of neurotransmitters, so the search for new strategic approaches that will be able to stabilise this condition is extremely relevant.

Objective — to optimise the levels of serotonin (S), histamine (H) and matrix metalloproteinases (MMP) in patients with MAS and COPD.

Materials and methods. The study included 68 male patients (67.5 ± 3.8) years old with lesions of the cerebral, coronary, and femoral vascular territories, and manifestations of intermittent claudication syndrome. Patients in the MAS-2 group ($n = 36$) (GOLD 2) had concomitant COPD. Control group (CG) — 18 practically healthy men (65.6 ± 4.2) years old. Examination included: determination of the ankle-brachial index, Doppler ultrasound of the neck arteries and arteries of the lower extremities, spirometry, measurement of walking distance, and determination of S, H, MMP-2, and MMP-9 in the blood. Patients of both groups of MAS on the background of basic treatment were prescribed cilostazol (Cil) (50 mg twice a day), GABA — aminalol (A) (250 mg twice a day), catechin (C) — *Green T-Max* (1 capsule per day). The course of treatment lasted 16 weeks.

Results and discussion. The initial examination of patients in both groups showed significantly ($p < 0.01$) higher levels of neurotransmitters S, H, and MMP-2 and MMP-9, compared to the CG, 5–7-fold morning peaks of S in blood plasma were recorded. Volumetric blood flow indicators were significantly ($p < 0.01$) lower, compared to the CG. After the treatment, we managed to eliminate the morning 5–7-fold increases of S and avoid the development of serotonin syndrome, as well as improve blood supply in all affected vascular territories, significantly ($p < 0.05$) increased volumetric blood flow, and significantly decreased levels of MMP-2 ($p < 0.001$) and MMP-9 ($p < 0.01$) in peripheral blood. The combination of Cil, A and C significantly ($p < 0.05$) reduces and stabilises the levels of S and H in the blood in both groups of patients. Clinically, this was manifested by an improvement in the function of external respiration and an increase in pain-free walking distance.

Conclusions. The work was based on a new strategic direction of secondary prevention of serious cardiovascular events, based on the correction of disorders of neurotransmitter regulation, namely, S and H. Extremely high levels of S and H were corrected by the use of Cil, A and C, which allowed stabilisation and improvement of the clinical condition of patients with MAS and COPD.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, multifocal atherosclerosis, serotonin, histamine, metalloproteinases.

Multifocal vascular lesion of atherosclerotic genesis is a very common disease today; however, it remains insufficiently studied. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of mortality in the world, causing about three million deaths annually [5]. It has been proven that comorbidity with cardiovascular diseases significantly increases the mortality rate associated with COPD, and a third of patients with this diagnosis die from cardiovascular complications [8, 16, 23].

Chronic diseases such as multifocal atherosclerosis (MAS) and COPD have a common pathogenetic mechanism, the basis of which is impaired oxygen supply, primarily to vital organs such as the heart and brain. Ischaemia caused by atherosclerotic damage to the arteries of many organs leads to the release of a number of substances into the peripheral blood, among which the neurotransmitters serotonin (S) and histamine (H) play a special role, the functional activity of which is aimed at improving the blood supply to ischemic organs. S and H are neurotransmitters in the cardiovascular system (CVS), myocardium, and gastrointestinal tract, as a result of which the generalisation of the atherosclerotic process with the involvement of many organs leads to an excessive pathological increase in the level of S and H in the peripheral blood. Excessively high levels of S and H lead to pathological reactions from the CVS and respiratory system, including changes in blood pressure, heart rate, and rhythm disturbances. In particular, it is known that an excessive increase in the concentration of these mediators can lead to pathological changes in haemodynamics, increased blood pressure, and the risk of recurrent myocardial infarction (MI), or ischaemic stroke (IS) [1–3, 7, 14]. Thus, the pathological process associated with atherosclerosis and fibrotic changes in the bronchopulmonary system recede into the background. Main pathogenetic link leading to cardiovascular events is the imbalance of neurotransmitters, primarily S and H. As evidenced by literature data, pathologically high levels of these neurotransmitters can lead to serotonin syndrome and histamine intoxication [4, 6, 9, 13, 19, 21].

Currently, there is a lot of literature data indicating possible changes in the cardiovascular and respiratory systems in various comorbid and functional conditions, while at the same time, functional activity can be directed in the opposite way [11, 17, 19, 21, 24].

In MAS, the instability of atherosclerotic plaques increases due to the activation of metalloproteinases (MMP), increasing the risk of thrombosis and cardiovascular disasters [2, 7, 14].

The mechanism of action of H on the cardiovascular and respiratory systems is carried out by

influencing metabolism and haemodynamics, through H1, H2, H3 and H4 histamine receptors. H has a special effect on the functional activity of the bronchopulmonary system and the microcirculatory system. Histamine acts as a key mediator that provides a connection between the respiratory system and cardiovascular pathology. In the respiratory tract, it increases bronchoconstriction, causes increased capillary permeability and increased oedema. In the vessels, it causes a two-phase effect: coronary vasoconstriction through H1 receptors and vasodilation through H2 receptors. In the process of atherosclerosis progression, these effects become destructive due to an increase in the risk of ischaemia and arrhythmias [9, 19, 22, 24].

Thus, MAS and COPD have a common pathogenetic basis, which is based on pathologically high activation of mediators, such as S and H. As a result of ischaemia of vital organs, protective mechanisms are activated aimed at ensuring regional blood flow to the ischaemic organ, which is manifested by the release of additional neurotransmitters, in particular, high levels of S and H. This interdependence requires an integrated approach to diagnosis and treatment, which will reduce systemic inflammation and improve the prognosis of patients with concomitant pathologies.

Objective — to optimise serotonin, histamine and metalloproteinases levels in patients with multifocal atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods

Our study included 68 male patients, mean age (67.5 ± 3.8) years with MAS and intermittent claudication syndrome (ICS). Patients were divided into 2 subgroups. MAS-1 group ($n = 32$): patients had clinical manifestations of ICS (stages I–II according to the Fontaine–Pokrovsky classification), 22 of them had a history of IS, 10 had a history of MI. Group MAS-2 ($n = 36$): all patients had ICS, COPD (GOLD 2, moderate severity (FEV1 from 50 to 79 % of the required, patient category B), 24 of them had a history of IS, 22 had a history of MI. Also, patients in groups MAS-1 and MAS-2 had concomitant pathologies: arterial hypertension in 14 and 17 patients, cigarette smoking (1 pack/day) in 18 and 31 patients, respectively. The control group (CG) consisted of 18 practically healthy individuals comparable in age (65.6 ± 4.2) and gender.

Exclusion criteria: ischaemic stroke within 1 year before inclusion in the study, haemorrhagic stroke in anamnesis, life-threatening cardiac arrhythmias (ventricular, prolongation of the Q-T interval), heart failure III stage and higher (according

Table 1. Volumetric blood flow (FV, ml/min) in the studied vascular territories and their dynamics under the influence of treatment in the examined patients (Me (Q1; Q3))

Vessels	CG (n = 18)	MAS-1 (n = 32)		MAS-2 (n = 36)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
aCI	245.4 (183.5; 252.7)	180.2 (167.3; 221.4)***	215.8 (183.7; 247.1)*	177.3 (144.8; 218.6)***	197.5 (151.8; 209.4)*
aFC	202.6 (165.8; 219.4)	91.4 (78.3; 101.5)***	112.7 (68.4; 127.5)##	82.7 (67.4; 98.2)***	97.3 (81.8; 109.8)*
aTP	12.3 (8.8; 11.9)	3.9 (2.8; 5.4)***	5.7 (4.2; 8.6)##	3.5 (2.9; 4.4)***	5.1 (4.2; 7.9)##

Note. Significance of the differences in the indicator compared with the CG: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; Significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$.

NYHA), bleeding in anamnesis, liver or kidney failure (creatinine clearance < 25 ml/min), uncontrolled hypertension, oncology.

All patients underwent a general clinical examination. The level of H and S was determined by ELISA in blood serum. Additionally, the level of S was determined in blood plasma (Sp) by ion-exchange chromatography. The levels of MMP-2 and MMP-9 were determined in blood plasma by ELISA. Considering that all patients had ICS, the ankle-brachial index (ABI) was determined. Using the method of ultrasound Doppler (HITACHI, ALOKA, AriettaS70), volumetric blood flow (FV) indicators were determined in the carotid arteries — *a. carotis interna* (aCI), lower limb arteries — *a. femoralis communis* (aFC) and *a. tibialis posterior* (aTP). Painless walking distance (PLWD) and maximum walking distance (MWD) were determined. Patients in the MAS-2 group, patients with COPD, were examined using the spirometry method.

Regarding treatment, patients in both MAS groups received basic therapy, which included: acetylsalicylic acid (ASA), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin-II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers, β -adrenoceptor blockers and, necessarily, statins [10, 15]. Additionally, patients received cilostazol (Cil) (50 mg twice a day), GABA — aminalol (A) (250 mg twice a day) and histidine decarboxylase inhibitor, catechin (C) — *Green T-Max* (1 capsule per day). Patients in the MAS-1 and MAS-2 groups were examined twice — before and 16 weeks after additional treatment. The CG was examined once, only at the initial examination.

Before inclusion in the study, all patients received information about the study and signed an informed consent to participate in the study. Our study complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association of Physicians (revision 2008), and with the ethical and moral requirements according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated 01.11.2000, including anonymity, confidentiality and benevolence.

Statistical analysis of data was performed using IBM SPSS, version 23, R. The normality of the distribution of the obtained data was determined by the Shapiro–Wilk test. For data with a normal distribution, the arithmetic mean value of the indicator (M) and standard deviation ($\pm$ SD) were determined, and the Student's t-test was used to compare values. For non-normally distributed data, the Wilcoxon test was used to calculate the median, the first and third quartiles (Me (Q1; Q3)) were calculated, and the paired-sample method was used to compare values; the χ^2 test and one-way analysis of variance were also used. The difference between data samples was considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

According to the results of the initial examination of patients in both groups, significantly lower volumetric blood flow rates in all three examined vascular territories, compared to the CG, are noteworthy. As can be seen from Table 1, in the MAS-1 group, FV rates were lower than in the CG by 26.6 % in aCI, by 2.2 times in aFC, and by 3.1 times in aTP ($p < 0.001$ in all cases). In the MAS-2 group, peripheral haemodynamics rates showed worse indicators; FV in aCI was lower than in the CG by 27.8 % ($p < 0.001$), but especially in the arteries of the lower extremities: FV in aFC was 2.4 times lower, compared with the CG, and in aTP 3.5 times ($p < 0.001$ in both cases).

Worse haemodynamic indicators in patients of the MAS-2 group are comparable with the ABI, as an indicator of the generalisation of the atherosclerotic process. Thus, the ABI in the MAS-1 group was 0.78 ± 0.03 , in the MAS-2 group 0.69 ± 0.02 , and in the CG individuals it was 1.02 ± 0.05 . Smoking, which was recorded in 86.1 % of patients of the MAS-2 group (31/36), as opposed to 56.3 % of patients of the MAS-1 group (18/31), which, according to the literature, increases the risk of atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities [5, 8, 16, 20, 23].

According to Table 2, the histamine level in patients of both groups was significantly higher

Table 2. Neurotransmitter levels in patients of both groups and their dynamics after treatment (Me (Q1; Q3))

Measurements	CG (n = 18)	MAS- 1 (n = 32)		MAS 2 (n = 36)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Histamine, CU	0.53 (0.21; 0.72)	1.47 (0.87; 1.62)***	1.27 (0.76; 1.51)#	1.56 (0.91; 1.89)***	1.34 (0.82; 1.61)#
Serotonin (serum), CU	1.17 (0.67; 1.89)	2.02 (1.12; 2.24)**	1.81 (0.97; 2.01)#	2.09 (1.67; 2.31)**	1.87 (1.52; 2.07)#
Serotonin (plasma), µg/ml	5.31 (3.87; 7.21)	(n = 16) 13.11 (9.21; 19.42)***	(n = 16) 7.83 (5.71; 9.21)###	(n = 19) 15.32 (12.41; 18.19)***	(n = 19) 9.78 (8.41; 12.15)###
		(n = 16) 32.39 (15.81; 33.52)***	(n = 16) 14.51 (9.42; 16.19)###	(n = 17) 34.52 (16.48; 35.22)***	(n = 17) 14.22 (9.78; 17.16)###

Note. Significance of the differences in the indicator compared with the CG: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; Significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$.

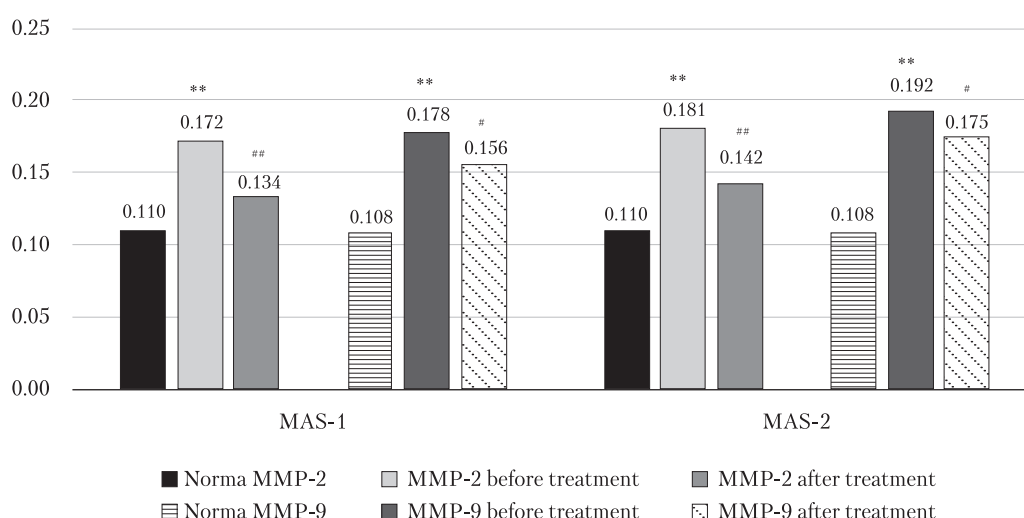


Fig. 1. Levels of MMP-2 and MMP-9 (CU/ mg protein) in individuals of both groups, compared with the CG and their dynamics under the influence of treatment

Note. Significance of the difference compared to the CG: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment: # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$.

compared to the CG. In patients of the MAS-1 group, the histamine level was 2.8 times higher ($p < 0.001$) compared to the CG, and in the MAS-2 group, it was 2.9 times ($p < 0.001$) compared to the CG. Our data are comparable with the literature data on excessively high histamine levels in patients with MAS, taking into account the influence of mast cells on the development of the atherosclerotic process [12, 17].

The level of the neurotransmitter S, both in plasma and in serum, significantly exceeded the CG indicators. The level of S in the serum, Ss, in the MAS-1 group was 72.6 % higher, and in the MAS-2 group was 78.6 % higher, compared to the CG ($p < 0.001$ in both cases). In blood plasma, Sp, levels were recorded 2.5 times higher in the MAS-1 group and 2.9 times higher in the MAS-2 group, compared to the CG data, as well as morning S peaks, in particular, in the MAS-1 group ($n = 16$) by 6.0 times and in the MAS-2 group ($n = 17$) by

6.5 times higher, compared to the CG ($p < 0.001$ in all cases).

According to the data of Fig. 1, we see significantly high levels of MMP-2 and MMP-9, compared with the CG. In patients of the MAS-1 group, the levels of MMP-2 were 56.4 %, MMP-9 – 64.8 % higher, compared with the CG, and in patients of the MAS-2 group: 64.5 and 77.8 %, ($p < 0.01$ in all cases) respectively.

After the treatment with the addition of Cil, A, and C, we observed an improvement in the clinical picture of the patients and an approach to the reference values of the levels of neurotransmitters and MMP. As for the clinical picture of the patients, in both groups of MAS, ICS began to bother less, paresthesias, numbness, tingling sensations in the lower extremities began to be noted less often by the patients. We confirmed the obtained results by increasing the walking distance: in the MAS-1

group, PLWD increased by 68.2 %, and in the MAS-2 group by 67.4 %, MWD: by 43.1 and 41.2 %, ($p < 0.01$ in all cases), respectively. Clinical symptoms also improved in patients with COPD, in patients of the MAS-2 group, the frequency of morning cough attacks decreased, shortness of breath decreased. As can be seen from Fig. 2, an increase in FEV1 by $(11.8 \pm 0.2) \%$, compared with the initial data, an increase in air flow and volume.

Volumetric blood flow indicators improved in all studied vascular territories. In patients of the MAS-1 group, FV increased in aCI by 19.7 % ($p < 0.05$), in aFC by 23.3 % ($p < 0.01$), in aTP by 46.1 % ($p < 0.01$), in the MAS-2 group by 11.4 % ($p < 0.05$), 17.7 % ($p < 0.05$), 45.7 % ($p < 0.01$), respectively.

We observed a decrease in H levels by 13.6 % in the MAS-1 group and by 14.1 % in the MAS-2 group ($p < 0.05$ in all cases). S levels, in particular the morning peak S levels determined in blood plasma, after treatment significantly decreased in the MAS-1 group by 40.3 % ($n = 16$) and by 2.2 times ($n = 16$), in the MAS-2 group by 36.2 % ($n = 19$) and by 2.4 times ($n = 17$), ($p < 0.001$ in all cases). Average daily S levels determined in blood serum decreased by 10.4% ($p < 0.05$) in the MAS-1 group and by 10.5% ($p < 0.05$) in the MAS-2 group, compared with the data before taking additional treatment.

As can be seen from Fig. 1, the levels of MMP-2 and MMP-9 after treatment significantly decreased in both groups of patients. In MAS-1 group patients, the level of MMP-2 decreased by 22.1 % ($p < 0.01$) and MMP-9 by 12.4 % ($p < 0.05$), compared to initial data; in patients in the MAS-2 group: by 21.5 % ($p < 0.01$), and 8.9 % ($p < 0.05$), respectively.

Our study demonstrates the importance of diagnosis and combined treatment of patients with combined pathology of MAS and COPD. Patients with COPD have an increased risk of developing MAS due to chronic inflammation, hypoxia and activation of mast cells. In turn, atherosclerosis complicates the course of COPD, contributing to impaired oxygen delivery to tissues.

Our studies have shown that patients with MAS with an injury of the cerebral, coronary, femoral arterial territories in combination with COPD represent a special clinical form. Simultaneous damage of the CVS and respiratory organs leads to a breakdown of compensatory and protective mechanisms aimed at eliminating hypoxia and ischaemia. The data we obtained show reduced FV indicators in all studied territories and excessively high levels of S, H, MMP-2 and MMP-9, compared with CG.

First of all, this is manifested by an increase in the levels of S and H in the peripheral blood,

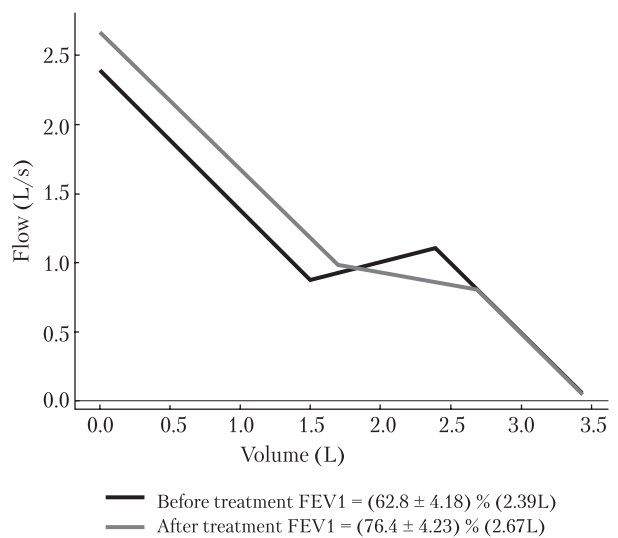


Fig. 2. Spirometry curve in patients in the MAS-2 group before and after treatment

S increases 5–7 times, compared with reference values in the morning hours with a stable two-times increase during the day — a condition that is considered as serotonin syndrome. Serotonin plays a key role in the regulation of vascular tone, platelet aggregation and blood circulation. In patients with MAS, an increase in serotonin levels is observed, which contributes to vasoconstriction, thrombus formation and progression of ischemic lesions [2, 3, 14]. In COPD, serotonin can affect the strengthening of inflammatory processes and contribute to the development of pulmonary hypertension through stimulation of vascular smooth muscle cells [6, 13].

Morning peak S increases were comparable with pathologically high levels of H, which in some cases reached levels of histamine intoxication. In patients with MAS, the level of H was significantly higher, which correlates with the formation of atherosclerotic plaques, ischaemic processes in the myocardium and impaired vascular permeability [11, 24]. COPD is also accompanied by increased levels of histamine, which is associated with inflammatory activity in the bronchi, vasodilation and the involvement of immune cells. In patients with COPD, histamine activates bronchial smooth muscle cells through H1 receptors, causing bronchospasm, and also contributes to chronic inflammation in the airways [4, 19, 24].

Our studies have shown that increased levels of S and H were combined with high increases in MMP-2 and MMP-9, for which S and H were direct and key activators of MMP, which in turn increases the risk of destabilisation of atherosclerotic plaques [1, 18]. In this case, we are inclined to consider the described condition of patients with MAS and COPD as a high risk of cardiovascular events.

Therefore, it was important for us to influence the pathophysiological links of MAS, taking into account comorbid pathology, in this case COPD. Secondary prevention of cardiovascular events in patients with MAS, presented in the Guidelines [10, 15], including dual antiplatelet therapy, statins, antihypertensive drugs. Basic therapy is necessary, but not sufficiently effective in patients with combined pathology of MAS and COPD, which is manifested by the lack of effect on high levels of S and H in peripheral blood.

We were the first to use a combination of Cil, Am additionally to basic therapy. Our studies have shown that the use of Cil allows to eliminate morning stiffness and avoid the development of serotonin syndrome, in our opinion, one of the main factors in the development of repeated cardiovascular events. In addition, the use of Cil is recommended (class 1A) to increase walking distance in patients with peripheral atherosclerosis [10]. The use of a combination of Cil and GABA, according to our data, reduces and stabilises S levels in both groups of patients.

But this combination does not affect high levels of H, in connection with which, we used histidine decarboxylase blockers — Catechin. It is known that different levels of S and H can differently affect changes in metabolism, haemodynamics, organ function, in connection with which, we focused our attention on ways to reduce pathologically high levels of H by using 1 of the histidine decarboxylase blockers, the main enzyme in the conversion of histidine to histamine. It is important that H is formed from the essential amino acid histidine, and the process of converting histidine to histamine occurs

due to the intestinal microbiota and products rich in histidine. In connection with which, in our study, we used a dual method — a diet without a high content of histidine and a drug - catechin. As a result of the treatment, the level of H decreased ($p < 0.05$ in all cases) by 13.6 % in the MAS-1 group and by 14.1 % in the MAS-2 group. These changes led to a decrease in COPD symptoms in patients in the MAS-2 group, in the form of a decrease in the frequency of morning cough attacks, a decrease in shortness of breath and an increase in FEV1 according to spirometry by 11.8 %, compared with baseline data.

Our study has shown that the use of Cil allows you to eliminate morning increases and avoid the development of serotonin syndrome, one of the main factors in the development of repeated cardiovascular events (ischemic stroke, MI), as well as improve blood supply in all affected vascular territories and reduce the levels of MMP-2 and MMP-9 in peripheral blood. The use of a combination of Cil and GABA, according to our data, reduces and stabilises S levels in both groups of patients. The addition of catechins, one of the most active blockers of histidine decarboxylase, to Cil and GABA led to a decrease in the level of H in peripheral blood. Clinically, this was manifested by improved respiratory function and increased pain-free walking distance.

Conclusions

We believe that determining and correcting the state of neurotransmitter supply in patients with MAS and COPD is an important component of increasing the effectiveness of therapy and improving secondary prevention of serious cardiovascular events.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

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

Participation of authors: research concept and design — [V.G. Lyzogub], V.I. Petrenko, T.M. Motsak; collection of material, material processing — [V.G. Lyzogub], T.M. Motsak, D.S. Novyk; statistical processing of data — D.S. Novyk; writing the text — [V.G. Lyzogub], T.M. Motsak, O.G. Kupchynska; editing, conclusions — [V.G. Lyzogub], O.G. Kupchynska.

References

1. Лизогуб ВГ, Моцак ТМ, Савчук ОМ та ін. Predictors of atherosclerotic plaque destabilization and the possibility of their correction. *Medical Science of Ukraine*. 2023;19(4):55-62. doi: 10.32345/2664-4738.4.2023.07.
2. Лизогуб ВГ, Савчук ОМ, Купчинська ОГ, Моцак ТМ. Disorders of neuromediator pool (serotonine, histamine, beta-endorphin, dopamine) in patients with multifocal atherosclerosis. Effects of cilostazol. *Світ Медицини та Біології (World of Medicine and Biology)*. 2021;2(76):74-78. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-74-78.
3. Моцак Т, Лизогуб В, Купчинська О, Бугайцев О. Рівень серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз та його динаміка під впливом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020;2(116):44-57. doi: 10.32345/USMJ.2(116).2020.44-57.
4. Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, et al. Histamine Induces Vascular Hyperpermeability by Increasing Blood Flow and Endothelial Barrier Disruption In Vivo. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132367. doi: 10.1371/journal.pone.0132367.
5. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Mar 31;136(6):405–423. doi: 10.1042/CS20210835.
6. Eddahibi S, Adnot S. Sérotonine et hypertension artérielle pulmonaire. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2006;23:45-51.
7. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int*. 2022 Mar;72(3):151-160. doi: 10.1111/pin.13202.
8. Galani J, Mulder H, Rockhold FW, et al. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Morbidity and Mortality in Patients with Peripheral Artery Disease: Insights from the EUCLID Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Mar 29;16:841-851. doi: 10.2147/COPD.S292978.
9. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy*. 1997;52(Suppl 34):67-78. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb04813.x.

10. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESSE Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025 Apr 8;151(14):e918. doi: 10.1161/CIR.0000000000001329.
11. Janicki JS, Brower GL, Levick SP. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol*. 2015;1220:121-139.
12. Kovanen PT, Bot I. Mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease — Activators and actions. *Eur J Pharmacol*. 2017 Dec 5;816:37-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.013.
13. Lau WK, Chan-Yeung MM, Yip BH, et al. The role of circulating serotonin in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(2):e31617. doi: 10.1371/journal.pone.0031617.
14. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr;592(7855):524-533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
15. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179.
16. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524.
17. Murray DB, Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Effects of nonselective endothelin-1 receptor antagonism on cardiac mast cell-mediated ventricular remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Mar;294(3):H1251-7. doi: 10.1152/ajpheart.00622.2007.
18. Olejarsz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. doi: 10.3390/ijms21113946.
19. Saheera S, Potnuri AG, Guha A, et al. Histamine 2 receptors in cardiovascular biology: A friend for the heart. *Drug Discov Today*. 2022 Jan;27(1):234-245. doi: 10.1016/j.drudis.2021.08.008.
20. Taube C, Einhaus M, Welker L, et al. Isolated bronchi of patients with COPD show decreased histamine responsiveness compared to smokers with normal lung function. *COPD*. 2006 Mar;3(1):25-31. doi: 10.1080/15412550500493360.
21. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol*. 2018 Aug 13;9:1873. doi: 10.3389/fimmu.2018.01873.
22. Varricchi G, de Paulis A, Marone G, Galli SJ. Future Needs in Mast Cell Biology. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 6;20(18):4397. doi: 10.3390/ijms20184397.
23. Wise RA, Anderson JA, Amarenco P, et al. Adjudication of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: SUMMIT trial. *Clin Trials*. 2020 Aug;17(4):430-436. doi: 10.1177/1740774520920897.
24. Yamauchi K, Ogasawara M. The Role of Histamine in the Pathophysiology of Asthma and the Clinical Efficacy of Antihistamines in Asthma Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1733. doi: 10.3390/ijms20071733.

В.Г. Лизогуб¹, В.І. Петренко¹, Т.М. Моцак¹, О.Г. Купчинська^{1,2}, Д.С. Новик¹

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

²ДУ «Національний науковий центр імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

Нова концепція вторинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на мультифокальний атеросклероз, ускладнений хронічним обструктивним захворюванням легень

Вторинна профілактика серцево-судинних подій, особливо в пацієнтів із поєднаною патологією мультифокального атеросклерозу (МАС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є актуальною медичною проблемою. Ішемія життєво важливих органів спричиняє патологічно високий викид нейромедіаторів, тому пошук нових стратегічних підходів, які будуть здатні стабілізувати цей стан, є надзвичайно актуальною.

Мета роботи — оптимізувати рівні серотоніну, гістаміну та металоматриксних протеаз (ММП) у пацієнтів із МАС та ХОЗЛ.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 68 пацієнтів чоловічої статі (середній вік — $(67,5 \pm 3,8)$ року) з ураженням церебрального, коронарного та феморального судинних басейнів і виявами синдрому переміжної кульгавості. Пацієнтів розподілили на дві групи. У групі МАС-1 ($n = 32$) пацієнти мали лише МАС, у групі МАС-2 ($n = 36$) — також ХОЗЛ (GOLD 2). Контрольна група утворена із 18 практично здорових чоловіків (середній вік — $(65,6 \pm 4,2)$ року). Визначали кісточно-плечовий індекс, рівень серотоніну, гістаміну, ММП-2 і ММП-9 у крові, дистанцію безбольової ходьби, проводили доплерографію судин ший та артерій нижніх кінцівок, спірографію. Пацієнтам обох груп на тлі базового лікування призначали цілостазол (50 мг двічі на добу), γ -аміномасляну кислоту — «Аміналон» (250 мг двічі на добу), катехін — «Green T-Max» (1 капсула на день). Курс лікування — 16 тиж.

Результати та обговорення. Первинне обстеження пацієнтів обох груп виявило статистично значущо ($p < 0,01$) вищі рівні нейромедіаторів серотоніну, гістаміну, ММП-2 і ММП-9 порівняно з контрольною групою, ранкові піки вмісту серотоніну в плазмі крові більші в 5–7 разів. Показники об'ємного кровотоку були статистично значущо ($p < 0,01$) нижчими порівняно з контрольною групою. Завдяки лікуванню вдалось усунути ранковий 5–7-разовий підйом рівня серотоніну, уникнути розвитку серотонінового синдрому, поліпшити кровопостачання в усіх уражених судинних басейнах. Статистично значущо ($p < 0,05$) збільшився об'ємний кровотік і зменшився рівень ММП-2 ($p < 0,001$) та ММП-9 ($p < 0,01$) у периферичній крові. Комбінація цілостазолу, γ -аміномасляної кислоти й катехіну статистично значущо ($p < 0,05$) знижувала та стабілізувала концентрацію серотоніну та гістаміну в крові в обох групах пацієнтів. Про це свідчило поліпшення функції зовнішнього дихання та збільшення дистанції безбольової ходьби.

Висновки. В основу роботи було покладено новий напрям вторинної профілактики серйозних серцево-судинних подій, що ґрунтується на корекції порушень нейромедіаторної регуляції (серотонін і гістамін). Надвисокий рівень серотоніну та гістаміну був скоригований застосуванням комбінації цилостазолу, γ -аміномасляної кислоти й катехіну, що дало змогу стабілізувати та поліпшити клінічний стан хворих на МАС і ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мультифокальний атеросклероз, серотонін, гістамін, металопротеази.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 23.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 05.03.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- [Lyzogub VG], Petrenko VI, Motsak TM, Kupchynska OG, Novyk DS. New Concept of Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Multifocal Atherosclerosis Complicated by Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:17-24. doi: 10.30978/TB2025-2-17.
- [Lyzogub VG], Petrenko VI, Motsak TM, Kupchynska OG, Novyk DS. New Concept of Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Multifocal Atherosclerosis Complicated by Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:17-24. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-17>.



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош, С.Г. Котюжинська
Одеський національний медичний університет

Особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ залежно від рівня імуносупресії

Мета роботи — вивчити особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) і вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) залежно від рівня імуносупресії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 104 пацієнти віком від 20 до 55 років (середній вік — $(37,2 \pm 7,8)$ року). Усі пацієнти були ВІЛ-позитивними з лабораторно підтвердженим МЛС-ТБ. Залежно від рівня $CD4^+$ -лімфоцитів пацієнтів розподілили на дві групи: лікарська група 1 (ЛГ-1) — 52 хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл; лікарська група 2 (ЛГ-2) — 52 хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл.

Результати та обговорення. Симптоми інтоксикації у досліджуваних хворих траплялися частіше, ніж ознаки респіраторного походження. Лихоманку зареєстровано в 49 (94,2 %) хворих ЛГ-1 та 41 (78,8 %) пацієнта ЛГ-2, втрату маси тіла — у 40 (76,9 %) і 29 (55,8 %) хворих відповідно, виразну слабкість — у 100 % і 86,5 % хворих. Із респіраторних симптомів переважала задишка, яку реєстрували частіше у хворих ЛГ-1 (29 осіб — 55,8 %), ніж у пацієнтів ЛГ-2 (17 осіб — 32,7 %). Кашель мав місце у 29 (55,8 %) пацієнтів ЛГ-1 та 22 (42,3 %) хворих ЛГ-2. Біль у грудній клітці турбував відповідно 7 (13,5 %) та 5 (9,6 %) пацієнтів. Скарги з боку інших систем органів: втрата апетиту — у 86,5 % пацієнтів ЛГ-1 та 71,2 % хворих ЛГ-2, затруднення ковтання та дискомфорт при проходженні їжі крізь стравохід — відповідно в 38,5 та 26,9 % пацієнтів, діарея — у 63,5 і 36,5 %, здуття живота — у 25,0 та 17,3 %, біль у правому підребер'ї — у 67,3 і 46,2 %, набряки — у 57,7 та 28,8 %, безсоння — у 36,5 і 21,2 %.

Висновки. У хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ діагностовано багато форм супутньої патології (дихальну та серцеву недостатність, орофарингеальний кандидоз, хронічний гастрит, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити С, В та гепатити інтоксикаційного генезу, явища цирозу, гіпотиреозу, хронічну ниркову недостатність на тлі ниркової патології, захворювання статевих органів (простатит, дисплазія шийки матки), енцефалопатію з явищами полінейропатії, вірусно-бактеріальні увеїти, ураження шкіри й опорно-рухового апарату тощо). Це свідчить про наявність поліорганної патології, яка є виразнішою у хворих у стані глибокої імуносупресії (вміст $CD4^+$ -лімфоцитів ≤ 50 мкл/мл).

Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ, туберкульоз із множинною лікарською стійкістю.

Нині туберкульоз (ТБ) є одним із найбільш глобальних тягарів на систему охорони здоров'я [10]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2021 р. 10,6 млн осіб захворіли на ТБ і 1,6 млн померли від нього [17, 18]. До появи коронавірусної

інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), ТБ був основною причиною смерті від одного інфекційного агента [2, 5, 10, 11, 17, 18]. Україна входить до 27 країн світу, де зосереджено 85 % захворюваності на ТБ, а за поширеністю ТБ посідає 4-те місце. В Україні щодня

реєструють близько 100 нових випадків захворювання на ТБ [10–12, 16].

Однією з основних причин епідемічно напруженої ситуації з ТБ у світі та зокрема в Україні є поширення ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) [15, 16]. Загальна кількість таких випадків у 2023 р. становила 1955, із них 1326 нових випадків [10, 12–14]. Кількість випадків ТБ із розширеною резистентністю — 228, із них 136 уперше діагностованих [11, 16].

Також ТБ є головною опортуністичною хворобою на тлі інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [1, 4, 7, 9]. У хворих із глибоким імунодефіцитом часто реєструють не лише легеневі, а й позалегеневі локалізації ТБ, особливо на тлі значного порушення імунітету (кількість $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл) [2, 3, 8, 13–15]. Крім тяжкої імуносупресії та генералізованого ТБ, у цієї категорії пацієнтів має місце різноманітна супутня патологія, яка погіршує клінічний стан хворих та стає підґрунтям для розвитку побічних реакцій етіотропної терапії та формування поліорганної недостатності [6, 12, 14, 16]. Тому дослідження клінічного статусу хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ та супутньої патології є актуальним напрямом для розробки нових методик патогенетичного лікування, спрямованих на зменшення побічних реакцій антимікобактеріальної терапії та антиретровірусної терапії (АРВТ), поліпшення перебігу ко-інфекції МЛС-ТБ/ВІЛ і показників ефективності лікування.

Мета роботи — вивчити особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію туберкульозу із множинною лікарською стійкістю та вірус імунодефіциту людини залежно від рівня імуносупресії.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 104 пацієнти віком від 20 до 55 років (середній вік — $(37,2 \pm 7,8)$ року). Усі пацієнти були ВІЛ-позитивними з лабораторно підтвердженим МЛС-ТБ зі стійкістю мікобактерії до препаратів першого та другого ряду. Хворі були однорідні за анамнезом попереднього лікування, рівнем прихильності та профілем резистентності. Залежно від рівня $CD4^+$ -лімфоцитів пацієнтів розподілили на дві групи:

- лікарська група-1 (ЛГ-1) — 52 хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл;
- лікарська група-2 (ЛГ-2) — 52 хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл.

Дизайн дослідження: просте, відкрите, рандомізоване.

Критерії залучення:

- згода пацієнта на участь у дослідженні;

- уперше діагностований МЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- вік пацієнтів від 20 до 55 років;
- пацієнти з ко-інфекцією МЛС-ТБ/ВІЛ, які раніше не отримували антимікобактеріальних препаратів другого ряду й АРВТ.

Критерії виключення:

- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- повторні випадки МЛС-ТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- хворі, які раніше лікувалися препаратами другого ряду;
- хворі, які переривали лікування та були переведені на паліативне лікування в попередньому випадку;
- пацієнти, які перебувають у термінальній фазі МЛС-ТБ і ВІЛ-інфекції;
- наявність гострої ниркової або печінкової недостатності;
- психічні розлади.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, розраховували середні абсолютні та відносні величини, їхні похибки. Застосовували параметричні критерії відмінностей: M — середня арифметична, m — похибка середньої арифметичної, свідчить про надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки; t — довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стьюдента—Фішера), p — показник рівня значущості.

Для порівняння груп використовували частоту вивчених критеріїв. Показники якості наведено у вигляді $Q \pm mq$ (Q — частота появи ознаки, mq — стандартне відхилення). Статистична значущість була достовірною при $p < 0,05$.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351). Усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Результати та обговорення

За даними проведеного дослідження, клінічний стан хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ із виразним імунодефіцитом при надходженні до стаціонарного відділення оцінено як укр. тяжкий у 11 пацієнтів ЛГ-1 (21,2 %) та 7 (13,5 %) пацієнтів ЛГ-2, як тяжкий — відповідно в 41 (78,8 %) і 35 (67,3 %). Стану середньої тяжкості в пацієнтів ЛГ-1 не зареєстровано, тоді як у ЛГ-2 у такому стані було 10 (19,2 %) хворих. Задовільного стану у хворих обох лікувальних груп не зареєстровано.

До початку прийому антимікобактеріальної терапії та АРВТ хворі обох груп пред'являли велику кількість скарг, що було пов'язано, з одно-

го боку, з тяжким імунodefіцитним станом, зумовленим інфекціями (ВІЛ, генералізованим ТБ із позалегеновими локалізаціями, опортуністичними та грибковими процесами), з другого — наявністю супутньої соматичної патології, залежностей (алкогольної, наркотичної) і невдалих попередніх епізодів лікування.

Скарги інтоксикаційного характеру (лихоманка, втрата маси тіла, слабкість, пітливість) домінували над бронхолегеновими симптомами (кашель, задишка, біль у грудній клітці) (табл. 1).

Лихоманку з температурою тіла $> 38^{\circ}\text{C}$ зареєстрували в 49 (94,2 %) хворих ЛГ-1 та 41 (78,8 %) пацієнта ЛГ-2 ($p < 0,05$). Велика частка хворих із лихоманкою підтверджує те, що більшість пацієнтів мала активні запальні процеси, які супроводжувалися виразною інтоксикацією, прогресуванням МЛС-ТБ, ВІЛ та інших опортуністичних захворювань на тлі глибокої імуносупресії.

Втрата маси тіла в середньому на $(11,0 \pm 3,2)$ кг зафіксована в 40 (76,9 %) хворих ЛГ-1 та 29 (55,8 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$). У деяких хворих мала місце кахексія — відповідно у 17 (32,7 %) та 9 (17,3 %) ($p < 0,01$) (див. табл. 1). Значне зниження маси тіла супроводжувалося астенизацією у виразній формі.

Значна слабкість, як одна із ранніх скарг, була притаманна всім пацієнтам ЛГ-1 (100 %) та 86,5 % хворим ЛГ-2. Пітливість, особливо вночі, також зареєстрована у багатьох хворих (у 80,8 % ЛГ-1 та 63,5 % ЛГ-2, $p < 0,05$).

Серед респіраторних симптомів переважала задишка, яку зареєстрували в 29 (55,8 %) хворих ЛГ-1 та 17 (32,7 %) пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Кашель був здебільшого сухий і непродуктивний, із затрудненим виділенням мокротиння та турбував 29 (55,8 %) пацієнтів ЛГ-1 і 22 (42,3 %) хворих ЛГ-2 ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Біль у грудній клітці, пов'язаний із актом дихання, пояснювався ураженням листків плеври. Його зареєстровано в 7 (13,5 %) хворих ЛГ-1 та 5 (9,6 %) пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Пацієнти обох груп пред'являли велику кількість скарг з боку органів шлунково-кишкового тракту: найчастіше турбувала втрата апетиту — 86,5 % хворих ЛГ-1 і 71,2 % пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$), затруднення ковтання та дискомфорт при проходженні їжі крізь стравохід, що було найскладнішим виявом орофарингеального кандидозу, спричиненого тотальним грибковим ураженням слизової оболонки ротової порожнини, язика та стравоходу, — відповідно 38,5 і 26,9 % хворих. Крім того, у багатьох діагностували грибкове ураження слизової оболонки кишечника, що клінічно виявлялося діареєю у хворих обох груп (63,5 % у ЛГ-1 і 36,5 % у ЛГ-2) та здут-

тям живота (25,0 % у ЛГ-1 та 17,3 % у ЛГ-2) ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

У пацієнтів із ко-інфекцією МЛС-ТБ/ВІЛ у стані виразного імунodefіциту при обстеженні підтверджено наявність поліморбідної патології з ураженням багатьох органів та систем (табл. 2).

З боку дихальної системи найчастіше діагностували дихальну недостатність (ДН) 1-го ступеня (у 19 (36,5 %) хворих ЛГ-1 та 11 (21,2 %) пацієнтів ЛГ-2, $p < 0,05$), тоді як виразнішу за симптомами ДН 2-го ступеня — відповідно в 10 (19,2 %) та 6 (11,5 %) хворих ($p < 0,05$).

Хронічний бронхіт у фазі ремісії діагностовано в 16 (30,8 %) хворих ЛГ-1 та 15 (28,8 %) пацієнтів ЛГ-2, у стані загострення — у 13 (25 %) та 7 (13,5 %) осіб відповідно ($p < 0,05$), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) 1-го ступеня — у 17 (32,7 %) і 12 (23,1 %) ($p < 0,05$), ХОЗЛ 2-го ступеня — у 11 (21,2 %) та 5 (9,6 %) ($p < 0,01$) (див. табл. 2).

Виразна інтоксикація негативно впливала також на роботу серцево-судинної системи і згодом призводила до розвитку кардиту із серцевою недостатністю (СН). Різного ступеня (1, 2А та 2Б) СН діагностували в 38 (73,1 %) хворих ЛГ-1 та 23 (44,2 %) пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Виявлено певні порушення функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів у хворих обох груп, що було зумовлено наявністю в анамнезі вірусних гепатитів: гепатиту В (38,5 та 26,9 % хворих, $p < 0,05$) та С (63,5 і 36,5 % хворих, $p < 0,05$). Вірусну активність гепатитів не визначали в умовах протитуберкульозного стаціонару. У 50 % хворих ЛГ-1 та 32,7 % пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$) мав місце хронічний токсичний гепатит, спричинений впливом наркотичних речовин, зловживанням алкоголю, а також прийомом неефективних антимікобактеріальних препаратів у попередніх епізодах лікування до отримання результатів лікарської чутливості (див. табл. 2). У 13 (25 %) хворих ЛГ-1 та 7 (13,5 %) пацієнтів ЛГ-2 гепатити призвели до формування цирозу печінки, у 17,3 та 7,7 % ($p < 0,01$) відповідно — до асцити (див. табл. 2).

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) розвинулася в пацієнтів обох груп на тлі генералізованої ко-інфекції, супроводжувалася гіперкреатинінемією, гіперурикемією та сповільненням швидкості клубочкової фільтрації. ХНН 1 ступеня зареєстровано в 63,5 % хворих ЛГ-1 та 38,5 % пацієнтів ЛГ-2 ($p < 0,05$), ХНН 2 ступеня — у 17,3 та 13,5 % відповідно ($p < 0,05$), що супроводжувалося більшим зростанням показників сечовини та креатиніну (див. табл. 2).

З боку нервової системи визначалися супутні захворювання, які були переважно

Таблиця 1. Клінічні ознаки в пацієнтів із ко-інфекцією МЛС-ТБ/ВІЛ

Клінічні ознаки	ЛГ-1 (n = 52)										ЛГ-2 (n = 52)									
	ЛГ-1.1 (n = 26)					ЛГ-1.2 (n = 26)					ЛГ-2.1 (n = 26)					ЛГ-2.2 (n = 26)				
	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Q ± mq %	Абс.	Q ± mq %		
Скарги інтоксикаційного генезу	Лихоманка	24	92,3 ± 5,3*	25	96,2 ± 3,8	49	94,2 ± 3,2	20	76,9 ± 8,4*	21	80,8 ± 7,9	41	78,8 ± 5,7*							
	Втрата маси тіла	19	73,1 ± 8,9*	21	80,8 ± 7,9	40	76,9 ± 5,8	14	53,8 ± 10,0*	15	57,7 ± 9,9	29	55,8 ± 6,9*							
	Кахексія	8	30,8 ± 9,2*	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2**							
	Пітливість	20	76,9 ± 8,4*	22	84,6 ± 7,2	42	80,8 ± 5,5	16	61,5 ± 9,7*	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7*							
	Слабікість	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	52	100,0 ± 0,0	22	84,6 ± 7,2*	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7*							
Респіраторні ознаки	Задихка	14	53,8 ± 10,0*	15	57,7 ± 9,9	29	55,8 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2*	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5*							
	Кашель	13	50,0 ± 10,0*	16	61,5 ± 9,7	29	55,8 ± 6,9	10	38,5 ± 9,7*	12	46,2 ± 10,0	22	42,3 ± 6,9*							
	Біль у грудях	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4*	7	13,5 ± 4,7	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3*	5	9,6 ± 4,1*							
Загальносоматичні ознаки	Втрата апетиту	22	84,6 ± 7,2*	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7	18	69,2 ± 9,2*	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3*							
	Біль в епігастрії	17	65,4 ± 9,5	15	57,7 ± 9,9*	32	61,5 ± 6,7	14	53,8 ± 10,0*	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9							
	Затруднене ковтання	9	34,6 ± 9,5*	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4*	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1*							
	Діарея	16	61,5 ± 9,7*	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5*	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7*							
	Здуття живота	7	26,9 ± 8,9	6	23,1 ± 8,4*	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2*							
	Жовтяниця	3	11,5 ± 6,4*	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7*							
	Біль у підребер'ї	17	65,4 ± 9,5*	18	69,2 ± 9,2	35	67,3 ± 6,5	11	42,3 ± 9,9*	13	50,0 ± 10,0	24	46,2 ± 6,9*							
	Головний біль	8	30,8 ± 9,2	7	26,9 ± 8,9*	15	28,8 ± 6,3	5	19,2 ± 7,9	4	15,4 ± 7,2*	9	17,3 ± 5,2*							
	Дратівливість	11	42,3 ± 9,9*	14	53,8 ± 10,0	25	48,1 ± 6,9	7	26,9 ± 8,9*	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3*							
	Ейфорія	18	69,2 ± 9,2*	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3	10	38,5 ± 9,7*	12	46,2 ± 10,0	22	42,3 ± 6,9*							
	Безсоння	10	38,5 ± 9,7	9	34,6 ± 9,5*	19	36,5 ± 6,7	5	19,2 ± 7,9*	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7*							
	Судоми	1	3,8 ± 3,8*	2	7,7 ± 5,3	3	5,8 ± 3,2	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0							
	Зниження гостроти зору	12	46,2 ± 10,0	11	42,3 ± 9,9*	23	44,2 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2*	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5*							
Набряки нижніх кінцівок	14	53,8 ± 10,0*	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9	7	26,9 ± 8,9*	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3**								
Дизурія	13	50,0 ± 10,0*	14	53,8 ± 10,0	27	51,9 ± 6,9	6	23,1 ± 8,4*	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0*								
Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	22	84,6 ± 7,2*	24	92,3 ± 5,3	46	88,5 ± 4,4	18	69,2 ± 9,2*	20	76,9 ± 8,4	38	73,1 ± 6,1*							
	Висипання на шкірі	10	38,5 ± 9,7*	11	42,3 ± 9,9	21	40,4 ± 6,8	5	19,2 ± 7,9*	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7**							
	Біль у спині	7	26,9 ± 8,9*	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2*							
	Біль у суглобах	18	69,2 ± 9,2	17	65,4 ± 9,5*	35	67,3 ± 6,5	11	42,3 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7*	21	40,4 ± 6,8*							

Примітка. ЛГ-1.1 — контрольна підгрупа хворих з рівнем CD4-лімфоцитів < 50 кл/мл, які отримували стандартне лікування АМБП 2-го ряду з поступовим приєднанням АРВТ; ЛГ-1.2 — основна підгрупа хворих з рівнем CD4-лімфоцитів < 50 кл/мл, які додатково отримували внутрішньовенний ІгВ у комплексі стандартної АМБТ та АРВТ; ЛГ-2.1 — контрольна підгрупа хворих, які мали рівень CD4-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мл та отримували стандартне лікування АМБП 2-го ряду з поступовим приєднанням АРВТ; ЛГ-2.2 — основна підгрупа хворих, які мали рівень CD4-лімфоцитів від 200 до 50 кл/мл та додатково отримували внутрішньовенний ІгВ у комплексі стандартної АМБТ та АРВТ. Різниця статистично значуща: * між ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05); ** між ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,01); * між ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 і між ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 (p < 0,05).

Таблиця 2. Супутня патологія в пацієнтів із ко-інфекцією МЛС-ТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії

Клінічний діагноз	ЛГ-1 (n = 52)						ЛГ-2 (n = 52)											
	ЛГ-1.1 (n = 26)			ЛГ-1.2 (n = 26)			Разом			ЛГ-2.1 (n=26)			ЛГ-2.2 (n = 26)			Разом		
	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%
Дихальна система	Хронічний бронхіт, стадія загострення/ремісії	6/7	23,1 ± 8,4 [#] 26,9 ± 8,9 [#]	7/9	26,9 ± 8,9/ 34,6 ± 9,5	13/16	25,0 ± 6,0/ 30,8 ± 6,4	3/7	11,5 ± 6,4 [#] 26,9 ± 8,9 [#]	4/8	15,4 ± 7,2 30,8 ± 9,2	7/15	13,5 ± 4,7 [#] 28,8 ± 6,3 [*]					
	Дихальна недостатність 1 ступеня/2 ступеня	9/5	34,6 ± 9,5 [#] 19,2 ± 7,9	10/5	38,5 ± 9,7/ 19,2 ± 7,9	19/10	36,5 ± 6,7/ 19,2 ± 5,5	5/3	19,2 ± 7,9 [#] 11,5 ± 6,4	6/3	23,1 ± 8,4/ 11,5 ± 6,4	11/6	21,2 ± 5,7 [#] 11,5 ± 4,4 [*]					
	ХОЗЛ 1 ступеня/2 ступеня	8/5	30,8 ± 9,2 [#] 19,2 ± 7,9 [#]	9/6	34,6 ± 9,5/ 23,1 ± 8,4	17/11	32,7 ± 6,5/ 21,2 ± 5,7	6/2	23,1 ± 8,4/ 7,7 ± 5,3 [#]	6/3	23,1 ± 8,4/ 11,5 ± 6,4	12/5	23,1 ± 5,8 [#] 9,6 ± 4,1 ^{**}					
	Пнеумоцистна пневмонія	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0					
Серцево-судинна система	Перикардит	4	15,4 ± 7,2 [*]	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7 ^{**}					
	СН 1 ступеня	13	50,0 ± 10,0 [*]	14	53,8 ± 10,0	27	51,9 ± 6,9	9	34,6 ± 9,5 [#]	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7 [*]					
	СН 2А/2Б	3/2	11,5 ± 6,4 [#] 7,7 ± 5,3	4/2	15,4 ± 7,2/ 7,7 ± 5,3	7/4	13,5 ± 4,7/ 7,7 ± 3,7	2/0	7,7 ± 5,3/ 0,0 ± 0,0	2/0	7,7 ± 5,3/ 0,0 ± 0,0	4/0	7,7 ± 3,7 [*] 0,0 ± 0,0					
	Гіпертонічна хвороба	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4 [#]	7	13,5 ± 4,7	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3 [*]	5	9,6 ± 4,1 [*]					
Шлунково-кишковий тракт	Орофарингеальний кандидоз	22	84,6 ± 7,2 [*]	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7	18	69,2 ± 9,2 [*]	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3 [*]					
	Хронічний гастрит	17	65,4 ± 9,5	15	57,7 ± 9,9 [*]	32	61,5 ± 6,7	14	53,8 ± 10,0 [#]	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9 [*]					
	Виразкова хвороба дванадцяти-палої кишки, стадія ремісії	8	30,8 ± 9,2	7	26,9 ± 8,9 [#]	15	28,8 ± 6,3	6	23,1 ± 8,4	5	19,2 ± 7,9 [*]	11	21,2 ± 5,7 [*]					
	Вірусний гепатит В	9	34,6 ± 9,5 [*]	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4 [#]	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1 [*]					
Гепатобілярна система	Вірусний гепатит С	16	61,5 ± 9,7 [#]	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5 [#]	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7 [*]					
	неуточненої активності	12	46,2 ± 10,0 [*]	14	53,8 ± 10,0	26	50,0 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2 [#]	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5 [*]					
	Хронічний гепатит	6	23,1 ± 8,4	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	3	11,5 ± 6,4 [#]	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7 ^{**}					
	Цироз печінки	4	15,4 ± 7,2 [*]	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7 ^{**}					
Сечовидільна система	Дискінезія жовчовивідних шляхів	19	73,1 ± 8,9 [#]	20	76,9 ± 8,4	39	75,0 ± 6,0	15	57,7 ± 9,9	14	53,8 ± 10,0	29	55,8 ± 6,9 [*]					
	Хронічний пієлонефрит	7/11	26,9 ± 8,9/ 42,3 ± 9,9 [#]	6/12	23,1 ± 8,4 [#] / 46,2 ± 10,0	13/23	25,0 ± 6,0/ 44,2 ± 6,4	4/8	15,4 ± 7,2 [#] / 30,8 ± 9,2 [#]	5/9	19,2 ± 7,9/ 34,6 ± 9,5	9/17	17,3 ± 5,2 [#] / 32,7 ± 6,5 [*]					
	Хронічна ниркова недостатність 1–2 ступеня	16/4	61,5 ± 9,7 [#] / 15,4 ± 7,2 [#]	17/5	65,4 ± 9,5/ 19,2 ± 7,9	33/9	63,5 ± 6,7/ 17,3 ± 5,2	10/3	38,5 ± 9,7/ 11,5 ± 6,4 [#]	10/4	38,5 ± 9,7/ 15,4 ± 7,2	20/7	38,5 ± 6,7 [#] / 13,5 ± 4,7 [*]					
	Простатит	12	46,2 ± 10,0 [*]	13	50,0 ± 10,0	25	48,1 ± 6,9	6	23,1 ± 8,4 [#]	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1 [*]					
Статева система	Епідидимоорхіт	6	23,1 ± 8,4 [#]	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4 [#]	7	13,5 ± 4,7 ^{**}					
	Дисплазія шийки матки	20	76,9 ± 8,4 [#]	22	84,6 ± 7,2	42	80,8 ± 5,5	13	50,0 ± 10,0 [*]	15	57,7 ± 9,9	28	53,8 ± 6,9 [*]					

Клінічний діагноз	ЛГ-1 (n = 52)				ЛГ-2 (n = 52)				Разом			
	ЛГ-1.1 (n = 26)		ЛГ-1.2 (n = 26)		ЛГ-2.1 (n = 26)		ЛГ-2.2 (n = 26)		Разом		Разом	
	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%	Абс.	Q ± mq%
Нервова система	2	7,7 ± 5,3*	3	11,5 ± 6,4	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7**
Токсоплазмоз головного мозку	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Енцефалопатія	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	52	100,0 ± 0,0	18	69,2 ± 9,2*	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3*
Полінейропатія	9	34,6 ± 9,5*	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4*	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0*
Орган зору	8	30,8 ± 9,2*	10	38,5 ± 9,7	18	34,6 ± 6,6	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2**
Ендокринна система	16	61,5 ± 9,7*	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2*	17	32,7 ± 6,5**
Шкірні захворювання	2	7,7 ± 5,3*	3	11,5 ± 6,4	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7**
Псоріаз	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3*	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7**
Себорея	6	23,1 ± 8,4*	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2*
Алергічний дерматит	5	19,2 ± 7,9*	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7	3	11,5 ± 6,4*	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7*
Герпес генералізований 1/2 тип	4	15,4 ± 7,2*	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7**
Опорно-рухова система	9	34,6 ± 9,5*	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7	7	26,9 ± 8,9	6	23,1 ± 8,4*	13	25,0 ± 6,0*

Примітка. Різниця статистично значуща: * між ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05); ** між ЛГ-1.1 та ЛГ-2 (p < 0,01); * між ЛГ-1.1 та ЛГ-2.1 і між ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 (p < 0,05).

ВІЛ-асоційованими та розвивалися внаслідок активності опортуністичних інфекцій. У 5 (9,6 %) хворих ЛГ-1 та 2 (3,8 %) пацієнтів ЛГ-2 діагностовано менінгіт криптококового, цитомегаловірусного та герпетичного генезу (p < 0,01). Токсоплазмоз головного мозку зареєстровано лише в 2 (3,8 %) пацієнтів ЛГ-1, ВІЛ-асоційовану енцефалопатію — у 100 % хворих ЛГ-1 та 71,2 % пацієнтів ЛГ-2 (p < 0,05), що підтверджує прямий зв'язок між станами нервової та імунної систем, остання перебувала в супресивному стані та була неспроможна стримувати активність вірусів-опортуністів, тропних до нервової тканини.

Унаслідок дії вірусів та інших інфекційних агентів страждає не лише нервова система, а й орган зору, що було зареєстровано у 18 (34,6 %) пацієнтів ЛГ-1 та 9 (17,3 %) хворих ЛГ-2 (p < 0,01). Ураження супроводжувалося застійними явищами диска зорового нерва, набряком рогівки та формуванням на ній преципітатів, запальних вузлів на райдужці, помутнінням склистого тіла, розвитком хоріоретинальних вогнищ на очному дні, що зрештою призводило до зниження гостроти або навіть втрати зору (див. табл. 2).

З боку ендокринної системи відзначено розвиток гіпотиреозу внаслідок виснаження організму (виразний інтоксикаційний синдром, втрата маси тіла, кахексія). Ідіопатичний гіпотиреоз в 1,9 рази частіше траплявся в пацієнтів із тяжкими виявами імуносупресії — у 33 (63,5 %) хворих ЛГ-1 та 17 (32,7 %) пацієнтів ЛГ-2 (p < 0,01) (див. табл. 2).

Висновки

Симптоми інтоксикації у досліджуваних хворих траплялися частіше, ніж ознаки респіраторного походження. Лихоманку зареєстровано в 49 (94,2 %) хворих ЛГ-1 та 41 (78,8 %) пацієнта ЛГ-2, втрату маси тіла — у 40 (76,9 %) і 29 (55,8 %) хворих відповідно, виразну слабкість — у 100 % і 86,5 % хворих. З респіраторних симптомів переважала задишка, яку реєстрували частіше у хворих ЛГ-1 (29 осіб — 55,8 %), ніж у пацієнтів ЛГ-2 (17 осіб — 32,7 %). Кашель мав місце у 29 (55,8 %) пацієнтів ЛГ-1 та 22 (42,3 %) хворих ЛГ-2. Біль у грудній клітці турбував відповідно 7 (13,5 %) та 5 (9,6 %) пацієнтів. Скарги з боку інших систем органів: втрата апетиту — у 86,5 % пацієнтів ЛГ-1 та 71,2 % хворих ЛГ-2, затруднення ковтання та дискомфорт при проходженні їжі крізь стравохід — відповідно в 38,5 та 26,9 % пацієнтів, діарея — у 63,5 і 36,5 %, здуття живота — у 25,0 та 17,3 %, біль у правому підребер'ї — у 67,3 і 46,2 %, набряки — у 57,7 та 28,8 %, безсоння — у 36,5 і 21,2 %.

У хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ діагностовано багато форм супутньої патології (дихальну та серцеву недостатність, орофарингеальний кандидоз, хронічний гастрит, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити С, В та гепатити інтоксикаційного генезу, явища цирозу, гіпотиреозу, хронічну ниркову недостатність на тлі ниркової патології,

захворювання статевих органів (простатит, дисплазія шийки матки), енцефалопатію з явищами полінейропатії, вірусно-бактеріальні увеїти, ураження шкіри й опорно-рухового апарату тощо). Це свідчить про наявність поліорганної патології, яка є виразнішою у хворих у стані глибокої імуносупресії (вміст CD4⁺-лімфоцитів ≤ 50 мкл/мл).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; збір матеріалу — А.В. Капрош; опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош, С.Г. Котюжинська; редагування тексту — Н.А. Мацегора, С.Г. Котюжинська.

Список літератури

- Сахелашвілі МІ, Костик ОП, Сахелашвілі-Біль ОІ та ін. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:6-12. doi: 10.30978/TB2022-4-6.
- Тодоріко ЛІ, Маргінану ІІ, Сем'янів І та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:13-21. doi: 10.30978/TB-2022-4-13.
- Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ, Шевченко ОС. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:10-17. doi: 10.30978/TB2020-1-10.
- Федоренко ОЄ, Степаненко ВІ, Іванов СВ, Коляденко КВ, Литинська ТО. ВІЛ/СНІД та його маркерні хвороби-вияви. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:84-92. doi: 10.30978/TB2024-2-1.
- Фещенко Ю, Литвиненко Н, Погребна М та ін. Порівняння перших результатів дослідження ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз (тези конференції). Infusion & Chemotherapy. 2021;2:1:31. https://www.researchgate.net/publication/353621570_Porivnanna_persih_rezultativ_doslidzenna_efektivnosti_riznih_skorocenih_standartnih_abo_modifikovanih_rezimiv_likuvanna_hvorih_na_likarsko-stijkiy_tuberkuloz.
- Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варницька ГО. Вартість — ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;2:11-8.
- Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. doi: 10.30978/TB2020-3-48.
- Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Процик ЛМ, Погребна МВ та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:21-8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2017_4_5.
- Фещенко ЮІ. Сучасні тенденції вивчення проблем туберкульозу. Укр пульмонолог журн. 2019;1:8-24. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19-1/8.pdf>.
- Центр громадського здоров'я МОЗ України. Аналітично-статистичні матеріали з туберкульозу <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
- Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з ВІЛ/СНІДу. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.04.2023. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
- Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з туберкульозу. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>.
- Шальмін ОС, Ясінський РМ, Растворов ОА та співавт. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;4:58-63. http://tubvil.vitapol.com.ua/svzhij_nomer.php?nid=19.
- Matsegora N, Kaprosh A, Vasylyeva T, Antonenko P, Antonenko K. The effect of immunoglobulin G on the humoral immunity in patients with tuberculosis/HIV co-infection. AIDS Research and Human Retroviruses. 2024;40(4):11-22. doi: 10.1089/aid.2023.0074.
- Matsegora NA, Kaprosh AV. The restorative effect of immunoglobulin G on indicators of cellular immunity in patients with co infection drug resistant tuberculosis / HIV with a CD4 lymphocyte count from 200 to 50 cells/ μ L. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:16-22. doi: 10.30978/TB2023-1-16.
- Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium tuberculosis resistance — stages of drug resistance formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
- WHO. Global tuberculosis report 2022. 27 October 2022. <https://www.who.int/sites/g/files/tmzbd1486/files/documents/2023-03/Global-TB-Report-2022.pdf>.
- WHO. HIV and AIDs. 19.04.2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh, S.G. Kotiuzhynska
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Features of the Clinical Status and Comorbid Conditions in MDR-TB/HIV Patients Depending on the Level of Immunosuppression

Objective – to study the features of the clinical status and accompanying pathology in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)/HIV co-infection depending on the level of immunosuppression.

Materials and methods. A total of 104 patients aged 20 to 55 years participated in the study, the average age was (37.2 ± 7.8) years. All patients were HIV-positive with a laboratory-confirmed case of MDR-TB. All patients were divided into 2 groups, depending on the CD4⁺ lymphocyte count, as follows: 1st group (TG-1) – 52 patients with MDR-TB/HIV and a CD4⁺ lymphocyte count of < 50 cells/ μ l; 2nd group (TG-2) – 52 patients with MDR-TB/HIV and a CD4⁺ lymphocyte count ranging from 50 to 200 cells/ μ l.

Results and discussion. Symptoms of intoxication in the studied patients occurred more often than signs of respiratory origin. Thus, fever was registered in 94.2 % of patients of the 1st group (49 cases), and in 78.8 % (41 patients) of the 2nd group, weight loss in 40 patients (76.9 %) of TG-1 and 29 patients (55.8 %) TG-2. Pronounced weakness was present in 100 % of cases in the 1st treatment group, and in the 2nd group – only in 86.5 % of patients. Shortness of breath prevailed among respiratory symptoms, which was registered more often in TG-1 patients (29 people – 55.8 %) than in TG-2 patients (17 people – 32.7 %). Cough was registered in 29 TG-1 (55.8 %) and 22 (42.3 %) TG 2 patients. Chest pain bothered 7 (13.5 %) and 5 (9.6 %) patients with TG-1 and TG-2.

Numerous complaints from other organ systems were presented as follows: loss of appetite in 86.5 % of TG-1 (45 cases) and 71.2 % of TG-2 (37 patients), difficulty swallowing and discomfort when food passes through the esophagus in 38.5 % of patients with TG -1 and 26.9 % of TG -2, diarrhea in 63.5 % of TG-1 and 36.5 % of TG-2, bloating – 25 % of TG-1 and 17.3 % of TG-2; pain in the right hypochondrium in 67.3 % of TG-1 and 46.2 % of TG-2; edema 57.7 % TG-1 and 28.8 % TG-2; insomnia – 36.5 and 21.2 % of the 1st and 2nd groups, respectively.

Conclusions. Patients with MDR-TB/HIV are diagnosed with many forms of concomitant pathology in the form of: respiratory and heart failure, oropharyngeal candidiasis, chronic gastritis, duodenal ulcer disease, viral hepatitis C, B and hepatitis of intoxication genesis, phenomena of cirrhosis, hypothyroidism, chronic renal failure on against the background of kidney pathology, diseases of the genital organs (prostatitis, cervical dysplasia), encephalopathy with polyneuropathy phenomena, viral-bacterial uveitis, lesions of the skin and musculoskeletal system, etc. All this indicates the presence of multiorgan pathology, which is more pronounced in patients in a state of deep immunosuppression, with a CD4⁺ lymphocyte count of ≤ 50 cells/ μ l.

Keywords: tuberculosis, HIV, multidrug-resistant tuberculosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Капрош Антоніна Вікторівна, к. мед. н., доц. кафедри професійної патології і функціональної діагностики та фтизіопульмонології
<https://orcid.org/0000-0001-9423-5289>
65003, Одеса, вул. Князівська, 1
E-mail: dr.kaprosh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 13.11.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Матсегора НА, Капрош АВ, Котюжинська СГ. Особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ залежно від рівня імуносупресії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:25-32. doi: 10.30978/TB2025-2-25.
- Matsegora NA, Kaprosh AV, Kotiuzhynska SG. [Features of the Clinical Status and Comorbid Conditions in MDR-TB/HIV Patients Depending on the Level of Immunosuppression]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:25-32.<http://doi.org/10.30978/TB2025-2-25>. Ukrainian.



У.І. Шевчук-Будз

Івано-Франківський національний медичний університет

Характеристика клініко-лабораторних та інструментальних особливостей поєднання хронічного обструктивного захворювання легень GOLD 3, група Е, у фазі ремісії, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та вторинних бронхоектазів

Мета роботи — вивчити характер і виразність клініко-лабораторних та інструментальних змін, а також зміни якості життя пацієнтів залежно від типу запальної реакції та наявності вторинних бронхоектазій при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 130 пацієнтів у фазі ремісії ХОЗЛ GOLD 3, група Е, із використанням клінічних, лабораторних, інструментальних методів. На підставі отриманих даних визначили особливості перебігу поєднаної патології. Пацієнтів розподілили на групи та підгрупи залежно від верифікованих діагнозів і типу запальної реакції: 1-ша група — 68 хворих на ХОЗЛ (підгрупа 1а (n = 44) — із нейтрофільним типом запальної реакції, підгрупа 1б (n = 8) — із нейтрофільним типом запальної реакції та вторинними бронхоектазами (БЕ), підгрупа 1в (n = 16) — з еозинофільним типом запальної реакції), 2-га група (n = 62 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ (підгрупа 2а (n = 34) — із нейтрофільним типом запальної реакції, підгрупа 2б (n = 25) — із нейтрофільним типом запальної реакції та вторинними БЕ, підгрупа 2в (n = 3) — з еозинофільним типом запальної реакції). Контрольна група була створена з 15 практично здорових осіб.

Результати та обговорення. Установлено частіше виникнення ХОЗЛ у чоловіків порівняно з жінками (75 (57,7 %) і 55 (42,3 %) відповідно). Найчастішою суб'єктивною ознакою була задишка. Найбільший показник (72,0 %) зареєстровано в пацієнтів із ХОЗЛ (нейтрофільне запалення) у поєднанні з ГЕРХ і БЕ. У них також частіше мав місце вологий кашель (88,0 %). Виявлена різниця за частотою сухого кашлю між підгрупами 1а та 2а (22,7 і 58,8 % відповідно; $p = 0,002$). Характер запального процесу свідчив про статистично значуще збільшення частоти нейтрофільного запалення в групі пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ГЕРХ порівняно з групою ХОЗЛ (76,5 та 95,2 %; $p = 0,0027$). Кількість випадків вторинних БЕ в групі поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ була в 3,1 разу вищою порівняно з групою ХОЗЛ (25 і 8 відповідно). Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії демонстрували виразні порушення функції зовнішнього дихання порівняно з практично здоровими особами, що виявлялося значним зниженням показників зовнішнього дихання ($p < 0,001$). Відмінності за якістю життя між групами пацієнтів із ХОЗЛ, ХОЗЛ + ГЕРХ та ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ залежать від поліморбідності.

Висновки. Особливості клінічної симптоматики, змін функції зовнішнього дихання та якості життя в пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії залежали від наявності поєднаної патології та були прогностично тяжкими за наявності кількох нозологій.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, вторинні бронхоектази, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, спірометрія, якість життя, діагностика.

Сучасна світова тенденція до глобалізації всіх процесів веде людство шляхом утворення макросів життєвих потреб і загальної концепції стандартизованої зрозумілості. Не оминув цей процес і галузь медицини (загальноприйняті методології, уніфіковані клінічні протоколи, підходи до лікування та профілактики, спрямовані на поліпшення якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Наш пацієнт — це коморбідність, частіше — поліморбідність нозологій, які підтримують одна одну та разом живлять «полум'я» патологічного процесу, запобігаючи його згасанню. Слід пам'ятати, що ми лікуємо не захворювання, а людину. І щоб отримати добрий результат, необхідно застосовувати комплексний підхід до аналізу конкретного випадку. Хоча застосовують уніфіковані протоколи, але підхід до лікування має бути пацієнторієнтованим: з визначенням разом із хворим моделі лікування на підставі рекомендації команди лікарів у разі супутніх патологій [2, 12–14].

Епідемія захворювань респіраторної системи домінує у світі, оскільки вони посідають одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності та смертності населення. За рівнем летальності хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) поступається лише патології серцево-судинної системи (ішемічній хворобі серця) та інсульту [2, 3, 7, 16, 18]. Пацієнт із ХОЗЛ часто в протистоянні з хворобою стає на її бік. Велика кількість інформації в інтернеті, «досвід» та поради сусідів, друзів, знайомих нерідко є першоджерелом медичної допомоги, яку хворі застосовують при виникненні ранніх симптомів недуги [10].

Одночасне поєднання кількох нозологій (ХОЗЛ, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та вторинних бронхоектазів (БЕ)), які можуть бути як предикторами, так і наслідками один одного за рахунок ураження біорегуляторних механізмів, є значним викликом для лікаря в боротьбі за здоров'я пацієнта [6, 9, 15]. Причина порушення бронхіальної прохідності при коморбідності — ендобронхіт, інколи зі звуженням просвіту бронхів унаслідок інфільтрації слизової оболонки або рубцевого стенозу (набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекреція, обтурація бронхів мокротою), ремоделювання стінки бронхів, зниження еластичності легеневої тканини [19]. Співіснування ХОЗЛ і вторинних БЕ як причинно-наслідкових зв'язків описано низкою авторів [5, 15, 20, 23]. Гастроєзофагеальний рефлюкс, подразнюючи верхні дихальні шляхи, спричинює бронхіальну гіперреактивність та легеневу інфекцію (аспіраційна пневмонія), що може призвести до бронхоектазії [21, 24].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба може погіршувати симптоми бронхоектазії. Дослідники з Кореї припустили, що лікування інгібіторами протонної помпи у пацієнтів з бронхоектазією та великим індексом маси тіла може поліпшити функцію легень [17].

Визначаючи та прогножуючи ступінь тяжкості перебігу поліморбідної патології ХОЗЛ, ГЕРХ і БЕ, слід використовувати комплексну методику, яка передбачає оцінку клініко-лабораторних характеристик, результатів інструментальних методів дослідження та ЯЖ пацієнтів [1, 8, 11, 22]. Якість життя пацієнта розглядають як комплексний показник його фізичного, психологічного, емоційного та соціального стану, що ґрунтується на особистому сприйнятті. Пріоритетними напрямками в співпраці лікаря та пацієнта є досягнення клініко-лабораторної ремісії, уповільнення прогресування хвороби, поліпшення самопочуття пацієнта та всіх аспектів його ЯЖ, що набуває особливої важливості за наявності коморбідної патології [4].

Мета роботи — вивчити характер і виразність клініко-лабораторних, інструментальних змін та змін якості життя в пацієнтів залежно від типу запальної реакції та наявності вторинних бронхоектазій при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради». Проведено обстеження 130 пацієнтів у фазі ремісії ХОЗЛ GOLD 3, група Е. Пацієнтів розподілили на групи та підгрупи залежно від верифікованих діагнозів і типу запальної реакції: 1-ша група — 68 хворих на ХОЗЛ (підгрупа 1а (n = 44) — із нейтрофільним типом запальної реакції, підгрупа 1б (n = 8) — із нейтрофільним типом запальної реакції та вторинними БЕ, підгрупа 1в (n = 16) — з еозинофільним типом запальної реакції), 2-га група (n = 62 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ (підгрупа 2а (n = 34) — із нейтрофільним типом запальної реакції, підгрупа 2б (n = 25) — із нейтрофільним типом запальної реакції та вторинними БЕ, підгрупа 2в (n = 3) — з еозинофільним типом запальної реакції), контрольна група — 15 практично здорових осіб (ПЗО).

Пацієнти отримували базову терапію ХОЗЛ: тіотропію бромід — 18 мкг 1 інгаляція на добу, фіксовану комбінацію будесонід/форматерол — 320/9 мкг 1 інгаляція двічі на добу. Вторинні бронхоектази верифіковано при попередніх госпіталізаціях з приводу загострення ХОЗЛ за

Таблиця 1. Загальна характеристика груп пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

Показник	ХОЗЛ			ХОЗЛ + ГЕРХ		
Кількість пацієнтів	68			62		
Чоловіки	41			34		
Жінки	27			28		
Вік, років	65,3 ± 3,9			67,3 ± 4,2		
Кількість загострень упродовж року	1а (n = 44)	1б (n = 8)	1в (n = 16)	2а (n = 34)	2б (n = 25)	2в (n = 3)
	2,2	2,5	1,7	2,7	3,4	2,0
	p _{1а-2а} > 0,05	p _{1а-1б} > 0,05	p _{1а-1в} > 0,05	p _{2а-2б} < 0,05	p _{1б-2б} < 0,01	

Примітка. p — статистична значущість різниці за частотою загострень між підгрупами.

допомогою комп'ютерної томографії з використанням критеріїв, запропонованих N. Aidich та співавт. [18, 23]: прямі ознаки (бронхо-артеріальне співвідношення > 1, відсутність бронхіального звуження, візуалізація периферійних бронхів у межах 1 см від костальної плеври в контакт з медіастинальною плеврою) та непрямі ознаки (перибронхіальне потовщення, закупорка слизом, мозаїчний візерунок, центролобулярні вузлики, ателектаз/консолідація). У групі 2 тривалість анамнезу ГЕРХ становила в середньому (11,0 ± 2,4) року. Усі пацієнти з ГЕРХ отримували підтримувальну терапію інгібіторами протонної помпи.

В обох групах хворих визначено показники функції зовнішнього дихання (ФЗД). Застосовували метод комп'ютерної спірографії за допомогою апарата «Кардіо-плюс» (Україна). Діагностичними критеріями ХОЗЛ GOLD 3, група Е, вважали значення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) 30–50 % від належного, величину співвідношення ОФВ₁ і форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) < 70 % та певну частоту загострення згідно з національними та міжнародними рекомендаціями [1, 14]. Аналізували прохідність бронхів великого, середнього та малого калібру (МШВ₂₅, МШВ₅₀, МШВ₇₅ відповідно). Для оцінки дихальної функції застосовували спеціальний респіраторний опитувальник клініки Святого Георгія (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)), який дає змогу оцінити ЯЖ у пацієнтів із ХОЗЛ, на що отримано дозвіл від авторів-розробників.

Результати дослідження проаналізовано за допомогою статистичних пакетів програм Statistica StatSoft Inc. та Excel із використанням параметричних і непараметричних методів. Вірогідність отриманих показників підтверджували шляхом розрахунку похибки для відносних величин, різниці даних у порівнювальних когортах — шляхом розрахунку коефіцієнта Стюдента і визначення за таблицею точності безпомилкового прогнозу (P).

Результати та обговорення

Розподіл захворюваності за статтю в обох досліджуваних групах виявив переважання чоловіків. У першій групі частка чоловіків становила 60,3 %, жінок — 39,7 %, у другій групі — відповідно 54,8 % і 41,2 % (табл. 1). Середній вік пацієнтів був подібним в обох групах: (65,3 ± 3,9) року в першій та (67,3 ± 4,2) року в другій. Наявність додаткових чинників (обструкція, БЕ та ГЕРХ) збільшувала кількість загострень в анамнезі. У 1-й групі кількість загострень становила від 1,7 до 2,5 на рік без статистично значущої різниці між підгрупами (> 0,05), тоді як у 2-й групі кількість загострень становила від 2,0 до 3,4. Різниця була статистично значущою між підгрупами 1б та 2б (p < 0,01) і 2а та 2б (p < 0,05).

Особливості клінічної симптоматики залежали від наявності поєднаної патології. Одним із найчастіших виявів суб'єктивної симптоматики була задишка при звичайних фізичних навантаженнях (табл. 2). Так, в усіх підгрупах більше ніж половина пацієнтів відзначали наявність цієї скарги, відсоткове коливання становило 54,5–72,0 %. Причому потрібно відзначити, що найвищий відсоток спостерігався в підгрупі 2б (ХОЗЛ нейтрофільне запалення + ГЕРХ + БЕ) і різнився з підгрупою ХОЗЛ нейтрофільне запалення та ХОЗЛ нейтрофільне запалення + БЕ на 17,5 і 9,5 % відповідно. Задишка в спокої спостерігалась приблизно в 1/3 осіб у кожній підгрупі, але при поєднаній патології відсоткова ставка зростала пропорційно поліморбідності.

Частота виникнення кашлю, як із виділенням харкотиння, так і сухого залежала від наявної поліморбідності. Так, якщо серед пацієнтів із ХОЗЛ та різними видами запалення (нейтрофільне, еозинофільне) вологий кашель мав місце в 32,0 та 25,0 % випадків, а сухий ще рідше — у 22,7 та 18,8 %, то при поєднанні ХОЗЛ (нейтрофільний тип запалення) + ГЕРХ + БЕ — у 88,0 %, що статистично значущо відрізнялося від показника групи ХОЗЛ (нейтрофільне запалення) + ГЕРХ (p = 0,001; p = 0,02 відповідно). Також

Таблиця 2. Розподіл за частотою виявлення клінічної симптоматики пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

Клінічний симптом	ХОЗЛ (n = 68)		ХОЗЛ + ГЕРХ (n = 62)			
	1а (n = 44)	1б (n = 8)	1в (n = 16)	2а (n = 34)	2б (n = 25)	2в (n = 3)
Задишка при звичайних фізичних навантаженнях	24 (54,5 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	5 (62,5 %) $p_{1b-2b} = 0,7$	9 (56,3 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	20 (58,8 %) $p_{1a-2a} = 0,8$	18 (72,0 %) $p_{2a-2b} = 0,4$	2 (66,7 %)
Задишка в стані спокою	14 (31,8 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	3 (37,5 %) $p_{1b-2b} = 1,0$	5 (31,3 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	13 (38,2 %) $p_{1a-2a} = 0,6$	11 (44,0 %) $p_{2a-2b} = 0,8$	1 (33,3 %)
Кашель із виділенням харкотиння	14 (32,0 %) $p_{1a-1b} = 0,2$	5 (62,5 %) $p_{1b-2b} = 0,2$	4 (25,0 %) $p_{1a-1b} = 0,7$	15 (44,1 %) $p_{1a-2a} = 0,3$	22 (88,0 %) $p_{2a-2b} = 0,001$	1 (33,3 %)
Кашель сухий	10 (22,7 %) $p_{1a-1b} = 0,2$	4 (50,0 %) $p_{1b-2b} = 0,04$	3 (18,8 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	20 (58,8 %) $p_{1a-2a} = 0,002$	22 (88,0 %) $p_{2a-2b} = 0,02$	1 (33,3 %)
Коробковий відтінок та/чи притуплення перкуторного звуку	44 (100 %) $p_{1a-1b} = 0,8$	6 (75,0 %) $p_{1b-2b} = 0,05$	11 (68,8 %) $p_{1a-1b} = 0,001$	34 (100 %) $p_{1a-2a} = 1,0$	25 (100 %) $p_{2a-2b} = 1,0$	1 (33,3 %)
Наявність сухих хрипів	44 (100 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	8 (100 %) $p_{1b-2b} = 1,0$	16 (100 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	34 (100 %) $p_{1a-2a} = 1,0$	25 (100 %) $p_{2a-2b} = 1,0$	3 (100 %)
Ослаблення дихальних шумів, подовження фази видиху	42 (95,5 %) $p_{1a-1b} = 1,0$	8 (100 %) $p_{1b-2b} = 0,8$	13 (81,3 %) $p_{1a-1b} = 0,1$	34 (100 %) $p_{1a-2a} = 1,0$	23 (92,0 %) $p_{2a-2b} = 0,8$	2 (66,7 %)

Примітка. p — точний критерій Фішера.

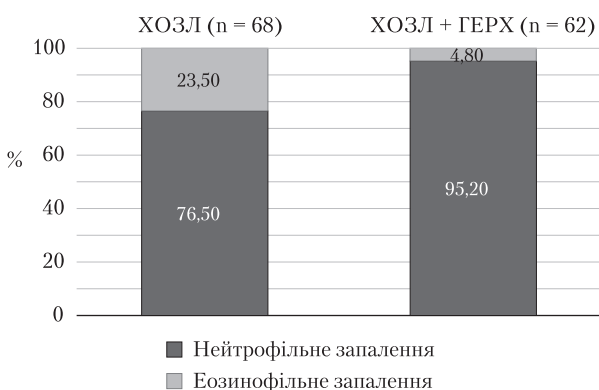


Рис. 1. Частота типів запального процесу в групах пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

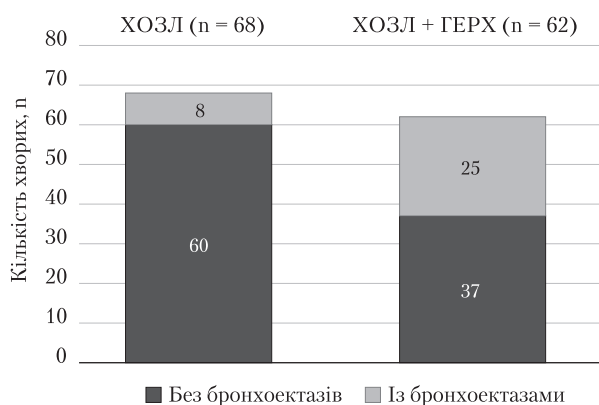


Рис. 2. Кількість хворих на ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії зі вторинними бронхоектазіями

виявлено статистично значущу різницю за частотою сухого кашлю між підгрупами 1а та 2а (22,7 і 58,8 %; $p = 0,002$). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо підси-

лення суб'єктивної легеневої симптоматики при приєднанні до ХОЗЛ ГЕРХ чи вторинних БЕ.

Перкуторно-аускультативна картина характеризувалася наявністю коробкового відтінка чи притуплення перкуторного звуку та сухих хрипів, окрім підгруп 1б, 1в, 2в, в яких зміни перкуторного звуку визначались у 75,0; 68,8 і 33,3 % пацієнтів відповідно, що може свідчити про розвиток пневмосклеротичних та емфізематозних змін у хворих із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії.

Аналіз клітинного характеру запального процесу, результати якого були одним із критеріїв розподілу на підгрупи, виявив статистично значущо більшу частоту нейтрофільного запалення в 2-й групі порівняно з 1-ю (76,5 і 95,2 %, точний критерій Фішера — 0,0027) (рис. 1).

Оцінка результатів рентгенологічного обстеження дала змогу виділити ще один важливий критерій диференціації досліджуваних осіб — наявність чи відсутність вторинних БЕ (рис. 2). У групі ХОЗЛ + ГЕРХ виявлено в 3,1 разу більше порівняно з групою ХОЗЛ кількість пацієнтів із вторинними БЕ — 25 та 8 відповідно.

Актуальним, на нашу думку, є визначення взаємозв'язку поліморбідності, зокрема вторинних БЕ, із типом запальної реакції (рис. 3).

Найбільшу кількість випадків вторинних БЕ зареєстровано в групі ХОЗЛ (нейтрофільне запалення) + ГЕРХ — 25, тоді як у групі ХОЗЛ (нейтрофільне запалення) — 8. У пацієнтів з еозинофільним типом запалення БЕ не виявлено. Отримані результати вказують на те, що нейтрофільний тип запалення ХОЗЛ та супутня ГЕРХ асоціюються з вищою частотою БЕ.

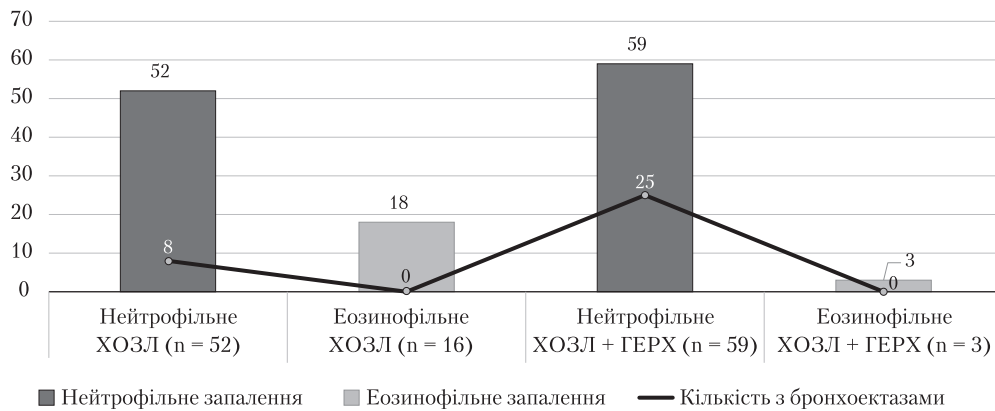


Рис. 3. Кількість хворих на ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії зі вторинними бронхоектазіями залежно від типу запальної реакції

Спірографічне дослідження ФЗД є одним із найбільш доступних та інформативних методів виявлення обструкції дихальних шляхів. Критерієм відбору пацієнтів із ХОЗЛ був ступінь тяжкості GOLD 3 (ОФВ₁ від 50 до 30 % від належного, ОФВ₁/ФЖЄЛ < 70 % та зворотність ОФВ₁ не більше ніж на 15 % від належного після застосування фармакологічної проби з β₂-агоністом короткої дії салбутамолом. Виявлені зміни показників спірографії в осіб із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії залежали від наявності поліморбідності (табл. 3). Загалом пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії демонструють значне зниження основних параметрів ФЗД порівняно з ПЗО: ФЖЄЛ – 61,8–68,6 %, ОФВ₁ – 37,1–44,5 %, МШВ₂₅ – 36,1–41,1 %, МШВ₅₀ – 28,9–40,5 %, МШВ₇₅ – 27,0–38,2 %. Статистична значущість ($p < 0,001$) різниці між групами підтверджує стійке зниження швидкості повітряного потоку, тяжкий ступінь бронхообструкції, зменшення прохідності середніх і дрібних бронхів, що є маркером хронічного запального процесу та фіброзних змін у бронхіальному дереві. Рівень сатурації (SpO₂) у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії знижений порівняно з ПЗО (89,2–95,6 і 98,9 %), що свідчить про наявність хронічної гіпоксії, особливо в підгрупах з виразнішою обструкцією (2б) і нейтрофільним типом запалення.

У підгрупі 2б показники спірометрії характеризувалися більш значущими відхиленнями порівняно з пацієнтами підгруп 1б та 2а: ΔОФВ₁ – 7,0 та 11,0 %; ΔМШВ₅₀ – 12,6 і 15,0 %; ΔМШВ₇₅ – 14,1 та 14,4 % відповідно. Схожа тенденція спостерігалась між підгрупами 1а і 1б.

Отримані дані підтверджують значні порушення ФЗД у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії – виразна бронхообструкція, обмеження повітряного потоку та ознаки хронічної гіпоксії. Відмінності між підгрупами вказують на

залежність від наявної поліморбідності й необхідність індивідуального підходу до терапії та реабілітації.

Досліджено взаємозв'язок між показниками ФЗД і частотою загострень (табл. 4).

У групах 1а, 1б, 2а, 2б встановлено сильні позитивні кореляції між частотою загострень та інтенсивністю ураження ФЗД ($r = +0,80... +0,97$), особливо за наявності коморбідності та поліморбідності. У групі ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії з еозинофільним типом запалення зв'язок із частотою був здебільшого позитивний середньої сили ($r = +0,49, +0,60$).

Таким чином, виявлено сильні зв'язки між показниками ФЗД і частотою загострення, особливо в підгрупах із поєднаною патологією та нейтрофільним запаленням. Загострення впродовж року, про які повідомляли пацієнти перед залученням у дослідження, ініціюють наростання морфофункціональних змін бронхолегеневої системи, що впливає на ФЗД та погіршує ЯЖ пацієнтів.

Важливою метою тісної співпраці лікаря та пацієнта є поліпшення ЯЖ останнього. Людиноорієнтований підхід – це насамперед повноцінна адаптація особи до фізичних, психологічних, соціальних та духовних аспектів буття. Хронічні захворювання значно впливають на ці складові, знижуючи функціональні можливості та благополуччя пацієнта.

Результати дослідження з використанням опитувальника SGRQ (табл. 5) свідчили про статистично значущу різницю між підгрупами 1б та 2б ($p < 0,05$), 2а і 2б ($p < 0,01$) за доменом «Скарги» і між підгрупами 2а та 2б ($p < 0,05$) за доменом «Активність». У підгрупі 2б активність була значно нижчою, що підтверджує наявність зв'язку між тяжкістю стану та поліморбідністю. Порівняно з підгрупою 1а вплив захворювання був значно більшим у підгрупі 1б ($p < 0,05$) і 1в

Таблиця 3. Показники функції зовнішнього дихання (%) у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

Показник	1-ша група (n = 68)					2-га група (n = 62)					
	ПЗО(n = 15)										
	1а (n = 44)	1б (n = 8)	1в (n = 16)	2а (n = 34)	2б (n = 25)	2в (n = 3)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅
	1	2	3	4	5	6					
ФЖЄЛ	103,5 ± 0,4 68,6 ± 4,2 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 7,7 %	63,3 ± 5,3 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 2,4 %	67,1 ± 6,1 p < 0,001 Δ ₁₋₃ 2,2 %	64,1 ± 4,5 p < 0,001 Δ ₁₋₄ 6,6 %	61,8 ± 3,9 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 3,5 %	65,7 ± 6,3 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ОФВ ₁	98,4 ± 0,3 44,5 ± 3,9 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 10,3 %	39,9 ± 3,5 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 7,0 %	43,2 ± 4,1 p < 0,001 Δ ₁₋₃ 2,9 %	41,7 ± 4,9 p < 0,001 Δ ₁₋₄ 6,2 %	37,1 ± 3,3 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 11,0 %	39,4 ± 3,8 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
МШВ ₂₅	78,2 ± 4,6 39,2 ± 3,7 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 3,8 %	37,7 ± 4,4 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 4,2 %	41,1 ± 3,2 p < 0,001 -Δ ₁₋₃ 4,8 %	37,4 ± 4,1 p < 0,001 Δ ₁₋₄ 4,6 %	36,1 ± 4,9 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 3,5	40,2 ± 5,5 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
МШВ ₃₀	65,2 ± 2,3 40,5 ± 3,1 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 18,8 %	32,9 ± 4,6 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 12,6 %	34,1 ± 5,5 p < 0,001 Δ ₁₋₃ 15,8 %	34,0 ± 3,3 p < 0,001 Δ ₁₋₄ 16,0 %	28,9 ± 3,5 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 15,0 %	37,2 ± 4,4 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
МШВ ₇₅	57,1 ± 2,9 38,2 ± 3,6 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 3,7 %	36,8 ± 3,3 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 14,1 %	32,1 ± 3,2 p < 0,001 Δ ₁₋₃ 16,0 %	36,9 ± 3,2 p < 0,001 Δ ₁₋₄ 3,4 %	31,6 ± 3,5 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 14,4 %	27,0 ± 3,3 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,6 ± 1,5 64,9 ± 4,8 p < 0,001 Δ ₁₋₂ 2,9 %	63,0 ± 3,5 p < 0,001 Δ ₂₋₅ 4,8 %	64,4 ± 4,3 p < 0,001 Δ ₁₋₃ 0,8 %	65,1 ± 3,5 p < 0,001 -Δ ₁₋₄ 0,3 %	60,0 ± 4,2 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 7,8 %	59,9 ± 5,6 p < 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SpO ₂	98,9 ± 0,9 94,6 ± 4,2 p > 0,05 -Δ ₁₋₂ 1,1 %	95,6 ± 2,3 p > 0,05 Δ ₂₋₅ 6,7 %	93,6 ± 3,4 p > 0,05 Δ ₁₋₃ 1,1 %	92,1 ± 3,2 p < 0,05 Δ ₁₋₄ 2,6 %	89,2 ± 2,1 p < 0,001 Δ ₄₋₅ 3,1 %	93,2 ± 3,3 p > 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітка. Δ — абсолютні зміни між значеннями; р — достовірність різниці між групами та ПЗО; р₁ — статистична значущість різниці між групами 1б та 2б; р₂ — статистична значущість різниці між групами 1а та 1б; р₃ — статистична значущість різниці між групами 1а та 2а; р₄ — статистична значущість різниці між групами 2а та 2б; р₅ — статистична значущість різниці між групами 1а та 2б.

Таблиця 4. Матриця кореляції між показниками функції зовнішнього дихання та частотою загострень у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

Показник	Частота загострень					
	1а	1б	1в	2а	2б	2в
ФЖЄЛ	+0,81	+0,94	+0,75	+0,97	+0,98	*
ОФВ ₁	+0,95	+0,97	+0,80	+0,94	+0,95	*
МШВ ₂₅	+0,83	+0,98	+0,60	+0,87	+0,86	*
МШВ ₅₀	+0,81	+0,93	+0,49	+0,86	+0,93	*
МШВ ₇₅	+0,80	+0,91	+0,57	+0,88	+0,93	*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	+0,81	+0,91	+0,75	+0,87	+0,88	*
SpO ₂	+0,81	+0,90	+0,53	+0,89	+0,66	*

Примітка. * Статистично мала вибірка не дала змоги оцінити кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона ($r = 0,27$) свідчить про відсутність статистично значущого зв'язку між параметрами.

($p < 0,05$), що може свідчити про те, що персистенція еозинофільного запалення на тлі прийому інгалаційних глюкокортикостероїдів потребує уваги та контролю через негативний вплив на перебіг захворювання. У пацієнтів із ХОЗЛ та ГЕРХ приєднання вторинних БЕ демонструвало більш значущий вплив захворювання ($p < 0,05$). За доменом «Загальна оцінка» також виявлено статистично значущі відмінності: показник у підгрупі 2б був гіршим, ніж у підгрупі 1б ($p < 0,05$), у підгрупі 1б гіршим, ніж у підгрупі 1а ($p < 0,01$), у підгрупі 2б гіршим, ніж у підгрупі 2а ($p < 0,001$).

Отримані результати дають підставу для висновку про те, що відмінності за ЯЖ між підгрупами пацієнтів із ХОЗЛ, ХОЗЛ + ГЕРХ та ХОЗЛ + ГЕРХ + БЕ безпосередньо залежать від поліморбідності. Тому, на нашу думку, важливо розробити стратегію для вдосконалення базової терапії в період ремісії, яка б мінімізувала частоту загострень, а отже, наростання морфофункціональних змін бронхів.

Висновки

Аналіз клінічної симптоматики при ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії виявив її залежність від наявності поєднаної патології. Найчастішим суб'єктивним виявом була задишка. Найбільший показник (72,0 %) зареєстровано в пацієнтів із ХОЗЛ (нейтрофільне запалення) у поєднанні з ГЕРХ і БЕ. У них також частіше мав місце вологий кашель (88,0 %). Виявлена різниця за частотою сухого кашлю між підгрупами 1а та 2а (22,7 і 58,8 % відповідно; $p = 0,002$) узгоджується з літературними даними про підсилення легеневої симптоматики при приєднанні до ХОЗЛ ГЕРХ чи вторинних БЕ.

Аналіз клітинного фенотипу запального процесу ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії засвідчив статистично значуще домінування нейтро-

Таблиця 5. Показники доменів і загальна сума балів за SGRQ у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії

Показник	Група										
	1-ша (n = 68)						2-га (n = 62)				
	1а (n = 44)	1б (n = 8)	1в (n = 16)	2а (n = 34)	2б (n = 25)	2в (n = 3)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅
1	2	3	4	5	6						
Симптоми	37,6 ± 2,4	41,4 ± 2,9	40,3 ± 3,1	38,8 ± 2,6	48,6 ± 2,2	42,5 ± 2,4	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
	-Δ ₁₋₂ 10,1 %	-Δ ₂₋₅ 17,4 %	-Δ ₁₋₃ 7,2 %	-Δ ₁₋₄ 3,2 %	-Δ ₄₋₅ 25,3 %						
Активність	33,9 ± 3,2	39,3 ± 3,1	41,7 ± 2,9	35,5 ± 3,4	45,6 ± 2,8	40,9 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	-Δ ₁₋₂ 15,9 %	-Δ ₂₋₅ 16,0 %	-Δ ₁₋₃ 23,0 %	-Δ ₁₋₄ 4,7 %	-Δ ₄₋₅ 28,5 %						
Вплив	19,2 ± 1,84	27,3 ± 2,21	25,9 ± 2,45	24,2 ± 2,12	30,3 ± 2,2	28,1 ± 2,56	> 0,05	< 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	-Δ ₁₋₂ 42,2 %	-Δ ₂₋₅ 11,0 %	-Δ ₁₋₃ 34,9 %	-Δ ₁₋₄ 26,0 %	-Δ ₄₋₅ 25,2 %						
Загальна оцінка	25,2 ± 2,2	35,2 ± 2,7	31,8 ± 2,9	30,2 ± 2,6	42,2 ± 2,1	37,7 ± 2,2	< 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,001
	-Δ ₁₋₂ 39,7 %	-Δ ₂₋₅ 19,9 %	-Δ ₁₋₃ 26,2 %	-Δ ₁₋₄ 19,8 %	-Δ ₄₋₅ 37,3 %						

Примітка. Δ — абсолютні зміни між значеннями; P₁ — статистична значущість різниці між групами 1б та 2б; P₂ — статистична значущість різниці між групою 1а та 1б; P₃ — статистична значущість різниці між групою 1а та 2а; P₄ — статистична значущість різниці між групою 2а та 2б.

фільного запалення в групі пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ГЕРХ порівняно з групою ХОЗЛ (76,5 та 95,2 %; $p = 0,0027$). Кількість випадків вторинних БЕ в групі ХОЗЛ та ГЕРХ була в 3,1 разу вищою порівняно з групою ХОЗЛ (25 і 8 відповідно). Найбільшу кількість випадків БЕ зареєстрували у хворих на ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення та супутньою ГЕРХ (25), тоді як у хворих на ХОЗЛ з еозинофільним типом запаленням БЕ не виявлено. Таким чином, нейтрофільний тип запалення ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ асоціюється з підвищеним ризиком вторинних БЕ.

Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, група Е, у фазі ремісії демонстрували виразні порушення ФЗД порівняно з ПЗО, про що свідчило значне зниження показників зовнішнього дихання. Статистична значущість ($p < 0,001$) різниці між групами підтверджує стійке зниження швидкості повітряного потоку, тяжкий ступінь бронхообструкції, зменшення прохідності середніх і дріб-

них бронхів, що є маркером хронічного запального процесу та фіброзних змін у бронхіальному дереві. Зниження рівня SpO_2 вказувало на наявність хронічної гіпоксії, особливо виразної в підгрупах із тяжкою бронхообструкцією (2б) та нейтрофільним типом запалення.

Результати дослідження свідчать про статистично значущі відмінності між групами пацієнтів за доменами «Скарги» і «Активність» опитувальника SGRQ. Виявлено статистично значущі відмінності між групами 1б та 2б ($p < 0,05$), 2а і 2б ($p < 0,01$), причому у групі 2б рівень активності був значно нижчим. Це підтверджує наявність зв'язку між тяжкістю стану та поліморбідністю. За доменом «Вплив» виявлено суттєві відмінності між групами 1а та 1б ($p < 0,05$), у групі 1в вплив захворювання був більшим, ніж у групі 1а ($p < 0,05$), що може свідчити про негативний вплив еозинофільного запалення, що персистує, при ХОЗЛ GOLD 3, група Е, навіть у фазі ремісії.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Гуменюк МІ, Ігнат'єва ВІ, Матвієнко ЮО та ін. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2014;(3):33-6.
- Клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень». Київ. 2024. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_hozl-1.pdf.
- Корж НВ. Діагностика та прогнозування розвитку загострень ХОЗЛ у хворих з надмірною вагою. Медичні перспективи. 2018;23(1, частина 1):82-6. doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127242.
- Мельник ОБ, Федів ОІ. Якість життя хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, з урахуванням виявлення поліморфізму RS9939609 гена FTO і RS324011 гена STAT6. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13:424-8. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884.
- Островський ММ. Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості сучасних інноваційних муколітиків. Укр. пульмонол. журнал. 2021;(2):41-6. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-2-41-46.
- Семенова НВ, Опаріна ТМ. Оцінка ефективності комбінованого лікування у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГЕРХ. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023;(2):80-3. doi: 10.15407/internalmed2023.02.080.
- Толох ОС. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові рішення старих проблем. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;(1):16-22. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/17/pdf17-3/51.pdf>.
- Christopher CB, David G, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. N Engl J Med. 2019;381:111-20. doi: 10.1056/NEJMoa1803185.
- Elhussini, et al. Bronchiectasis as co morbidity with COPD or ILD: complex interactions and severe consequences. Egypt J Bronchol. 2023;17:19. doi: 10.1186/s43168-023-00192-8.
- Feshchenko YI, Ostrovskiy MM, Makoyda IY. Modification of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: a myth or essential reality of present? Ukr Pulmonol Journal. 2022;30(1):47-51. doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-47-51.
- Feshchenko Y, Ostrovskiy M, Varunkiv O, Horovenko N. Improved quality of life and dyspnea with erdosteine in COVID-19 patients after hospital discharge. Minerva Respiratory Medicine. 2022 June;61(2):54-62. doi: 10.23736/S2784-8477.22.01992-1.
- Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>.
- Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. [https://www.who.int/groups/global-alliance-against-chronic-respiratory-diseases-\(gard\)](https://www.who.int/groups/global-alliance-against-chronic-respiratory-diseases-(gard)).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD-2025). <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- Hafiz M, Yunus F, Suryamin M, et al. Prevalence and risk factors of GERD among stable COPD patients. J Respir. 2023;9:1-6. doi: 10.20473/jr.v9-i.1.2023.1-6.
- Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>.
- Lee AS, Ryu JH. Aspiration pneumonia and related syndromes. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93(6):752-62. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.011.
- Moll M, et al. Machine learning and prediction of all-cause mortality in COPD. Chest. 2020;58(3):952-64. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.079.
- Ostrovskyy MM, et al. C-reactive protein and the type IV collagen measurement in severe COPD: Value of roflumilast. Eur Respir J. 2021;58(suppl 65):PA556. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA556.
- Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. Eur Respir J. 2018;52:1800328. doi: 10.1183/13993003.00328-2018.
- Xiaoxue Cheng, Jiang Shi, Ding Zhang, et al. Assessing the genetic relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic respiratory diseases: A Mendelian randomization study. BMC Pulm Med. 2023 Jul 4;23(1):243. doi: 10.1186/s12890-023-02502-8.
- Zai-Chun Deng, et al. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. Exp Ther Med. 2014 Feb;7(2):443-446. doi: 10.3892/etm.2013.1441.
- Zhang XX, Pang LJ, Lv XD, Zhang HY. Risk factors for bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary

disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinics* (Sao Paulo). 2021 Apr 16;76:e2420. doi: 10.6061/clinics/2021/e2420.

24. Zou Menglong, et al. Relationship between COPD and GERD: a bibliometrics analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Dec 6;17:3045-3059. doi: 10.2147/COPD.S391878.

U.I. Shevchuk-Budz

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

Characteristics of Clinical, Laboratory and Instrumental Features of the Combination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD III, Group E, in Remission, Gastroesophageal Reflux Disease and Secondary Bronchiectasis

Objective – to investigate the nature and severity of clinical, laboratory, and instrumental changes, as well as quality of life of life in patients, depending on the type of inflammatory response and the presence of secondary bronchiectasis in the combination of COPD and GERD.

Materials and methods. 130 patients in the remission phase of COPD GOLD 3, group E, were examined using clinical, laboratory, and instrumental methods. Based on the obtained data, the course of the combined pathology was characterised. Patients were divided into groups and subgroups depending on confirmed diagnoses and the type of inflammatory response: Group 1 – 68 patients with COPD (subgroup 1a (n = 44) – neutrophilic inflammation, subgroup 1b (n = 8) – neutrophilic inflammation with secondary bronchiectasis, subgroup 1c (n = 16) – eosinophilic inflammation), Group 2 – 62 patients with COPD combined with GERD (subgroup 2a (n = 34) – neutrophilic inflammation, subgroup 2b (n = 25) – neutrophilic inflammation with secondary bronchiectasis, subgroup 2c (n = 3) – eosinophilic inflammation). The control group consisted of 15 practically healthy individuals.

Results and discussion. The gender distribution is characterized by a more frequent occurrence of COPD in men – 75 (57.7 %) compared to women – 55 (42.3 %). The most common subjective symptom was shortness of breath, with the highest percentage (72.0 %) recorded in patients with COPD (neutrophilic inflammation) combined with gastroesophageal reflux disease (GERD) and bronchiectasis (BE), and they also more often experienced a wet cough (88.0 %). A statistically significant difference in the frequency of dry cough was observed between subgroups 1a and 2a (22.7 vs. 58.8 %; $p = 0.002$). The nature of the inflammatory process showed a statistically significant increase in the proportion of neutrophilic inflammation in the group of patients with combined COPD + GERD pathology (76.5–95.2 %; $p = 0.0027$). The frequency of secondary BE in the COPD + GERD group was 3.1 times higher (25 cases vs. 8). Patients with COPD GOLD III, group E, in remission demonstrated pronounced impairments in pulmonary function compared to PHI, which is manifested by a significant decrease in PFT indicators ($p < 0.001$). Differences in quality of life (QoL) between different groups of patients with COPD, COPD + GERD, and COPD + GERD + BE directly depended on the presence of polymorbidity and worsened with its increase.

Conclusions. The results obtained regarding the features of clinical symptoms, changes in pulmonary function, QoL in the examined individuals with COPD GOLD III, group E, depended on the presence of combined pathology and were prognostically more severe with the simultaneous coexistence of several nosologies.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, secondary bronchiectasis, gastroesophageal reflux disease, spirometry, quality of life, diagnosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Шевчук-Будз Уляна Ігорівна, асист. кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб
<https://orcid.org/0000-0003-2478-2900>
 E-mail: shevchuk-budz@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 04.03.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 01.04.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шевчук-Будз УІ. Характеристика клініко-лабораторних та інструментальних особливостей поєднання хронічного обструктивного захворювання легень GOLD 3, група Е, у фазі ремісії, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та вторинних бронхоектазів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;2:33-41. doi: 10.30978/TB2025-2-33.
- Shevchuk-Budz UI. [Characteristics of Clinical, Laboratory and Instrumental Features of the Combination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD III, Group E, in Remission, Gastroesophageal Reflux Disease and Secondary Bronchiectasis]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;2:33-41. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-33>. Ukrainian.



V.V. Mavrutenkov, H.O. Revenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

CD4⁺ T-Lymphocyte Level as a Predictor of Seroimmunity Strength to Tetanus in Adults Living with HIV

Vaccination is the main healthcare measure to control infectious diseases. People living with HIV (PLHIV) are at greater risk of becoming ill or developing complications from vaccine-preventable infectious diseases. Tetanus is the most striking example of such an infectious pathology.

Objective – to determine the level of seroimmunity against tetanus and assess the impact of the level of CD4⁺ T-lymphocytes on the intensity of anti-tetanus immunity in PLHIV to determine optimal vaccination regimens.

Materials and methods. 90 PLHIV were involved in the study, the average age was (40.1 ± 0.9) years. Determination of the levels of anti-tetanus antibodies was carried out by the enzyme immunoassay method using the RIDASCREEN Tetanus IgG diagnostic test system (R-Biopharm AG, Germany). CD4⁺ quantitative content of T-lymphocytes was determined using the flow cytometry method with monoclonal antibodies. Statistical processing was performed using the Statistica v. 6.1 licensed software.

Results and discussion. The research has shown that the median of anti-tetanus antibodies in PLWH was 0.59 (0.28–1.09) IU/mL. The unprotected cohort of PLHIV encompassed 52.2 % (n = 47). We have seen that restoration of the level of CD4⁺ T-lymphocytes in the context of antiretroviral therapy does not lead to «restoration» of specific antitoxic immunity. A reliable direct correlation was established between nadir of CD4⁺ T-lymphocytes and the degree of intensity of anti-tetanus immunity – $r_s = 0.42$ ($p < 0.001$). According to the results of the ROC analysis, it was found that a high risk of lack of immunity against the specified infectious pathology is predicted in case of the decrease of nadir level of CD4⁺ T-lymphocytes less than 106 cells/ μ L (test sensitivity – 88.6 %, specificity – 52.9 %, diagnostic efficiency of the criterion – 71.0 %).

Conclusions. The nadir level of CD4⁺ T-lymphocytes ≤ 106 cells/ μ L according to the result of ROC-analysis indicates the absence of seroimmunity in PLHIV against tetanus, which justifies booster administration of tetanus toxoid. Clinicians and the public health system must organize effective strategies, including effective communication with PLHIV and social services, to effectively implement vaccine prevention goals.

Keywords

HIV infection, seroprevalence, seroimmunity, tetanus, CD4⁺ T-lymphocytes, vaccination, toxoid.

People living with HIV (PLHIV) may have a poorer prognosis for vaccine-preventable diseases [1, 3, 5, 8, 16]. On the other hand, modern treatments using antiretroviral therapy (ART) can ensure that a person will have an undetectable viral load, reducing the possibility of severe immunosuppression, guaranteeing quality of life and life expectancy comparable to that of people not

affected by HIV, which results in potentially increased risk of developing infectious diseases [1, 5, 6, 8]. The potential contraindication of attenuated vaccines containing live pathogens in the context of severe immunosuppression may contribute to the uncertainty among medical professionals in administering vaccines to a defined population group [2, 4, 7, 9, 10].

In addition, there is concern about the indications for vaccination of PLHIV given the limited availability of data on immunogenicity and efficacy in this population, which may contribute to hesitancy in vaccination uptake. Despite the theoretical possibility of reduced response, available evidence suggests that vaccination of PLHIV helps reduce hospitalizations and deaths from vaccine-preventable diseases [11, 13, 16, 20].

Vaccination is the main healthcare measure to control infectious diseases. It is a safe and effective strategy that has led to a marked reduction in the mortality rate associated with infectious diseases. In addition, vaccines can prevent disabilities that can impair physical and cognitive development in children. They also protect the health of adults and the elderly, thus allowing them to live longer and healthier lives. In addition, vaccination is globally considered an important strategy to combat emerging infectious diseases by containing or limiting disease outbreaks and preventing the spread of antimicrobial resistance [3, 5, 8, 14, 18, 21].

Although the public health benefits of vaccination are clear, the decline in vaccination adherence and vaccination coverage observed worldwide in recent years is a serious concern. According to the definition of the World Health Organization (WHO), vaccine hesitancy is among the 10 biggest global threats to public health [21].

While childhood vaccination programs in developed countries mostly achieve their goals, adult vaccination often remains significantly below the desired coverage level [1, 12, 13, 19].

In addition, the Russian invasion of Ukraine seriously impaired access to vaccines and the implementation of routine vaccinations due to the destruction of infrastructure, facilities, equipment, disruption of supply chains, lack of heat and electricity, thus increasing the risks of outbreaks of infectious diseases. The materials of the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine showed that among the adult population, the vaccination coverage rate for diphtheria and tetanus in 2024 – 80.7 %, in 2023 – 52.0 %, in 2022 – 40.2 %, in 2021 – 45.5 % [15].

Despite the existing health risks (especially since war in the country always poses a high risk of

injury and, as a result, the risk of *Clostridium tetani* infection increases proportionally), a study of the antitetanus serological profile among adult PLHIV in Ukraine has not been conducted before, which underscores the relevance of the chosen topic.

Objective – to determine the level of seroimmunity against tetanus and assess the impact of the level of CD4⁺ T-lymphocytes on the intensity of anti-tetanus immunity in PLHIV to determine optimal vaccination regimens.

Materials and methods

90 PLHIV who are registered in the municipal Centre for HIV Prevention and Control were involved in the study. There were 51 (56.7 %) women, 39 (43.3 %) men, aged from 22 to 60 years, the average age ($M \pm m$ (SD)) was (40.1 ± 0.9) (8.8) years. None of the participants had a history of tetanus. Regarding vaccination history: all subjects received a course of vaccination against tetanus in childhood, namely: 3 doses of vaccination and 3 doses of revaccination (the last one at age 14 – according to the previous national vaccination calendar). 69 examinees (76.7 %) received ART and 21 (23.3 %) did not receive therapy. The median level of T-helpers (CD3⁺CD4⁺, CD4⁺ T-lymphocytes) at the time of examination was 364.5 (164–510) (range: 16–1230) cl/ μ L, the lowest level (before the appointment of ART) T-helpers was 67 (43–126) (range: 5–245) cells/ μ L.

Determination of the level of antitetanus antibodies was performed by the method of enzyme immunoassay using the RIDASCREEN Tetanus IgG diagnostic test system (R-Biopharm AG, Germany). The study was conducted according to the manufacturer's instructions. The state of immunity against tetanus was assessed by determining the concentration of antibodies in IU/mL. The intensity of anti-tetanus immunity was assessed as follows: up to 0.1 IU/mL – no protection; 0.1–0.5 IU/mL is the minimum level of protection; 0.6–1.0 IU/mL – average level of protection; 1.1 IU/mL and above – high level of protection. Table 1 presents vaccination recommendations against tetanus based on antitoxic antibody levels, in accordance with the manufacturer's instructions.

Table 1. Ranking of the intensity of antitoxic immunity against

The level of anti-tetanus IgG antibodies (IU/mL)	Protection level	Vaccination recommendations
< 0.1	No protection	Basic immunization
0.1–0.5	Minimum level of protection	Booster immunization
0.6–1.0	Average level of protection	Control after 2 years
≥ 1.1	High level of protection	Control after 5–10 years

Table 2. Distribution of PLHIV depending on the intensity of anti-tetanus immunity

Immunity	Antibody level (IU/mL)	Group	Number of persons (n = 90)		Median antibodies Me (LQ—HQ), IU/mL
			n	%	
Against tetanus	0.0—0.5 (no and minimal protection)	I	47	52.2	0.28 (0.10—0.39) *
	≥ 0.6 (medium and high levels)	II	43	47.8	1.48 (1.00—2.50) *

Note. * $p_U < 0.001$.

The quantitative count of T-helpers was determined by flow cytometry using monoclonal antibodies.

Verification of the diagnosis of HIV infection was carried out through the detection of HIV-specific antibodies using ELISA. HIV viral load was determined in 1 mL of blood plasma using PCR. The stage of HIV infection was determined according to the WHO clinical classification.

All examined persons were fully informed about the scope of diagnostic procedures and gave informed consent to participate in the scientific research being conducted in accordance with bioethical norms.

Processing of the study data was carried out with the help of software products Statistica v. 6.1 (StatSoftInc., serial No. AGAR909E415822FA) and MedCalc Version 23.02 free trial version (<https://www.medcalc.org/download.php>, 2024). Taking into account the distribution law of quantitative data, evaluated according to the Shapiro—Wilk test, parametric and non-parametric characteristics and methods of analysis were used: for a normal distribution, the arithmetic mean (M), standard error (m), standard deviation (SD), Student's test (t), in other cases — median (Me), interquartile range (LQ—HQ), Mann—Whitney test (U), non-parametric variance analysis of Kruskal—Wallis (H); for comparison of relative values — Pearson's Chi-square test (χ^2). The relationship between traits was assessed by Spearman's rank correlation coefficient (r_s). To compare indicators in groups of patients with different levels of antibodies, the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval (CI) was determined. ROC analysis was used to assess the prognostic significance of nadir CD4⁺ T-lymphocytes. The critical level of statistical significance (p) when testing all hypotheses was taken to be < 0.05 [12].

Results and discussion

The study showed that the median level of anti-tetanus antibodies in PLHIV was 0.59 (0.28—1.09) IU/mL. A more detailed study of the indicators of seroprevalence of anti-tetanus antibodies revealed that the percentage of protected PLHIV (moderate and high level of protection) was quite low and amounted to 47.8 % (n = 43). The median of anti-

tetanus IgG in groups with high and moderate protection was 1.48 (1.00—2.50) IU/mL.

The unprotected cohort of PLHIV (seronegative and persons with a minimum level of protection) was 52.2 % (n = 47). The median anti-tetanus IgG in the group with no and minimal level of protection (group I) was 0.28 (0.10—0.39) IU/mL, which is 5.3 times lower than in the group with medium and high levels of anti-tetanus IgG (group II) — 1.48 (1.00—2.50) IU/ml ($p_U < 0.001$) (Table 2).

The indicated groups did not differ among themselves in the age of patients — (39.9 ± 1.4) and (40.5 ± 1.2) years, respectively, in the I and II groups ($p_t = 0.742$). At the same time, significant differences in gender composition were established ($p_{\chi^2} = 0.022$), namely: the number of men prevailed among the II group — 24 (55.8 %) versus 15 (31.9 %) patients in the I group. That is, the risk of low/absent tetanus immunity in male PLHIV is low (OR = 0.37; 95 % CI 0.16—0.88). This fact can be explained by such a phenomenon as «natural boosting» (that is, men more often receive injuries in everyday life with a violation of the integrity of the skin and, accordingly, receive minor doses of tetanus toxin).

The study showed that taking ART does not affect the level of anti-tetanus IgG. So, 35 (74.5 %) patients of the I group and 34 (79.1 %) of the II group received ART ($p_{\chi^2} = 0.606$). The ART duration was (3.09 ± 0.34) years and (2.85 ± 0.34) years, respectively, in groups I and II ($p_t = 0.631$). The duration of follow-up in the patient registry ranged from 1 to 15 years and was on average (5.13 ± 0.55) years for the patients of the I group versus (5.33 ± 0.59) years for the patients of the II group ($p_t = 0.806$). Similarly, the level of viral load (40 (40—10 405) copies/mL and 40 (40—1452) copies/mL) cannot be considered a determinant of tetanus seroprotection ($p_U = 0.326$).

No significant correlations were found between the levels of anti-tetanus antitoxic antibodies and the number of CD4⁺ T-lymphocytes (measured at the time of the study), as evidenced by the data in Fig. 1.

Thus, the average levels of tetanus antibody seroprevalence ranged from 0.79 (0.31—1.08) IU/mL at a concentration of CD4⁺ T-lymphocytes below 200 cells/ μ L (n = 25; 27.8 %) to 0.64 (0.25—

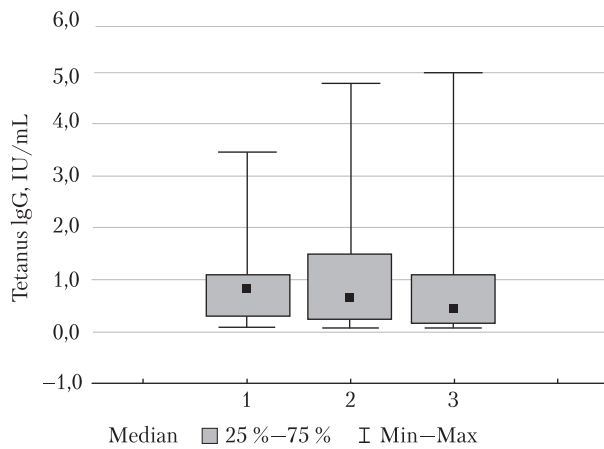


Fig. 1. Levels of antitoxic antibodies against tetanus depending on the degree of immunosuppression

1 — CD4⁺ < 200 cells/μL; 2 — CD4⁺ 200–500 cells/μL;
3 — CD4⁺ > 500 cells/μL.

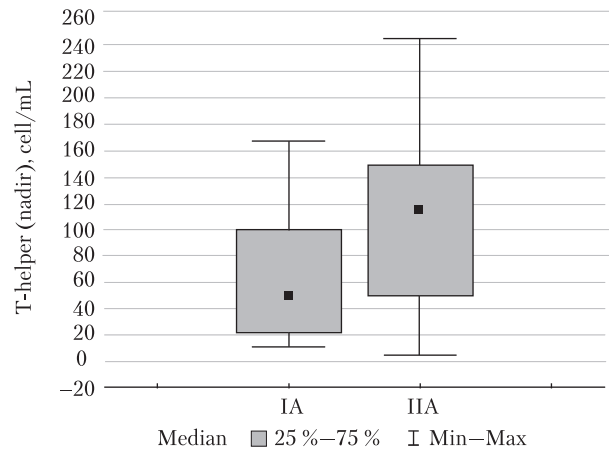


Fig. 2. Nadir levels CD4⁺ T-lymphocytes depending on the tension anti-tetanus immunity

Table 3. Distribution of PLHIV receiving ART, depending on antitetanus serological profile

Immunity	Antibody level (IU/mL)	Subgroup	Number of persons (n = 69)		Median antibodies
			n	%	Me (LQ—HQ)
Against tetanus	0.0–0.5 (no and minimal protection)	IA	35	50.7	0.28 (0.13–0.39)*
	≥ 0.6 (medium and high level)	IIA	34	47.3	1.51 (1.0–2.80)*

Note. * pU < 0.001.

1.50) IU/mL and 0.42 (0.15–1.09) IU/mL at levels of CD4⁺ cells 200–500 cells/μL (n = 42; 46.7 %) and above 500 cells/μL (n = 23; 25.5 %), respectively (according to the Kruskal–Wallis test (H = 0.476; pH = 0.788).

Subsequently, it was established that the presence of immunological protection against tetanus in PLHIV is associated with a potentially higher number of T-helpers at the start of ART compared to the indicator in the group of persons with no/low level of protection. This is confirmed by a reliable direct correlation between nadir CD4⁺ T-lymphocytes and the degree of intensity of anti-tetanus immunity, $r_s = 0.42$ (p < 0.001).

In order to study the nadir of CD4⁺ T-lymphocytes as a prognostic factor for the duration of post-vaccination immunity against tetanus among PLHIV receiving ART (n = 69), the defined sample was similarly divided into 2 subgroups depending on the level of the anti-tetanus serological profile (Table 3).

In the IA subgroup with absent and low anti-tetanus immunity (n = 35; 50.7 %), the median of antibodies was 0.28 (0.13–0.39) IU/mL. In the IIA subgroup with a sufficient level of protection (n = 34; 47.3 %), the median anti-tetanus IgG was 1.51 (1.0–2.80) IU/mL.

Considering the nadir levels of T-helpers in the specified subgroups, the following results were obtained: the average number of cells in patients of the IA group (50.0 (23.0–100.0) cells/μL) was 2.3 times less compared to patients of the IIA group (114.5 (50.0–150.0) cells/μL, $p_U < 0.001$) (Fig. 2).

In order to predict the risk of immunological vulnerability of PLHIV against tetanus, ROC analysis was performed. According to the result of which it was established that a high risk of lack of immunity against the specified infectious pathology is predicted when the nadir level of T-helpers decreases to less than 106 cells/μL (AUC area = 0.741 (0.622–0.839), p < 0.001, which provides test sensitivity of 88.6 %, specificity of 52.9 %, diagnostic efficiency of the criterion of 71.0 % (Fig. 3).

Therefore, the levels of anti-tetanus IgG antibodies among adult PLHIV are far from optimal; this is due to the fact that tetanus toxoid is an antigen that induces a strong T-cell specific immune response. That is why both the immune response and the duration of adaptive immunity directly depend on the state of the T-cell line. Also, we saw that the restoration of the level of CD4⁺ T-lymphocytes on the background of ART does not lead to «restoration» of specific antitoxic immunity.

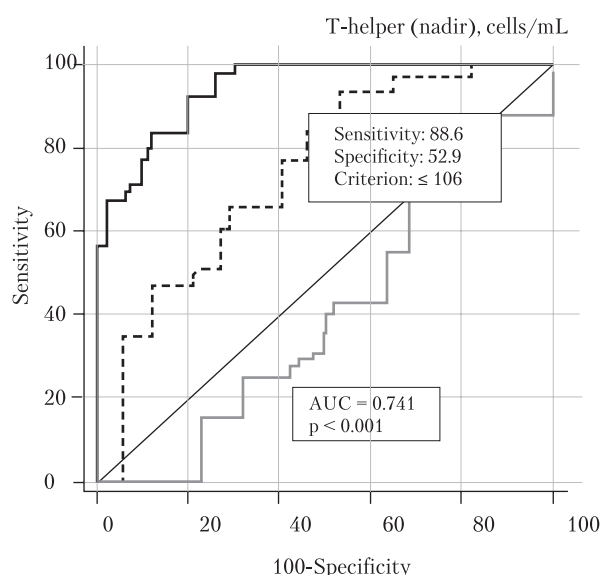


Fig. 3. ROC curve of the nadir CD4⁺ T-lymphocyte levels in determining the risk of immunity against tetanus in PLHIV receiving ART

The study showed that a significant part of PLHIV is vulnerable to infectious pathology that can only be prevented by immunoprophylaxis. It provides a complete picture of the low level of tetanus seroimmunity among the risk group.

The obtained results demonstrated that PLHIV with impaired humoral immunity require booster

administration of tetanus toxoid to achieve adequate and sustainable protection against tetanus.

Understanding the barriers and prospects for routine vaccination of PLHIV is vitally important for this population group. A comprehensive assessment of population immunity against tetanus will help inform the public health system about the effectiveness of immunoprevention programs, as the current approach has shown ineffectiveness in achieving immunization goals. Therefore, it is necessary to make efforts for careful monitoring of the vaccination status of vulnerable population groups.

Conclusions

The nadir level of CD4⁺ T-lymphocytes ≤ 106 cells/ μ L according to the result of ROC-analysis indicates the absence of seroimmunity in PLHIV against tetanus, which justifies booster administration of tetanus toxoid.

The low level of anti-tetanus immunity among PLHIV who are under regular medical control indicates deficiencies in the implementation of immunoprophylaxis, which causes the strengthening of vaccination advocacy among this category of patients.

Clinicians and the public health system must organize effective strategies, including effective communication with PLHIV and social services, to effectively implement vaccine prevention goals.

No conflict of interest.

Authors' participation: research concept and design, material processing, statistical data processing, writing text — V.V. Mavrutenkov, H.O. Revenko; collection of material — H.O. Revenko; text editing — V.V. Mavrutenkov.

References

- 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; PMCID: PMC7824683.
- Candevir A, Kuşcu F, Yıldırım F, et al. Low immunity against vaccine preventable diseases in Turkish HIV cohort. *Turk J Med Sci*. 2021 Oct 21;51(5):2311-7. doi: 10.3906/sag-2102-14. PMID: 33984893; PMCID: PMC8742493.
- 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.
- Dauby N, Gobert C, Benslimane A, et al. Durability of tetanus seroprotection in people living with HIV. *AIDS*. 2022 Jul 1;36(8):1135-9. doi: 10.1097/QAD.0000000000003206. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35212671.
- 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. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30611828.
- Gerin L, Pedrosa AO, Antonini M, Gir E, Spire B, Reis RK. Factors associated with vaccination adequacy in people living with HIV: a cross-sectional study. *Vaccines (Basel)*. 2024 Sep 1;12(9):1003. doi: 10.3390/vaccines12091003. PMID: 39340033; PMCID: PMC11435921.
- Gobert C, Van Hauwermeiren C, Quoidbach C, et al. Tetanus seroprotection in people living with HIV: Risk factors for seronegativity, evaluation of medical history and a rapid dipstick test. *Vaccine*. 2021 Apr 1;39(14):1963-7. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X21002425.
- Hernando V, Suárez L, Gutiérrez G, López JC, Navarro-Soler R, Cabello A, Sanz J, et al; Hospital Survey Working Group. 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 Aug 10;S2529-993X(23)00246-0. doi: 10.1016/j.eimce.2023.07.006. Epub ahead of print. PMID: 37573244.
- Mullaert J, Abgrall S, Lele N, Batteux F, Slama LB, Meritet JF, et al; ANRS HIVVO 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. 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. Epub ahead of print. PMID: 37773052.
13. Petráš M, Oleár V. Predictors of the immune response to booster immunization against tetanus in Czech healthy adults. Epidemiol Infect. 2018 Dec;146(16):2079-85. doi: 10.1017/S095026881800242X. PMID: 30136643; PMCID: PMC6453010.
 14. 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.
 15. Public Health Center of Ukraine Ministry of Health [Internet]. [cited October 10 2024]. Available from: <https://www.phc.org.ua/>.
 16. Revenko HO, Mavrutenkov VV, Chykarenko ZO. Clinical and laboratory predictors of antitoxic immunity against diphtheria and tetanus in adults with HIV infection. Medical perspectives. 2020;25(3):117-24. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214846.
 17. Riffenburgh RH. Statistics in Medicine. 3rd ed. Elsevier; 2012. 738 p.
 18. 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.
 19. 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; PMCID: PMC10534440.
 20. 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.
 21. World Health Organization [Internet]. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind; [cited October 12 2024]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030> (accessed on 20 May 2024).

В.В. Маврутенков, Г.О. Ревенко

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів як предиктор напруженості сероімунітету до правця в дорослих людей, які живуть із ВІЛ

Вакцинація є основним заходом охорони здоров'я для контролю інфекційних захворювань. Люди, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ЛЖВ), мають більший ризик захворіти на інфекційні захворювання, яким можна запобігти за допомогою вакцин, або їхнього ускладненого перебігу. Правець — найяскравіший приклад такої інфекційної патології.

Мета роботи — установити рівень сероімунітету проти правця та оцінити вплив вмісту CD4⁺ Т-лімфоцитів на напруженість протиправцевого імунітету в ЛЖВ для визначення оптимальних схем вакцинації.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 90 ЛЖВ, середній вік яких становив (40,1 ± 0,9) року. Визначення рівня протиправцевих антитіл проводили методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичної тест-системи RIDASCREEN Tetanus 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. Установлено, що медіана протиправцевих антитіл у ЛЖВ становила 0,59 (0,28–1,09) МО/мл. Незахищена когорта ЛЖВ — 52,2 % (n = 47). Відновлення рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів на тлі антиретровірусної терапії не спричиняло «відновлення» специфічного антитоксичного імунітету. Виявлено статистично значущий прямо пропорційний зв'язок між падір CD4⁺ Т-лімфоцитів і ступенем напруженості протиправцевого імунітету ($r_s = 0,42$; $p < 0,001$). За результатом ROC-аналізу з'ясовано, що високий ризик відсутності імунітету проти зазначеної інфекційної патології прогнозується при зниженні рівня падір CD4⁺ Т-лімфоцитів < 106 кл/мкл (чутливість тесту — 88,6 %, специфічність — 52,9 %, діагностична ефективність критерію — 71,0 %).

Висновки. Рівень падір CD4⁺ Т-лімфоцитів ≤ 106 кл/мкл за результатом ROC-аналізу свідчить про відсутність сероімунітету проти правця в ЛЖВ, що обґрунтовує бустерне введення правцевого анатоксину. Клініцисти та система громадського здоров'я мають організувати ефективні стратегії, зокрема плідну комунікацію з ЛЖВ та соціальними службами, для реалізації цілей, пов'язаних із вакцинопрофілактикою.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, серопревалентність, сероімунітет, правець, CD4⁺ Т-лімфоцити, вакцинація, анатоксин.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 13.12.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Mavrutenkov VV, Revenko HO. CD4⁺ T-Lymphocyte Level as a Predictor of Seroimmunity Strength to Tetanus in Adults Living with HIV. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:42-48. doi: 10.30978/TB2025-2-42.
- Mavrutenkov VV, Revenko HO. CD4⁺ T-Lymphocyte Level as a Predictor of Seroimmunity Strength to Tetanus in Adults Living with HIV. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:42-48. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-42>.



Л.І. Волос¹, Г.Л. Столяр²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», патологоанатомічне відділення

Патоморфологічні особливості пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом

Мета роботи — визначити характер і виразність патоморфологічних особливостей пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдромом набутого імунодефіциту (СНІД).

Матеріали та методи. Проведено патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу 7 випадків ВІЛ/СНІДу на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро і кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. У всіх випадках ВІЛ-інфекція була діагностована прижиттєво із серологічною верифікацією. Діагностовано опортуністичні інфекції з підозрою на пневмонію, спричинену *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*). Мікроскопічне дослідження легень проведене з додатковим фарбуванням азур-еозином та ШИК-реакцією (PAS). Для легких уражень легень напівкількісна оцінка становила 1+, для помірних уражень — 2+, для тяжких уражень — 3+.

Результати та обговорення. Морфологічна діагностика ураження легень на макроскопічному рівні за наявності пневмоцистної пневмонії у випадках ВІЛ/СНІДу не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резинисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини. Гістоморфологічно ураження легень *P. jirovecii* характеризувалися альвеолярними просторами, вповненими рожевим пінистим аморфним матеріалом, що складається з грибів, що проліферують, і залишків клітин. Порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як при ураженні легень помірного і тяжкого ступеня спостерігали масивне накопичення цих грибів в альвеолярних просторах. В уражених легенях зафіксували інтерстиційне запалення з помірною лімфо-макрофагальною інфільтрацією, наявністю гранулематозної реакції навколо скупчень *P. jirovecii* з формуванням дрібних вузликів та дифузною десквамацією альвеолоцитів, а при приєднанні аспергіл — появу гнійно-некротичних вогнищ.

Висновки. Патогістологічне дослідження уражених *P. jirovecii* легень у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом є обов'язковим для встановлення вірогідного діагнозу та визначення характеру й виразності патоморфологічних особливостей пневмоцистної пневмонії.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція/СНІД, пневмоцисти, пневмоцистна пневмонія, гістопатологія легень, легеневі ускладнення, гранульома, гранулематозна реакція.

Pneumocystis jirovecii — умовно-патогенний гриб, який спричиняє небезпечну для життя пневмоцистну пневмонію у пацієнтів з ослабленою імунною системою [27]. Про організми *Pneumocystis* вперше повідомив Карлос Чагас (Carlos Chagas) у 1909 р. [9], але він прийняв їх

за морфологічну форму *Trypanosoma cruzi*. Подальші дослідження показали, що цей мікроорганізм був не трипаносоמוю, а новим видом — пневмоцистою [11].

Раніше *Pneumocystis* був названий *P. carinii* на честь Антоніо Каріні (Antonio Carini), — мікро-

біолога, який описав пневмоцисти в інфікованих легенях щурів. Мікроорганізм, який спричиняє пневмонію в людей, отримав назву *P. jirovecii* на честь чеського паразитолога Отто Їровеца (Otto Jírovec), який у 1952 р. описав перші випадки захворювання в новонароджених [5]. У 1988 р. після появи секвенування рибосомної РНК було встановлено, що *Pneumocystis* насправді є грибом [12].

Пневмоцистна пневмонія набула особливого поширення під час епідемії ВІЛ у 1980-х роках [27]. Після появи високоактивної антиретровірусної терапії та відкриття Уолтером Г'юзом (Walter Hughes) терапії триметопримом-сульфаметоксазолом кількість випадків пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зменшилася в розвинених країнах [14, 20]. Однак багато ВІЛ-позитивних пацієнтів усе ще страждають на пневмоцистну пневмонію, зокрема ті, у кого ще не діагностовано ВІЛ або їм не надається відповідна медична допомога, пацієнти, які не отримують профілактику пневмоцистної пневмонії, не приймають або не реагують на високоактивну антиретровірусну терапію [27]. Зі збільшенням кількості трансплантацій з приводу захворювань крові та солідних органів і появою нових потужніших видів імунотерапії спостерігається збільшення кількості випадків опортуністичних інфекцій, зокрема пневмоцистної пневмонії в пацієнтів, не інфікованих ВІЛ [15, 19]. До них належать пацієнти з такими захворюваннями, як гематологічні злоякісні новоутворення, солідні пухлини, хронічні легеневі захворювання, хвороби сполучної тканини, та особи, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин або органів, приймають імуносупресивні препарати (глюкокортикоїди) та імунотерапію [6, 21].

Незважаючи на зростання тягаря пневмоцистної пневмонії для охорони здоров'я, інвазивним грибковим захворюванням приділяється мало уваги та ресурсів, а доступ до якісної діагностики і лікування буває обмеженим. Ця ситуація нещодавно спонукала Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) віднести пневмоцистну пневмонію до групи із 19 пріоритетних інвазивних грибкових захворювань і закликала до підсилення дослідницьких зусиль і дій у сфері охорони здоров'я [10, 29].

Пневмоцистна пневмонія пов'язана з вищою захворюваністю та смертністю, ніж СНІД (30–60 % порівняно з 10 % для ВІЛ-інфікованих пацієнтів), тому потребує раннього виявлення та лікування [7]. Наявність ВІЛ-статусу є важливим моментом для інтерпретації ризику пневмоцистної пневмонії. Діагностика пневмоцистної пневмонії є складною, зазвичай передбачає застосування комбінації методів візуалізації

легень, біохімічних тестів і відповідних респіраторних зразків для аналізу. Однак часто рентгенографія органів грудної клітки не виявляє зміни на ранніх етапах обстеження. Комп'ютерна томографія легень показує помутніння, що нагадує «шліфоване скло», що є неспецифічним виявленням інфекції [27]. Відбір зразків і методи діагностики можуть бути недоступними в умовах обмежених ресурсів. Бронхоскопія необхідна для дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу, але її вартість, інвазивність і досвід роблять її непрактичною для умов з обмеженими ресурсами. У цій ситуації зазвичай перевагу віддають індукованому виділенню мокротиння [16]. Назофарингеальні аспірати та рідина з ротової порожнини є оптимальним варіантом, особливо в педіатричних пацієнтів, але вони можуть не мати належної чутливості без молекулярного тестування [5]. Морфологічна діагностика й визначення гістопатологічного спектра уражень легень опортуністичними інфекціями, зокрема *P. jirovecii*, мають важливе значення у випадках ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Мета роботи — визначити характер і виразність патоморфологічних особливостей пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

Матеріали та методи

Проведено патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу 7 випадків на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро і кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ВІЛ-інфекція/СНІД у померлих в стаціонарі пацієнтів діагностована прижиттєво з серологічною верифікацією, 5 хворих перебували на обліку в Центрі СНІДу. Проаналізовано історії хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Львівській обласній інфекційній лікарні (анамнестичні та клінічні дані, результати лабораторних і функціональних досліджень). Вік пацієнтів становив від 30 до 51 року.

Протоколи патологоанатомічного дослідження з гістологічними препаратами та лікарські свідоцтва про смерть пацієнтів були повторно проаналізовані. Детальна інформація щодо віку, статі, основного клінічного та патоморфологічного діагнозу, супутніх захворювань міститься в базі даних Львівського обласного патологоанатомічного бюро. Ознак насильницької смерті пацієнтів не виявлено.

Використано макроскопічне дослідження для визначення стану внутрішніх органів померлих. Гістологічні дослідження автопсійного матеріалу

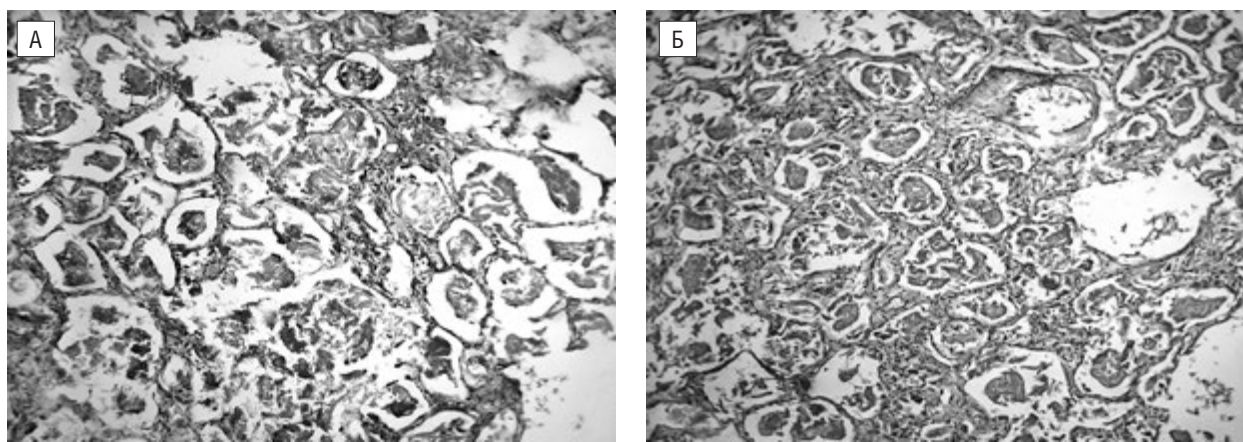


Рис. 1. Значна частина альвеолярних просторів виповнена мікроорганізмами *Pneumocystis* унаслідок проліферації гриба:

А — забарвлення азур-еозином, $\times 100$; Б — ШИК-реакція, $\times 100$.

проводили із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Зразки тканин легень після загального дослідження фіксували в 10 % нейтральному забуференому розчині формаліну з наступним зневодненням у спиртах висхідної концентрації та заливкою в парафіновий блок за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікромомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною (5 ± 1) мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Депарафінові гістологічні зрізи тканини легень забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою для оцінки гістопатологічних уражень. Мікроскопічне дослідження легень проведено з додатковим фарбуванням азур-еозином і ШИК-реакцією (PAS).

Для легких уражень легень напівкількісна оцінка становила 1+, для помірних уражень — 2+, для тяжких уражень — 3+.

Результати та обговорення

Ретельно проаналізовано випадки ВІЛ/СНІДу з опортуністичними інфекціями, серед яких домінували вияви пневмоцистної пневмонії. За даними історії хвороби з'ясовано, що кількість CD4-лімфоцитів становила < 350 клітин/мкл. Усі хворі скаржилися на слабкість, втому, озноб, непродуктивний кашель, утруднене дихання,

біль у грудях та задишку, які не зменшувалися й були резистентні до лікування. Клінічно діагностовано міокардит, двобічну пневмонію, туберкульоз легень, менінгоенцефаліт. У двох хворих ВІЛ-інфекція діагностована вперше в стаціонарі методом імуноферментного аналізу.

Рентгенограма грудної клітки демонструвала дифузні, двобічні, симетричні інтерстиційні інфільтрати за типом «шліфованого скла». Також траплялися атипові рентгенологічні вияви, які нагадували вузлики. Після обстеження з використанням комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії виявлено інтерстиційне запалення легень, найімовірніше, пневмоцистної етіології, що потребувало корекції лікування. В одного хворого з тривалим перебігом ВІЛ-інфекції двобічне ураження легень трактоване як дисемінований туберкульоз.

Патологоанатомічне дослідження виявило пневмоцистну пневмонію в поєднанні з іншими опортуністичними інфекціями, зокрема з кандидозом ротоглотки (у всіх хворих), токсоплазмозом мозку (у 51-річної жінки) та хронічним гепатитом С (у 30-річного чоловіка). В одному випадку пневмоцистна пневмонія комбінувалася з ураженням легень, імовірно, вірусом герпесу та інвазивним аспергильозом.

За даними макроскопічного дослідження легень, у всіх випадках ураження було тотальне, поверхня гладка темно-рожева, тканина безповітряна, «резинистої» консистенції, на розрізі дрібнозерниста, сіро-червона, при стисканні виділялася велика чи помірна кількість тьмяно-рожевої та густої пінистої рідини, стінки бронхів тонкі, у просвіті деяких — незначна кількість сірого ексудату.

Мікроскопічне дослідження легень з додатковим фарбуванням азур-еозином та ШИК-реакцією виявило типові зміни (рис. 1): альвеолярні

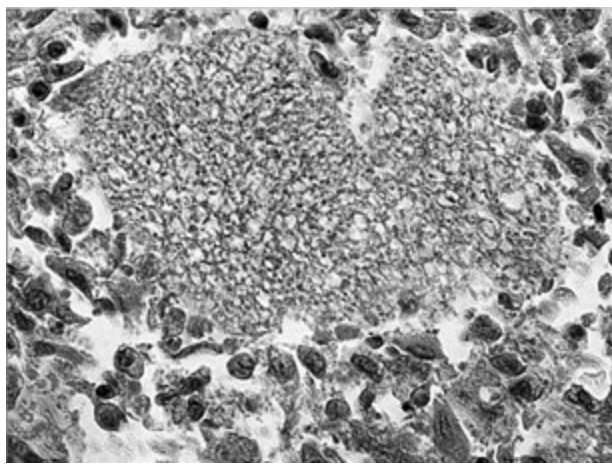


Рис. 2. Альвеоли виповнені рожевим пінистим аморфним матеріалом, що складається з грибів *Pneumocystis*, які проліферують, з тонкими стінками овальної, округлої та серпоподібної форми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 600$.

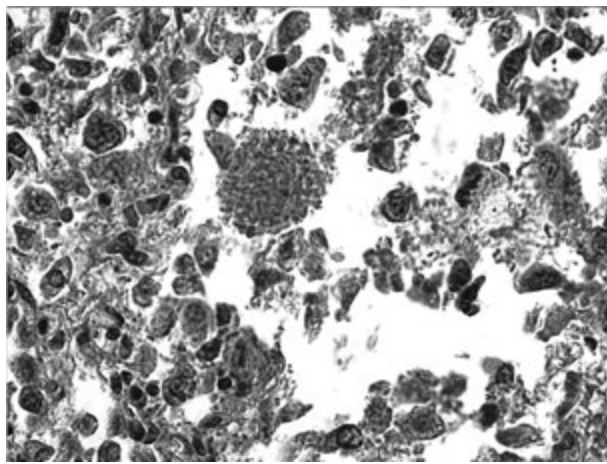


Рис. 3. Вогнищева інтерстиційна та серозно-десквамативна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та невеликими колоніями *Pneumocystis* в альвеолах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

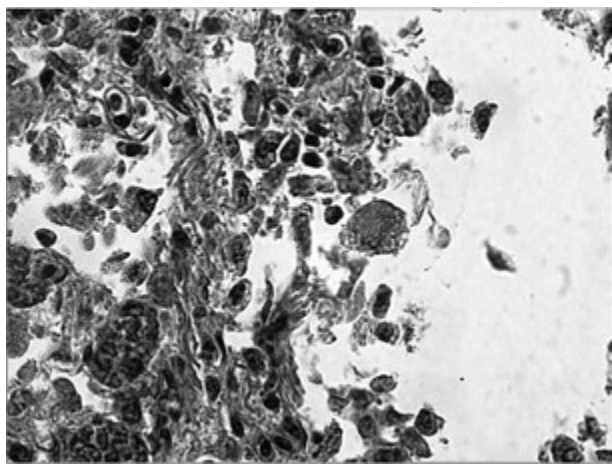


Рис. 4. Вогнищева інтерстиційна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та гіперемією судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

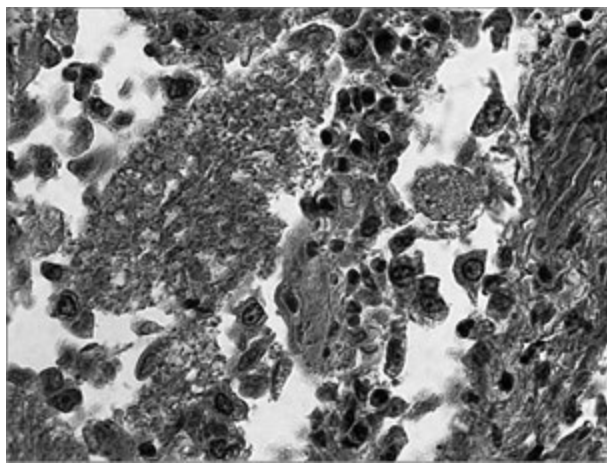


Рис. 5. Вогнищеві та дифузні скупчення грибних сфероїдів в альвеолах. Інтерстиційна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

простори були виповнені пінистим аморфним матеріалом, що складався з грибів *Pneumocystis*, які проліферують, і залишків клітин (азур-позитивних та ШИК-позитивних).

Колонії *Pneumocystis* у гістологічних препаратах можна було розпізнати за зовнішнім виглядом («стілники»). При великому збільшенні мікроскопа *Pneumocystis* мали тонкі стінки, овальну, округлу або серпоподібну форму (рис. 2).

В окремих *Pneumocystis*-позитивних зразках порівняльне мікроскопічне дослідження легеневої тканини, зафарбованої гематоксиліном та еозином, виявило невелику асоціацію гриба з незначними ураженнями легень за типом вогнищеві інтерстиційної пневмонії з потовщенням альвеолярних перетинок і зменшенням просвіту альвеол та серозно-десквамативної пневмонії з

помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією і внутрішньоальвеолярними дрібними геморагіями (рис. 3 та 4).

У деяких випадках спостерігали вогнищеві великі скупчення грибних сфероїдів. Поряд із цими ділянками легенева тканина була позбавлена *Pneumocystis*. Також зафіксовано дифузні моделі розподілу (рис. 5).

У більшості зразків легеневої тканини альвеолярні простори були виповнені грибом. Однак поширення *Pneumocystis* у важкоінфікованих легенях відрізнялося.

У двох зразках *P. jirovecii* локалізувалися в ділянках легень із гнійною пневмонією (рис. 6).

Порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості

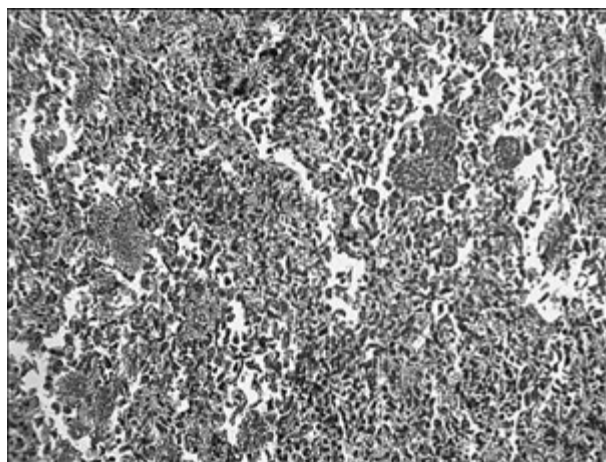
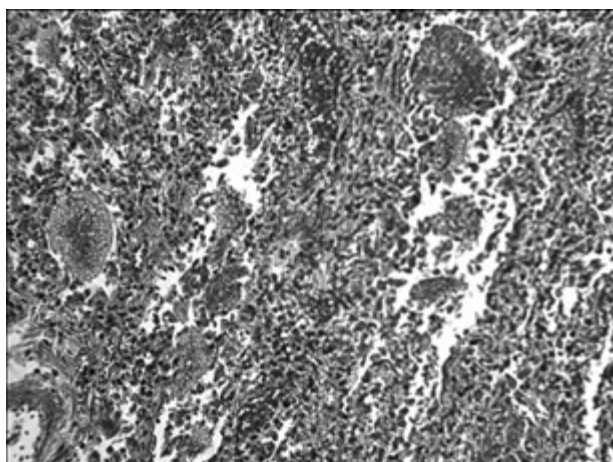


Рис. 6. Колонії *Pneumocystis* у ділянках легень із гнійною пневмонією при ВІЛ-інфекції/СНІДу
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

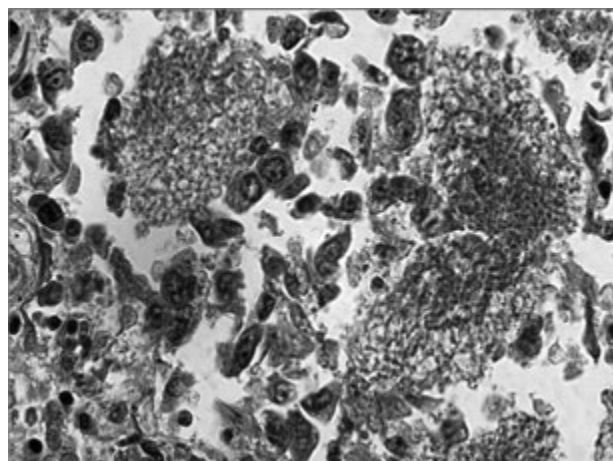


Рис. 7. Значне скупчення пневмоцист у просвітах альвеол із домішкою макрофагів та десквамованих альвеолоцитів у помірно і тяжко інфікованих легенях (2+ і 3+)

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

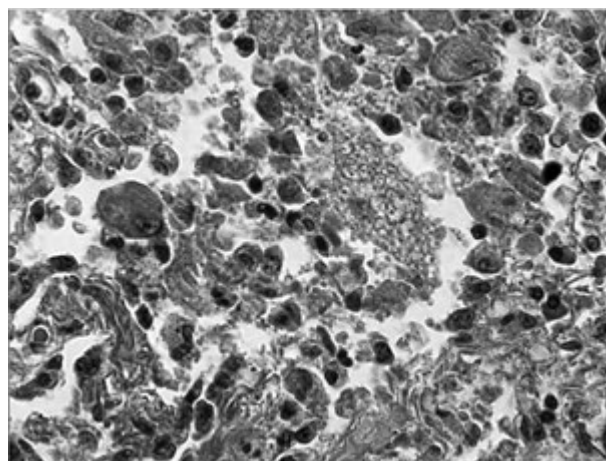


Рис. 8. Скупчення грибкових сфероїдів *Pneumocystis* в альвеолах. Наявність клітин різного розміру з морфологією макрофагів, що містять фагоцитовані організми *Pneumocystis*

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як масивне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах діагностовано в уражених легенях помірного і тяжкого ступеня (рис. 7).

Серед клітин ексудату траплялися макрофаги з фагоцитованими грибними тільцями (рис. 8).

При патоморфологічному дослідженні секційного матеріалу легень у двох випадках *P. jirovecii* нашу увагу привернула наявність гранулематозної реакції, при якій макрофаги невпорядковано локалізувалися довкола скупчень грибів і нагадували гранулематозні вузлики (рис. 9). В інших випадках розширені альвеоли були виповнені значною кількістю пневмоцист без виразної клітинної реакції навколо них. Інтерстицій нерівномірно інфільтрований мононуклеарами (рис. 10).

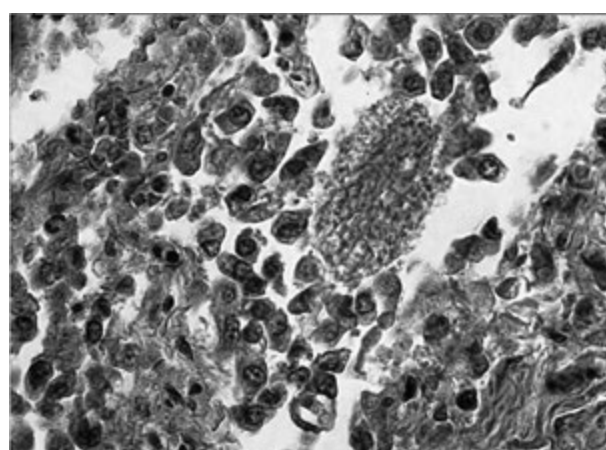


Рис. 9. Гранулематозна реакція зі скупченням макрофагів навколо *P. jirovecii* з утворенням гранулематозних вузликів

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

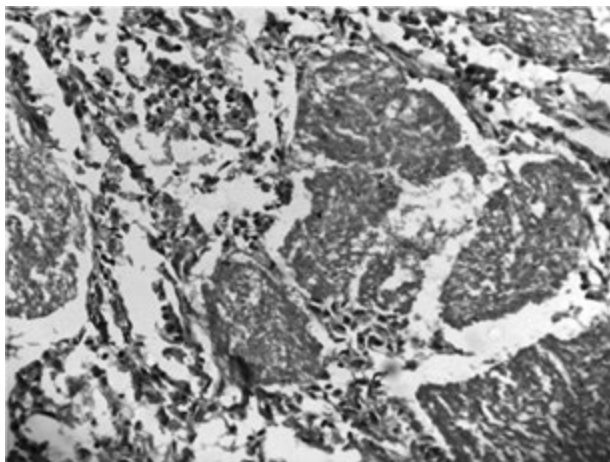


Рис. 10. Значна кількість пневмоцист в альвеолярних просторах без виразної клітинної реакції навколо них. Інтерстицій нерівномірно інфільтрований мононуклеарами

Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200.

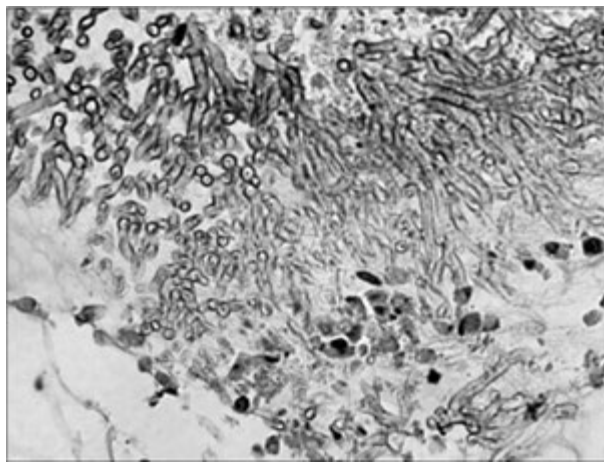


Рис. 11. Дрібні гнійно-некротичні вогнища зі значною кількістю аспергил в ексудаті. Аспергїли виглядають як дихотомічно розгалужені базofilні нитки міцелію гриба із септами

Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 400.

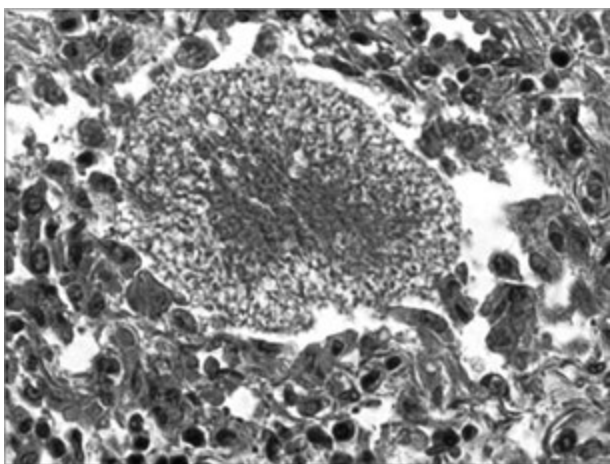


Рис. 12. Центральне еозинофільне ущільнення у вигляді темної плями в дифузному скупченні пневмоцист в альвеолярних просторах

Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 400.

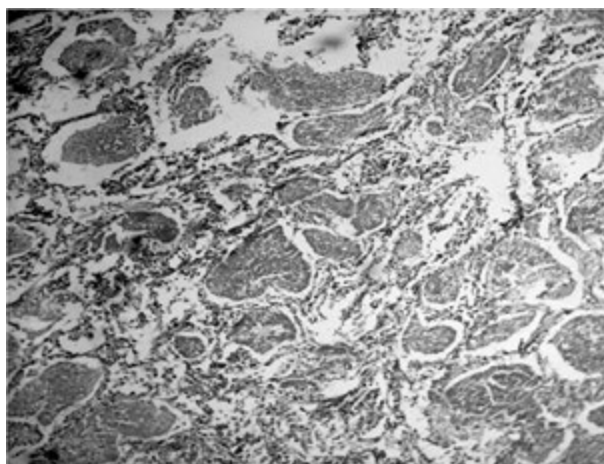


Рис. 13. Архітектура легень при пневмоцистній пневмонії відносно добре збережена

Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 100.

У випадках ВІЛ/СНІДу можлива наявність більше ніж однієї опортуністичної інфекції, тому важливо звертати увагу на супутні інфекційні агенти. Так, в одному випадку були виявлені дрібні гнійно-некротичні вогнища з аспергилами в ексудаті (аспергїли виглядали як дихотомічно розгалужені базofilні нитки міцелію гриба із септами) і гіперхромія ядер численних збільшених клітин альвеолярного й залозистого епітелію та ендотелію, імовірно, уражених вірусом герпесу (рис. 11). В іншому випадку пневмоцистної пневмонії мала місце реакція плеври у формі помірних фібринозних нашарувань.

У частині скупчень пневмоцист виявили центральне еозинофільне ущільнення у вигляді темної плями, що не спостерігається в грибів нит-

частого типу (наприклад, *Candida*) та грибах сферичної будови (наприклад, *Histoplasma*). Характерною ознакою пневмоцист є відсутність брунькування (рис. 12).

Незважаючи на високу концентрацію та дифузне скупчення *Pneumocystis*, легенева архітектура відносно добре збережена (рис. 13).

Смерть хворих настала внаслідок ізольованої легенево-серцевої недостатності або в поєднанні з набряком головного мозку.

Таким чином, незважаючи на поширеність пневмоцистної пневмонії як вторинної інфекції при ВІЛ, її прижиттєва діагностика є складним завданням через неспецифічність симптомів. Значну допомогу при цьому надає параклінічне дослідження, зокрема комп'ютерна томографія.

Морфологічна діагностика на макроскопічному рівні також не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резинисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини. Мікроскопічна верифікація чіткіша — наявність пінистих еозинофільних мас (пухких або грубших ущільнених) в альвеолах, що підтверджує специфічне фарбування реактивом ШИК (за потреби з додатковою гістохімічною реакцією для виключення наявності фібрину).

ВІЛ-інфекція/СНІД характеризується розвитком імуносупресії та підвищенням ризику розвитку опортуністичних інфекцій [3]. Багато грибів спричиняють легеневі захворювання в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом. До них належать *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* тощо [1, 2, 4, 26].

Pneumocystis jirovecii, раніше відомий як *P. carinii* [5], є нетиповим грибом, що виявляє легеневий тропізм. Після впровадження високоактивної антиретровірусної терапії для ВІЛ-інфекції та хіміопрофілактики *Pneumocystis* зменшилася частота пневмоцистної пневмонії, але її поширеність у країнах, що розвиваються, залишається високою та погано контрольованою. Пневмоцистна пневмонія, пов'язана зі СНІДом, є руйнівною хворобою в осіб, які не знають про ВІЛ-інфекцію, не мають доступу до антиретровірусної терапії, не переносять або не дотримуються лікування, а також в окремих випадках невдалої профілактики [8]. У нашому дослідженні в двох хворих на пневмоцистну пневмонію ВІЛ-інфекцію діагностовано вперше в стаціонарі методом імуноферментного аналізу.

Клінічна картина пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може відрізнятися від такої в інших пацієнтів з ослабленим імунітетом, її діагностика залишається складною через відсутність специфічних симптомів або ознак [27]. Хворі, залучені в наше дослідження, скаржилися на слабкість, втому, озноб, непродуктивний кашель, утруднене дихання, біль у грудях та задишку, які не зменшувалися й були резистентні до лікування. Клінічно діагностовано міокардит, двобічну пневмонію, туберкульоз легень, менінгоенцефаліт.

У багатьох юрисдикціях, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, діагностика може бути складною через відсутність доступу до розширеної та/або інвазивної діагностики [17].

Типовою рентгенографічною картиною пневмоцистної пневмонії є матове помутніння, яке іноді супроводжується вузликотими тіннями та/або

ущільненнями [24]. У проаналізованих нами випадках рентгенограма грудної клітки демонструвала дифузні, двобічні, симетричні інтерстиційні інфільтрати за типом «шліфованого скла». Також траплялися атипові рентгенологічні вияви, які нагадували вузлики. За даними R.B. Weyant та співавт. [27], двобічні інтерстиційні зміни на рентгенограмі грудної клітки хоча неспецифічні, але є класичними для пневмоцистної пневмонії. Тому диференційна діагностика з дифузними захворюваннями легень, зокрема з інтерстиційною пневмонією, що прогресує, може бути складним завданням.

Оскільки *P. jirovecii* надзвичайно складно культивувати *in vitro*, діагноз традиційно встановлюють за клінічними симптомами, даними рентгенографії та підтверджують за допомогою візуалізації мікроорганізмів при фарбуванні легневих зразків, таких як рідина бронхоальвеолярного лаважу або індуковане мокротиння [17, 23]. Так, бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем має чутливість 90–99 %, а трансбронхіальна та відкрита біопсія легень, які є найбільш інвазивними, мають найвищу чутливість — 95–100 %, тоді як індуковане мокротиння має низьку чутливість до *P. jirovecii*, тому його збір не рекомендується для діагностики [27].

Діагностика пневмоцистної пневмонії за допомогою мікроскопії далека від оптимальної, тому можливі хибні негативні результати. Новіші методи діагностики (полімеразна ланцюгова реакція, визначення β-D-глюкану) можуть допомогти під час тестування менш інвазивних зразків, таких як зразки верхніх дихальних шляхів або крові, зменшуючи клінічне навантаження [28]. З 2000-х років аналіз Fungitell був єдиним аналізом для вимірювання β-D-глюкану в сироватці з метою діагностики підозрюваної пневмоцистної пневмонії, який отримав дозвіл Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та отримав маркування Conformité Européenne [18].

Для гістологічної діагностики пневмоцистної пневмонії використовують різні методи фарбування (за Гімзою, Папаніколау, метенаміновим сріблом за Грокоттом, калькофлуором білим і толудіновим синім) [13]. Ми проаналізували різні методи фарбування. Фарбування калькофлуором білим є швидким, легким і недорогим методом виявлення *Pneumocystis*, але його недоліком є те, що для цього потрібен флуоресцентний мікроскоп, який може бути недоступним у багатьох лабораторіях у країнах, що розвиваються. Фарбування за Папаніколау ледь забарвлює стінку організмів, тому інфекцію можна легко пропустити.

За даними М.М. Номayoouni та співавт. [13] встановлено, що фарбування за Гімзою не було ефективним методом для виявлення *Pneumocystis* через його низьку чутливість (84 %), слабку специфічність (90 %) і негативну прогностичну цінність (69,2 %). Проте фарбування за Гроккотом—Гоморі й толудіновим синім мало найкращі параметри для рутинного використання в клінічних лабораторіях з обмеженими можливостями. Толудіновий синій був економічно ефективним і менш трудомістким методом, а метод Гроккота—Гоморі мав найвищу чутливість та специфічність. Таким чином, результати авторів свідчать про те, що фарбування толудіновим синім краще використовувати як основний скринінговий швидкий та економічний метод. У подальшому для підтвердження підозрілих зразків слід провести більш дороге та трудомістке фарбування за Гроккотом—Гоморі, щоб підвищити чутливість і специфічність кінцевих результатів тесту.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, азуро-еозином і ШИК-реакція допомогли діагностувати *Pneumocystis* і встановити гістопатологічні особливості пневмоцистної пневмонії, спричиненої *P. jirovecii* при ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Морфологічні ознаки інфікування *P. jirovecii* можуть бути дуже різними. Класичним виявленням є пінистий внутрішньоальвеолярний матеріал, в якому мікроорганізми виглядають як скупчення рожевого кольору при забарвленні гематоксиліном та еозином. Однак пінистий матеріал може бути вогнищевим або дифузним. Масивна проліферація *Pneumocystis*, що супроводжує тяжку, часто летальну пневмонію, була описана переважно в осіб із пригніченим імунітетом [27].

За даними J. Truong і J.V. Ashurst [25], *Pneumocystis* прикріплюється до епітелію альвеол І типу, що дає змогу пневмоцисті перейти з трофічної форми в кісту, призводить до дифузного пошкодження альвеол, порушення газообміну та дихальної недостатності.

У нашому дослідженні порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як дифузне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах було діагностовано в легенях з ураженням помірного і тяжкого ступеня.

Крім того, пінистий матеріал може не потрапити в невелику біопсію, зокрема в пацієнтів із помірним імунodefіцитом [22]. У деяких випадках пневмоцистної пневмонії легенева паренхіма виглядає нормальною і не спричиняє підозри на інфекцію *Pneumocystis*, особливо у хворих з ослабленим імунітетом. Іншими менш поширеними

морфологічними виявами *Pneumocystis*-інфекції є інтерстиційна пневмонія, фіброзувальне та дифузне альвеолярне пошкодження [22]. У проаналізованих нами випадках діагностувалася інтерстиційна пневмонія з потовщенням альвеолярних перегородок, помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та зменшенням просвіту альвеол із вогнищевими і дифузними скупченнями в них грибних сфероїдів. Крім того, в окремих випадках виявлена серозно-десквамативна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та внутрішньоальвеолярними дрібними геморагіями, у двох зразках *P. jirovecii* локалізувалися у фокусах гнійної пневмонії.

За даними літератури, гранульоми рідко трапляються при *Pneumocystis*-інфекції, вони переважно є некротичними та множинними [22]. При патоморфологічному дослідженні секційного матеріалу легень у двох випадках *P. jirovecii* виявлено наявність гранулематозної реакції, за якої макрофаги неупорядковано локалізувалися довкола скупчень грибів і нагадували гранулематозні вузлики. При більшому збільшенні рожевий пінистий матеріал був оточений клітинами різного розміру з морфологією макрофагів, що містять фагоцитовані організми *Pneumocystis*.

Провідними чинниками, що впливають на характер гранулематозних реакцій у легенях, є рівень імуносупресії, вірусного навантаження, виразність фіброзних змін, проведення етіотропної терапії, тривалість захворювання та своєчасність діагностики [1, 2].

Патоморфологічна картина ураження легень при пневмоцистній пневмонії у випадках ВІЛ-інфекції/СНІДу може комбінуватися із супутньою опортуністичною інфекцією — аспергильозом, цитомегаловірусною, герпетичною інфекцією тощо [26]. В одному розглянутому нами випадку пневмоцистна пневмонія при ВІЛ-інфекції/СНІДу асоціювалася з аспергилами в ексудаті, тому важливо виявляти інші інфекційні організми, які спричиняють легеневі захворювання в пацієнтів із ВІЛ.

Висновки

Pneumocystis jirovecii — умовно-патогенний мікроорганізм із легеневим тропізмом, що спричиняє тяжку пневмонію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Прижиттєва клініко-лабораторна діагностика пневмоцистної пневмонії ускладнена через неспецифічність симптомів.

Морфологічна діагностика на макроскопічному рівні також не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резинисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини.

Саме тому мікроскопічне дослідження уражених *P. jirovecii* легень у померлих пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом є обов'язковим для встановлення достовірного діагнозу і визначення характеру та виразності патоморфологічних особливостей пневмоцистної пневмонії.

Гістоморфологічно ураження легень *P. jirovecii* характеризувалися рожевим пінистим аморфним матеріалом у просвітах альвеол, що містив гриби, що проліферують, і залишки клітин. Порівняльна мікроскопічна оцінка виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як масивне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах діагностовано в легенях із ураженням помірного і тяжкого ступеня.

Джерела фінансування. Це дослідження та написання рукопису виконано без зовнішнього фінансування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Л.І. Волос; статистичне опрацювання матеріалу — Л.І. Волос; збір та опрацювання клінічного матеріалу — Г.Л. Столяр; написання і редагування тексту — Л.І. Волос, Г.Л. Столяр.

Список літератури

1. Баран СЗ, Дядик ОО. Патоморфологічна характеристика криптокозу легень та нирок при ВІЛ-інфекції/СНІД. Медична інформатика та інженерія. 2022;(3):54-9. doi: 10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13376.
2. Баран СЗ, Дядик ОО, Заріцька ВІ. Порівняльна характеристика гранулематозних уражень легень при туберкульозі, талкозі та криптокозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:31-38. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-31.
3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний Бюлетень № 52. К.: МОЗ України, Центр громадського здоров'я. 2021. 109 с. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_52_2021.pdf.
4. Волос ЛІ, Столяр ГЛ. Патоморфологічні особливості криптокозу легень і ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІД. Медична наука України. 2024;20(1):45-51. doi: 10.32345/2664-4738.1.2024.06.
5. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020 Nov 10;58(8):1015-28. doi: 10.1093/mmy/myaa024.
6. Bonnet P, Le Gal S, Calderon E, et al. *Pneumocystis jirovecii* in patients with cystic fibrosis: a review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Sep 29;10:571253. doi: 10.3389/fcimb.2020.571253. PMID: 33117730; PMCID: PMC7553083.
7. Bouhamdi A, Es-Sabbahi B, Amiali R, et al. Thirteen cases of pulmonary *pneumocystis* in HIV-negative patients. *Cureus*. 2023 Aug 13;15(8):e43409. doi: 10.7759/cureus.43409. PMID: 37706120; PMCID: PMC10496727.
8. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Jun;8(6):683-701. doi: 10.1586/eri.10.42. PMID: 20521896.
9. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218. doi: 10.1590/S0074-02761909000200008.
10. Chakravarthy KK, Cherukuri B, Anne S, Shankar TU, Mohan Reddy GM, Guttikonda N. An unusual case of severe *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) presenting as «recurrent cytokine storm» following COVID-19 infection. *J Assoc Physicians India*. 2021 May;69(5):78. PMID: 34189894.
11. Delanoe P, Delanoe M. Sur les rapports des kystes de Carinii du poumon des rats avec le trypanosoma Lewisii. *CR Acad Sci (Paris)*. 1912;155:658-60. French.
12. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature*. 1988 Aug 11;334(6182):519-22. doi: 10.1038/334519a0. PMID: 2970013.
13. Homayouni MM, Rostami A, Gholizadeh H, Mehbod ASA, Ebrahimi M, Mehravar S. Comparison of three cost effective staining methods for detection of *Pneumocystis jirovecii*. *J Parasit Dis*. 2017 Mar;41(1):298-301. doi: 10.1007/s12639-016-0776-3. PMID: 28316430; PMCID: PMC5339199.
14. Hughes WT, McNabb PC, Makres TD, Feldman S. Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974 Mar;5(3):289-93. doi: 10.1128/AAC.5.3.289. PMID: 4365115; PMCID: PMC428962.
15. Kumar R, Ison MG. Opportunistic infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1143-57. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.008. PMID: 31668195.
16. Lowe DM, Rangaka MX, Gordon F, James CD, Miller RF. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in tropical and low- and middle-income countries: a systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2013;8(8):e69969. doi: 10.1371/journal.pone.0069969. PMID: 23936365; PMCID: PMC3732248.
17. McDonald EG, Afshar A, Assiri B, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in people living with HIV: a review. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Mar 14;37(1):e0010122. doi: 10.1128/cmr.00101-22. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38235979; PMCID: PMC10938896.
18. Mercier T, Guldentops E, Patteet S, Beuselinck K, Lagrou K, Maertens J. Beta-d-Glucan for diagnosing *Pneumocystis* pneumonia: a direct comparison between the Wako β -Glucan Assay and the Fungitell Assay. *J Clin Microbiol*. 2019 May 24;57(6):e00322-19. doi: 10.1128/JCM.00322-19. PMID: 30918045; PMCID: PMC6535610.
19. Mezochow AK, Schaubel DE, Peyster EG, Lewis JD, Goldberg DS, Bittermann T. Hospitalizations for opportunistic infections following transplantation and associated risk factors: A national cohort study of Medicare beneficiaries. *Transpl Infect Dis*. 2024 Aug;26(4):e14317. doi: 10.1111/tid.14317. PMID: 38852064; PMCID: PMC11315637.
20. Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2004 Oct;10(10):1713-20. doi: 10.3201/eid1010.030985. PMID: 15504255; PMCID: PMC3323247.
21. Rali P, Veer M, Gupta N, Singh AC, Bhanot N. Opportunistic Pulmonary infections in immunocompromised hosts. *Crit Care Nurs Q*. 2016 Apr-Jun;39(2):161-75. doi: 10.1097/CNQ.000000000000109. PMID: 26919677.

22. Roden AC, Schuetz AN. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Nov;34(6):530-49. doi: 10.1053/j.semdp.2017.06.002. PMID: 28684133.
23. Tancharoen L, Muangsomboon S, Sarasombath PT, Angkasekwinai N. Extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in an advanced HIV-infected patient: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2023;23:185. doi: 10.1186/s12879-023-08143-w.
24. Tasaka S. *Pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-infected adults and adolescents: current concepts and future directions. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Aug 12;9(Suppl 1):19-28. doi: 10.4137/CCRPM.S23324. PMID: 26327786; PMCID: PMC4536784.
25. Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. [Updated 2023 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>
26. Wang RJ, Miller RF, Huang L. Approach to fungal infections in human immunodeficiency virus-infected individuals: *Pneumocystis* and beyond. *Clin Chest Med.* 2017 Sep;38(3):465-77. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.008. PMID: 28797489; PMCID: PMC5648010.
27. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: A review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021;22:1579-92. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989.
28. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 May;15(5):435-47. doi: 10.1080/14787210.2017.1305887. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28287010.
29. Xue T, Kong X, Ma L. Trends in the epidemiology of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without HIV infection. *Journal of Fungi.* 2023;9(8):812. doi: 10.3390/jof9080812.

L.I. Volos¹, H.L. Stoliar²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau», Lviv, Ukraine

Pathomorphological Features of Pneumonia Caused by *Pneumocystis Jirovecii* in Patients with HIV Infection/AIDS

Objective — to determine the nature and severity of the pathomorphological features of pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* in patients with (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Materials and methods. The pathomorphological study of autopsy material of 7 cases of HIV/AIDS was conducted on the basis of the Lviv Regional Pathological Bureau and the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. In all cases, HIV infection was diagnosed during life with serological verification. Opportunistic infections were diagnosed with suspected pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*). Microscopic examination of the lungs was carried out with additional staining with azure-eosin and PAS-reaction. For lung damage, a semiquantitative assessment was used: 1+ for mild damage, 2+ for moderate damage, and 3+ for severe damage.

Results and discussion. Morphological diagnosis of lung damage at the macroscopic level in the presence of *pneumocystis pneumonia* in cases of HIV/AIDS does not have absolutely specific symptoms, despite subtotal or total damage and the «rubbery» consistency of poorly aerated lung tissue. Histomorphologically, lung lesions caused by *P. jirovecii* were characterised by alveolar spaces filled with pink foamy amorphous material consisting of proliferating fungi and cellular debris. Comparative microscopic evaluation of histopathological lesions showed that in lungs with mild lesions, *Pneumocystis* was located in small amounts closer to the alveolar wall, whereas in lungs with moderate and severe damage, massive accumulation of these fungi was observed in the alveolar spaces. The affected lungs revealed interstitial inflammation with moderate lymphomacrophagic infiltration, the presence of a granulomatous reaction around clusters of *P. jirovecii* with the formation of small nodules and diffuse desquamation of alveolocytes, and, in the presence of aspergillus, the appearance of purulent-necrotic foci.

Conclusions. Histological examination of lungs affected by *P. jirovecii* in patients with HIV infection/AIDS is obligatory for verify a reliable diagnosis and to determine the nature and severity of the pathomorphological features of *pneumocystis pneumonia*.

Keywords: HIV infection/AIDS, *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystis pneumonia, lung histopathology, pulmonary complications, granuloma, granulomatous reaction.

Контактна інформація / Corresponding author

Волос Лілія Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри патологічної анатомії та судової медицини
<https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>
 E-mail: Liliya.volos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 19.12.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Волос ЛІ, Столяр ГЛ. Патоморфологічні особливості пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2025;2:49-58. doi: 10.30978/TB2025-2-49.
- Volos LI, Stoliar HL. [Pathomorphological Features of Pneumonia Caused by *Pneumocystis jirovecii* in Patients with HIV Infection/AIDS]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2025;2:49-58. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-49>. Ukrainian.



M.M. Shylo

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Indicators of Secretory Immunity of Oral Fluid in Children with Inflammatory Periodontal Disease on the Background of Tuberculosis

Diseases of periodontal tissues in humans continue to be one of the most pressing problems of modern dentistry and, according to the WHO, rank sixth among common diseases and second in frequency among all dental diseases. The etiological factors of inflammation in periodontal tissues are qualitative and quantitative changes in the oral microflora, systemic factors, which in 85 % of cases are concomitant, and impaired immune system parameters.

Objective – to evaluate the state of the main indicators of local immunity of oral fluid in children with inflammatory periodontal disease against the background of respiratory tuberculosis.

Materials and methods. The study of indicators of secretory immunity of oral fluid was conducted in 72 children aged 7, 12 and 15 years with inflammatory periodontal disease against the background of respiratory tuberculosis (main group). The control group consisted of 43 healthy children of similar age with clinically healthy periodontal tissues. Immunological examination included determination of the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, concentration of immunoglobulins of different classes and lysozyme in the oral fluid.

Results and discussion. It was found that the state of local oral immunity in children with inflammatory periodontal disease on the background of tuberculosis was manifested by an increase in pro-inflammatory interleukin IL-1 β with age from (56.1 ± 1.7) pg/mL in 7-year-olds to (40.2 ± 1.74) pg/mL in 15-year-olds and a decrease in IL-4 levels from (28.7 ± 0.3) pg/mL in 7-year-olds to (20.6 ± 0.6) pg/mL in 15-year-olds. The levels of sIgA and IgA showed a downward trend, and the content of IgG increased from (0.554 ± 0.014) g/L in 7-year-olds to (0.822 ± 0.016) g/L in 15-year-olds, which can be considered a possible factor in prolonging inflammation and evidence of a disruption in the relationship between the secretory and humoral components of local immunity. The level of lysozyme in the oral fluid decreased from (23.42 ± 1.14) μ g/L in 7-year-olds to (14.43 ± 1.12) μ g/L in 15-year-olds.

Conclusions. In children with inflammatory periodontal disease against the background of respiratory tuberculosis, there is a strain on the secretory immunity of the oral fluid, which is manifested by an imbalance of interleukins and immunoglobulins of different classes. A decrease in sIgA and IgA and an increase in IgG can be considered factors of prolongation of the inflammatory process in the periodontium in the setting of tuberculosis.

Keywords

Children, tuberculosis, periodontium, oral fluid, immunological parameters.

Despite advances in various fields of medicine, tuberculosis continues to be a global problem. Children are particularly vulnerable to tuberculosis. According to WHO, 1.2 million children contract-

ed tuberculosis in 2019 alone [6, 12, 22]. Therefore, studies of associated diseases, in particular periodontal pathology in patients with respiratory tuberculosis, are of particular importance.

Diseases of periodontal tissues in humans continue to be one of the most pressing problems of modern dentistry which, according to the WHO, rank sixth among common diseases and second in frequency among all dental diseases [1, 17]. According to the WHO, periodontal disease occurs in 65 % of adults in developed countries and in more than 90 % of the population of developing countries. A WHO scientific report has shown that the prevalence and intensity of periodontal disease increases with age: children aged 5–6 years manifest gingivitis, which peaks at puberty, and by the age of 40 periodontal disease affects 100 % of the population [21, 23].

Epidemiological studies of recent years have shown a high prevalence of periodontal tissue diseases in children and adolescents in different regions of Ukraine [1, 10]. According to the authors, the prevalence of periodontal disease ranges from 51 % to 100 % of children and adolescents and is the second most common among all dental diseases [7, 16, 18].

Inflammatory and inflammatory-dystrophic changes in periodontal tissues occur against the background of a decrease in general somatic health, which causes a combined effect of both social and hereditary factors [11, 13, 14]. General somatic diseases in 85 % of cases are concomitant and activate the pathological process in the periodontium. Periodontal damage in various diseases of internal organs is more common, the more severe the form of the disease and the longer the course [8, 9]. The presence of somatic diseases contributes to a decrease in the body's reactivity, which creates conditions for reducing the resistance of the surrounding tooth tissues to plaque bacteria and activating the parodontopathogenic microflora. That is, inflammatory periodontal diseases are diseases with systemic factors of etiology and pathogenesis [3, 11, 15, 17].

Inflammatory processes in periodontal tissues are considered a pathological process caused by a complex of bacterial agents due to a violation of homeostasis between the subgingival microflora and the body's defense mechanisms, but they play a greater role than periodontal pathogens, in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases, immune mechanisms of its development play a greater role, because the immune system is one of the most sensitive and rapidly responds to adverse factors that affect the body and plays a key role in the mechanisms of human health disorders under the influence of adverse factors [9, 11, 20].

Scientific research in recent years has shown that different forms and stages of development of inflammatory and dystrophic-inflammatory periodontal diseases have differently directed immune status disorders. In the early stages of the inflammatory process in the periodontium (gingivitis, localised

periodontitis), more pronounced changes are observed in the humoral link of the immune system, and the development of generalised periodontitis is characterised by more pronounced changes in the cellular immune system [2, 10, 13].

Local factors play a significant role in the development of periodontal pathology, but systemic processes that lead to changes in the body and structural damage to periodontal tissues are also important. That is, a whole range of immunological, biochemical, structural and other pathological changes in the body are involved in the mechanisms of inflammatory alteration of periodontal tissues, accompanied by pathochemical, morphological, immune and biochemical changes in the periodontium [4, 9, 23].

Oral fluid, combining external and internal factors of the pathogenesis of inflammatory diseases of periodontal tissues, plays a significant role in the development of inflammatory processes in the oral cavity, so timely detection of qualitative changes in oral fluid, especially in children with somatic diseases, will make it possible to establish their role in the formation of pathological changes [6, 14].

Literature data on immunological reactivity in periodontal diseases are quite diverse and contradictory, as indicated by both domestic and foreign researchers, which is explained, on the one hand, by the heterogeneity of methods for assessing immune status, and on the other hand, by the fact that immunological reactivity in periodontal diseases depends on the severity, phase of the disease, age of patients, genetic predisposition, comorbidities and other circumstances [8, 18, 23].

Objective — to evaluate the state of the main indicators of local immunity of oral fluid in children with inflammatory periodontal disease against the background of respiratory tuberculosis.

Materials and methods

To assess the state of secretory immunity of the oral fluid, 72 children aged 7, 12 and 15 years with inflammatory periodontal disease (localised periodontitis and catarrhal gingivitis) against the background of respiratory tuberculosis (main group) were examined. The control group consisted of 43 healthy children of the same age with clinically healthy periodontal tissues. The diagnosis of inflammatory periodontal disease was made according to the classification of M.F. Danilevskyi [5]. The dental status was determined according to generally accepted methods with a mandatory interview and examination of children. The material for assessing the state of local immunity was oral fluid, which was collected in the morning, on an empty stomach, without additional stimulation, before morning oral

Table. Indicators of local immunity of the oral cavity in inflammatory periodontal diseases in children with respiratory tuberculosis

Indicators	Age in years					
	7		12		15	
	The main group (n = 18)	Control group (n = 17)	The main group (n = 25)	Control group (n = 15)	The main group (n = 29)	Control group (n = 11)
IL-1 β , pg/mL	56.1 $\pm$ 1.7*	46.4 $\pm$ 1.4	110.6 $\pm$ 1.5*	50.3 $\pm$ 0.6	140.2 $\pm$ 1.7*	56.8 $\pm$ 0.4
IL- 4, pg/mL	28.7 $\pm$ 0.3	32.5 $\pm$ 0.8	22.8 $\pm$ 0.4*	35.7 $\pm$ 0.3	20.6 $\pm$ 0.6*	37.8 $\pm$ 0.6
s IgA, g/L	0.346 $\pm$ 0.040	0.387 $\pm$ 0.140	0.315 $\pm$ 0.033*	0.345 $\pm$ 0.021	0.303 $\pm$ 0.013*	0.310 $\pm$ 0.014*
IgA, g/L	0.340 $\pm$ 0.0240*	0.408 $\pm$ 0.036	0.310 $\pm$ 0.038*	0.353 $\pm$ 0.024	0.220 $\pm$ 0.022*	0.284 $\pm$ 0.060
IgG, g/L	0.554 $\pm$ 0.0140	0.502 $\pm$ 0.010	0.782 $\pm$ 0.019*	0.545 $\pm$ 0.030	0.822 $\pm$ 0.016*	0.598 $\pm$ 0.015
Lz, μ g/L	23.42 $\pm$ 1.14*	30.82 $\pm$ 1.16	16.56 $\pm$ 1.02*	32.47 $\pm$ 1.02	14.43 $\pm$ 1.12*	35.21 $\pm$ 1.15

Note. * The probability of difference with the control group ($p < 0.05$).

hygiene, for a fixed time (5 minutes). The concentration of IgA and IgG immunoglobulins in the oral fluid was determined by the method of radial immunodiffusion in an agar gel according to G.M. Mancini, et al [19]. The content of interleukins IL-1 β , IL-4, secretory sIgA and lysozyme (Lz) in the oral fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a reagent from ASSAYPRO (USA). The results were read on a Stat Fax 1904 enzyme-linked immunosorbent assay analyser. The results were analysed statistically using Student's t-test.

Results and discussion

The results of the research obtained in the study of indicators of secretory immunity of the oral fluid are shown in the Table.

The level of proinflammatory IL-1 β in 7-year-old children of the main group was 1.2 times higher than that of children with intact periodontium (control group) – (56.1 $\pm$ 1.7) *vs.* (46.4 $\pm$ 1.4) pg/mL ($p < 0.05$). The concentration of IL-1 β in children aged 12 years was already significantly higher than that of the control group ((50.3 $\pm$ 0.06) pg/mL) and amounted to (110.6 $\pm$ 1.5) pg/mL ($p < 0.05$), or 2.2 times higher. The most pronounced increase in IL-1 β was determined in 15-year-old children – (140.2 $\pm$ 1.74) *vs.* (56.8 $\pm$ 0.04) pg/mL ($p < 0.05$) or 2.4 times higher than in the control group. The content of anti-inflammatory IL-4 in the oral fluid of the main group showed a downward trend. Thus, in 7-year-old children of the main group, IL-4 was slightly different from that of children with intact periodontium – (28.7 $\pm$ 0.3) *vs.* (32.5 $\pm$ 0.89) pg/mL ($p > 0.05$). The concentration of IL-4 in children aged 12 years underwent a more pronounced decrease and amounted to ((22.8 $\pm$ 0.4) pg/mL) or 1.6 times lower than that of the control group ((35.7 $\pm$ 0.3) pg/mL) ($p < 0.05$). A similar dynamics

of IL-4 reduction, but more pronounced, was determined in 15-year-old children – (20.6 $\pm$ 0.6) *vs.* (37.8 $\pm$ 0.6) pg/mL ($p < 0.05$) or 1.8 times lower than in the control group.

That is, an imbalance in the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins IL-1 β and IL-4 was detected in the oral fluid of the examined children of these age groups.

Given that IL-1 β is the initiator of the cytokine cascade in periodontal tissues, and IL-4 has the ability to block the spontaneous and induced release of IL-1 β and other proinflammatory cytokines [9, 15], a decrease in the level of IL-4 in the oral fluid can be considered an unfavorable sign of periodontal inflammatory disease, especially in the setting of respiratory tuberculosis.

Determination of the content of secretory sIgA, as the main link of local immunity of the oral cavity, which plays a protective function, revealed a tendency to its decrease among the subjects of the main group compared to the data in the control group.

In 7-year-old children of the main group, the content of secretory sIgA was reduced compared with that of children with intact periodontium – (0.346 $\pm$ 0.044) *vs.* (0.387 $\pm$ 0.014) g/L ($p > 0.05$). Similar changes were found in 12-year-olds, in whom the level of sIgA was (0.315 $\pm$ 0.033) g/L compared to the control data of (0.345 $\pm$ 0.021) g/L ($p > 0.05$). The decrease in sIgA content in 15-year-old children was the most pronounced compared to the data in children aged 7 and 12 years, as well as in children with intact periodontium – (0.303 $\pm$ 0.013) *vs.* (0.310 $\pm$ 0.014) g/L ($p > 0.05$). In the oral fluid of the main group, a similar tendency to decrease the level of IgA with age was found. Thus, in 7-year-old children, the level of IgA was (0.340 $\pm$ 0.024) g/L compared to the data in children with intact periodontium (0.408 $\pm$ 0.036) g/L ($p < 0.05$) or 1.2 times lower.

In children aged 12 years, the level of IgA was lower than in the control group — (0.310 ± 0.038) vs. (0.353 ± 0.024) g/L ($p < 0.05$). The most pronounced decrease in IgA levels was observed in children aged 15 years — (0.220 ± 0.022) vs. (0.284 ± 0.060) g/L in intact periodontium ($p < 0.05$) or 1.3 times lower. The local immunity of the oral cavity of the main group is characterised by an increase in the level of IgG. Thus, the concentration of IgG in the oral fluid of 7-year-olds was slightly higher than that of children with intact periodontium — (0.55 ± 0.014) vs. (0.502 ± 0.010) g/L ($p > 0.05$).

However, in 12-year-olds, IgG levels exceeded those in the control group by 1.5 times and amounted to (0.782 ± 0.019) vs. (0.545 ± 0.030) g/L ($p < 0.05$). In 15-year-old children of the main group, the level of IgG was the highest — (0.822 ± 0.016) vs. (0.598 ± 0.015) g/L in the control group ($p < 0.05$), or 1.6 times higher than in intact periodontium. The average IgG levels in the main group were 1.3 times higher than the average level in the control group — (0.719 ± 0.016) vs. (0.548 ± 0.014) g/L ($p < 0.05$).

The determination of the content of Lz in the oral fluid, as one of the main humoral factors of nonspecific defense, revealed a decrease in its level in children with age. Thus, the level of Lz in 7-year-olds was 1.3 times lower than in children with intact periodontium — (23.42 ± 1.14) vs. (30.82 ± 1.16) µg/L ($p < 0.05$). A more pronounced decrease in Lz was determined in 12-year-olds — (16.56 ± 1.017) vs.

(32.47 ± 1.02) µg/L ($p < 0.05$) or 1.8 times lower than the control level. The most pronounced decrease was observed in the level of Lz in 15-year-olds of the main group compared to the data in children with intact periodontium — (14.43 ± 1.12) vs. (35.21 ± 1.15) µg/L ($p < 0.05$) or 2.1 times lower.

Conclusions

In children with inflammatory periodontal diseases occurring against the background of respiratory tuberculosis, changes in local immunity were detected, manifested by an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins. A decrease in IL-4 levels can be considered an unfavorable sign of inflammatory periodontal disease. Decreases in secretory sIgA and IgA indicate a weakening of the adaptation and compensatory mechanisms of secretory immunity, and an increase in IgG levels indicates the predominance of the inflammatory component (IgG) over the protective component (sIgA), which is especially pronounced with age in the examined children, indicating a violation of the relationship between the secretory and humoral links of local oral immunity. A decrease in the level of lysozyme in the oral fluid indicates a dysfunction of the monocyte-macrophage system and a pronounced stress on the state of local immunity of the oral cavity in inflammatory periodontal diseases against the background of respiratory tuberculosis in children.

No conflict of interest.

References

1. Антоненко НЮ, Комісаренко ЮІ, Малий ДЮ та ін. Ефективність використання препаратів вітаміну D3 в лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих з поєднаною ендокринною патологією: імунологічний аспект. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;6(8):150-156.
2. Баліцька ОЮ. Особливості змін рівнів протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1:2(149):331-333.
3. Батіг ВМ, Глушенко ТА. Взаємозв'язок захворювань пародонту із метаболічним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(2):14-20.
4. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, Тімохіна ТО. Порушення місцевого імунітету та цитокінового статусу у хворих на генералізований пародонтит. Сучасна стоматологія. 2019;1:34-37. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_1_9.
5. Данилевський МФ, Борисенко АВ. Захворювання пародонта. К.: Здоров'я; 2000. С. 5-6; 113-143.
6. Єрмакова ЛГ, Павленко СГ. Особливості перебігу стоматологічних хвороб у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2010;3(3):30-77.
7. Заболотний ТД, Дутко ГЗ, Виноградова ОМ. Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини розумово відсталих дітей із захворюваннями твердих тканин зубів та пародонта. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;7(16):186-190.
8. Кононова ОВ. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит в умовах психоемоційного стресу. Сучасна стоматологія. 2019;1:42-45.
9. Костура ВЛ, Безвушко ЕВ, Лаповець ЛЄ. Особливості цитокінового статусу в ротовій рідині у дітей з хронічним катаральним гінгівітом та надмірною масою тіла. Вісник стоматології. 2016;1:48-51.
10. Костура ВЛ, Безвушко ЕВ. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта у дітей із надмірною масою тіла. Клінічна стоматологія. 2017;2:42-47.
11. Лебідь ОІ. Особливості клінічних проявів ураження тканин пародонта у підлітків на тлі аліментарно-конституціонального ожиріння. Клінічна стоматологія. 2017;3:57-62.
12. Петренко ВІ, Норейко СБ, Бондаренко ЯВ, Галан ІО, Стопоянський ОВ. Сучасний погляд на механізм виникнення та розвиток латентної туберкульозної інфекції. Огляд літератури. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. 2022;3(50):60-67. doi: 10.30978/TB2022-3-60.
13. Славінська ВВ, Курченко АІ, Антоненко АЮ. Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей з генералізованим катаральним гінгівітом, асоційованим з atopічним дерматитом. Сучасна стоматологія. 2019;4:2-55.
14. Хоменко ЛЮ, Марушко ЮВ, Московенко ОД, Дуда ОВ. Взаємозв'язок запальних захворювань тканин пародонта та соматичних захворювань у дітей. Огляд літератури. Новини стоматології. 2015;2(83):90-94.
15. Шило ММ. Вплив імунологічної реактивності організму на стан місцевого імунітету хворих на туберкульоз дітей з патологією пародонта. Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів:

сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції». Матеріали конференції. Україна. м. Чернівці. 16-17 березня 2023 р. С. 59-63.

16. Янчук АО, Скиба ВЯ, Катеринчук ІП та ін. Епідеміологічні дослідження та моніторинг стоматологічної захворюваності у дітей України. Світ медицини та біології. 2019;2(68):154-158.
17. Graham SM, Marais BJ, Farhana A. Tuberculosis in children and adolescents; progress and perseverance. Pathogens. 2022;11(4):392. doi: 10.3390/pathogens11040392.
18. Lifshitz F, Casavalle PL, Bordoni N, et al. Oral Health in Children with Obesity or Diabetes Mellitus. Pediatr Endocrinol Rev. 2016; 14(2):159-67. <https://europepmc.org/article/med/28508609>.
19. Mancini G. Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965 Sep;2(3):235-54. doi: 10.1016/0019-2791(65)90004-2.
20. Sfasciotti GL, Marini R, Pacifici A, et al. Childhood overweight-obesity and periodontal diseases: is there a real correlation? Ann Stomatol (Roma). 2017 Jan 10;7(3):65-72. PMID: PMC5231792 PMID: 28149453.
21. WHO. Bulletin of the World Health Organization. <https://www.who.int/publications/journals/bulletin>.
22. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
23. Yucel-Lindberg T, Bege T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. Expert Rev Mol Med. 2013 Aug 5;15:e7. doi: 10.1017/erm.2013.8.

М.М. Шило

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів

Показники секреторного імунітету ротової рідини в дітей із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу

Захворювання тканин пародонта в людини є однією з актуальних проблем сучасної стоматології. За даними ВООЗ, вони посідають шосте місце серед поширених захворювань та друге місце за частотою серед стоматологічних захворювань. Етіологічними чинниками розвитку запалення в тканинах пародонта є якісні та кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, системні чинники, які у 85 % випадків є супутніми, та зміна показників імунної системи.

Мета роботи — оцінити стан основних показників місцевого імунітету ротової рідини в дітей із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу органів дихання.

Матеріали та методи. Вивчення показників секреторного імунітету ротової рідини проведено в 72 дітей віком 7, 12 та 15 років із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу органів дихання (основна група). Контрольну групу утворено з 43 здорових дітей аналогічного віку з клінічно здоровими тканинами пародонта. Імунологічне обстеження передбачало визначення рівня прозапальних і протизапальних цитокінів, імуноглобулінів різних класів та лізоциму в ротовій рідині.

Результати та обговорення. Установлено, що стан місцевого імунітету порожнини рота в дітей із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу органів дихання характеризувався зростанням із віком рівня прозапального інтерлейкіну IL-1 β — від ($56,1 \pm 1,7$) пг/мл у 7-річних дітей до ($140,2 \pm 1,74$) пг/мл у 15-річних та зменшенням вмісту IL-4 — від ($28,7 \pm 0,3$) пг/мл у 7-річних дітей до ($20,6 \pm 0,6$) пг/мл у 15-річних. Рівні sIgA та IgA мали тенденцію до зниження, а вміст IgG зростав від ($0,554 \pm 0,014$) г/л у 7-річних дітей до ($0,822 \pm 0,016$) г/л у 15-річних, що можна розглядати як чинник продовження запалення і свідчення порушення взаємозв'язку між секреторною та гуморальною ланками місцевого імунітету. Рівень лізоциму в ротовій рідині знижувався — від ($23,42 \pm 1,14$) мкг/л у 7-річних дітей до ($14,43 \pm 1,12$) мкг/л у 15-річних.

Висновки. У дітей із запальними захворюваннями пародонта на тлі туберкульозу органів дихання спостерігається напруження показників секреторного імунітету ротової рідини, що виявляється дисбалансом інтерлейкінів та імуноглобулінів різних класів. Зниження рівня sIgA та IgA і збільшення вмісту IgG можна розглядати як чинники пролонгування запального процесу в пародонті на тлі туберкульозу.

Ключові слова: діти, туберкульоз, пародонт, ротова рідина, імунологічні показники.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 13.03.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 02.04.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shylo MM. Indicators of Secretory Immunity of Oral Fluid in Children with Inflammatory Periodontal Disease on the Background of Tuberculosis. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:59-63. doi: 10.30978/TB2025-2-59.
- Shylo MM. Indicators of Secretory Immunity of Oral Fluid in Children with Inflammatory Periodontal Disease on the Background of Tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:59-63. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-59>.



І.Д. Дужий, В.Я. Пак, А.Д. Клочко,
Л.А. Бондаренко, Р.З. Еластал
Сумський державний університет

Особливості розвитку синдрому Фредеріка як маркера тяжкого перебігу коронавірусної хвороби

Синдром Фредеріка є рідкісним аритмічним захворюванням провідної системи серця, що впливає на розвиток чи прогресування ішемічних змін міокарда (тканинна гіпоксемія кардіоміоцитів), спричинених гіпоксією. Коронавірусна інфекція, уражаючи паренхіму легень, призводить до дихальної недостатності, що створює ідеальні умови для клінічних виявів зазначеного ускладнення, найбільш грізним з яких є синдром Морганьї—Адамса—Стокса. Останній вважають показанням до невідкладної імплантації електрокардіостимулятора, що буває неможливим у тяжких киснезалежних пацієнтів. При несвоєчасному встановленні діагнозу існує висока ймовірність розвитку поліорганної недостатності, за якої прогноз для хворого несприятливий, що зумовлює актуальність проблеми.

Мета роботи — вивчити особливості розвитку та перебігу синдрому Фредеріка за тяжкої коронавірусної хвороби.

Матеріали та методи. Ми спостерігали 2 хворих, у яких розвинувся синдром Фредеріка під час перебування в інфекційному відділенні з приводу тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Сатурація еритроцитів при госпіталізації становила 84 %. Обидва хворих були чоловіками віком понад 70 років.

Результати та обговорення. Хворі при госпіталізації з діагностованим тяжким перебігом коронавірусної хвороби мали задишку змішаного генезу, що прогресувала, дискомфорт у грудях, тахіпное, тахікардію, виразні набряки нижніх кінцівок, сатурацію еритроцитів 84 %. Виявлені симптоми не були пов'язані з просторовим положенням тіла хворого (вертикальне чи горизонтальне). Електрокардіографія дала змогу встановити наявність аритмії.

Висновки. Коронавірусна інфекція є тригером, що спричиняє ішемічні зміни серця, на тлі яких можливі аритмічні ускладнення, зокрема синдром Фредеріка.

Ключові слова

Коронавірусна інфекція, коронавірусна хвороба, аритмії, гостра серцево-судинна недостатність.

Синдром Фредеріка (СФ) являє собою поєднання фібриляції передсердь з повною атріовентрикулярною блокадою, є рідкісною аритмією, за якої показана імплантація штучного водія ритму [11]. Особливістю СФ є скорочення передсердь із частотою понад 140/хв, шлуночків — із максимальною здатністю до 40—60/хв. У такій ситуації шлуночки не здатні самостійно забезпечити організм необхідною кількістю крові та, відповідно, киснем для адекватної роботи органів і систем [10].

Уперше феномен описав у 1904 р. бельгійський вчений Leon Fredericq, на честь якого згодом був названий синдром (Frederick's syndrome) [3].

Синдром Фредеріка не є самостійним захворюванням, а трапляється як ускладнення чи супутній патологічний процес. Етіологічною причиною розвитку СФ можуть бути перенесені чи наявні у хворого інфаркт міокарда, міокардит, уроджені вади розвитку, зокрема аортального клапана, стеноз мітрального клапана, декомпенсована серцева недостатність. Імовірність роз-

витку синдрому значно збільшується за наявності у хворого фібриляції передсердь, яка є одним із основних функціональних критеріїв СФ [4, 6].

Провокувати маніфестацію ускладнення за типом синдрому Фредеріка можуть нефізіологічні впливи та навантаження, зокрема фізичні та інтоксикаційні, наприклад, інфекційного походження [1]. Клінічно у таких хворих спостерігаються запаморочення та епізоди Морганьї—Адамса—Стокса. Такі напади дуже небезпечні для осіб, робота яких пов'язана із точними часовими і просторовими маніпуляціями (водії, електрики, лікарі, медичні сестри тощо) [7, 8].

Відомо, що ішемічна хвороба серця впливає на генерацію імпульсів у синоатріальному вузлі (пришвидшує їх), що підсилює десинхронізацію роботи передсердь і шлуночків та може спричинити розвиток СФ [5].

Коронавірусна хвороба (КХ), особливо тяжкий її перебіг, провокує гіпоксемію та гіпоксію, що підсилює ішемію органів дихальної, серцево-судинної, ендокринної та інших систем і може стати основою для формування СФ. Подібну роль може відігравати інтоксикаційний синдром.

Установлена роль продуктів цитокінового шторму, а саме фактора Віллебрандта та ендотеліну-1, які є загальновизнаними маркерами ендотеліальної дисфункції [2]. Виявлено, що в осіб із фібриляцією передсердь значно зростає вміст фактора Віллебрандта, що за наявності зазначених ризиків призводить до порушення ритму серця, яке може стати несумісним із життям у період маніфестації чи у віддалений період, що потребує встановлення водія ритму [9].

У випадках незбалансованої десинхронізації роботи передсердь і шлуночків ускладнення може періодично супроводжуватися синдромом Морганьї—Адамса—Стокса, за якого розвивається гіпоксична серцева недостатність, гіпоксична енцефалопатія, і, як наслідок, поліорганна недостатність. Тривалість перебігу СФ при КХ залежить від тяжкості КХ, супутніх захворювань, особливо серцево-судинних, часу встановлення діагнозу та заходів, спрямованих на компенсацію гіпоксемії—гіпоксії, які зазвичай супроводжують КХ та її ускладнення. Таким заходом може бути своєчасне встановлення водія ритму, без цього прогноз для хворого несприятливий, що зумовлює актуальність проблеми.

Мета роботи — вивчити особливості розвитку та перебігу синдрому Фредеріка за тяжкої коронавірусної хвороби.

Матеріали та методи

Проаналізовано історію хвороби 241 пацієнта із порушеннями серцевого ритму (з тяжким

Таблиця 1. Розподіл госпіталізованих пацієнтів за статтю

Історії хвороб пацієнтів	Чоловіки		Жінки	
	Абс.	%	Абс.	%
Виписаних живими	67	52,3	90	79,7
Померло	61	47,7	23	20,3

Таблиця 2. Розподіл госпіталізованих пацієнтів за віком

Вік пацієнтів, роки	Чоловіки		Жінки	
	Абс.	%	Абс.	%
20–30	1	0,4	0	0,0
31–40	4	1,6	4	1,6
41–50	11	4,5	9	3,6
51–60	30	12,3	28	11,5
61–70	43	17,5	39	15,9
71–80	20	8,2	19	7,8
81–90	22	9,0	14	5,7
91–100	1	0,4	0	0,0

перебігом) із 6697, госпіталізованих із приводу КХ в інфекційне відділення в 2020–2023 рр. Із цих пацієнтів 94 (34,8 %) померли, решту було виписано зі стаціонару (табл. 1).

Серед пацієнтів жінок було менше, ніж чоловіків (113 та 128 відповідно; $p > 0,05$). Серед померлих переважали чоловіки (в 1,8 разу, $p < 0,05$).

Більшість пацієнтів були віком понад 50 років (89,6 %; $p < 0,05$) — 116 чоловіків та 100 жінок ($p > 0,05$). Серед хворих із тяжким перебігом осіб віком 20–40 і 91–100 років було найменше: 3,6 та 0,4 % відповідно (табл. 2).

При аналізі медичної документації враховували клінічні дані, результати лабораторних та інструментальних досліджень (електрокардіографія (ЕКГ), пульсоксиметрія).

Клінічно всі хворі мали лихоманку, катаральні вияви (сильний імперативний кашель), астеничний синдром (сильний головний біль, загальна слабкість, швидка втомлюваність), задишку змішаного характеру незалежно від ступеня ураження дихальних шляхів.

З інструментальних методів діагностики застосовували функціональні (пульсоксиметрія, ЕКГ) і променеві (рентгенографія органів грудної порожнини, трансторакальна ехокардіографія (ЕХО-КГ), ультразвукове дослідження грудної порожнини, трансабдомінальне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого таза, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини) дослідження.

Таблиця 3. Супутні захворювання

Стан	Абс.	%
Хронічна серцева недостатність		
І стадія	5	2,1
ІА стадія	27	11,2
ІБ стадія	9	3,7
ІІІ стадія	1	0,4
Фібриляція передсердь	15	6,0
Тріпотіння передсердь	1	0,4
Синдром Фредеріка	2	0,8
Артеріальна гіпертензія		
1-й ступінь	9	3,7
2-й ступінь	57	23,7
3-й ступінь	4	1,7
Цукровий діабет 2 типу	31	12,9
Хронічний пієлонефрит/гломерулонефрит	2	0,8
Хронічне обструктивне захворювання легень	4	1,7
Бронхіальна астма	1	0,4
Разом	123	51,0

Усі виконані аналізи були запропоновані для виявлення ураження органів-мішеней унаслідок тяжкого перебігу КХ. Із лабораторних досліджень виконано клінічні аналізи крові, клінічні дослідження сечі, біохімічні аналізи крові, коагулограму, дослідження крові на прокальцитонін та D-димер. Для виділення ДНК вірусу SARS-CoV-2 проводили полімеразну ланцюгову реакцію.

Результати та обговорення

Клінічні аналізи крові виявили лейкоцитоз (76,1 %), нейтрофіліоз (51,2 %), тромбоцитоз (56,1 %), підвищення ШОЕ (53,0 %).

Коагулограма давала змогу виявити відхилення показників до рівня, який характеризував гіперкоагуляцію: збільшення вмісту фібриногену (29,1 %), зменшення протромбінового часу (16,5 %), тромбінового часу (22,5 %), міжнародного нормалізованого відношення (12,0 %), а також значне подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (3,9 %).

За даними досліджень та особливостями перебігу відібрані хворі (241) належали до тяжких. Сатурація еритроцитів при госпіталізації — 68–88 %.

Документально підтверджено наявність супутніх захворювань інших органів і систем (табл. 3).

Супутніми захворюваннями, які впливали на тяжкість перебігу КХ та її наслідки, були захворювання серця (аритмічні порушення, особливо тахіваріант фібриляції передсердь (7,6 %), судинної системи (за типом артеріальної гіпертензії

(29,1 %), цукровий діабет (12,9 %), хронічне обструктивне захворювання легень (1,7 %).

При вивченні медичної документації знайдено підтвердження порушень ритму, які були частково діагностовані до госпіталізації в інфекційне відділення, але під час перебування на лікуванні з приводу КХ відбулася дестабілізація супутніх захворювань чи поява ускладнень, з приводу яких пацієнтів дообстежили. Наявність СФ зафіксована в двох пацієнтів.

Наводимо скорочений опис історії одного з них. Мешканець села чоловічої статі віком 73 роки. Доставлений бригадою швидкої медичної допомоги в інфекційне відділення на 13-ту добу після перших виявів захворювання (лихоманка, кашель, нежить, задишка, швидка втомлюваність та загальна слабкість). Визвали «невідкладну допомогу» у зв'язку із задишкою до 32–34 дихань на хвилину, що підсилювалася.

При госпіталізації: тахіпное до 34 уд./хв, перкуторно без особливостей, аускультативно — жорстке дихання, сатурація на інгаляції O_2 у режимі 5 л/хв — 96 %. З анамнезу життя виявлені супутні захворювання — гіпертонічна хвороба ІІ стадії 2-го ступеня, кардіоваскулярний ризик 4 (дуже високий) за шкалою SCORE (вік пацієнта 73 роки, чоловіча стать і максимальний тиск 160 мм рт. ст.), енцефалопатія ІІ–ІІІ ступеня (загальмованість, сповільнена реакція пацієнта на подразники, не завжди адекватна відповідь із запізненням) атеросклеротичного, інтоксикаційного, дисметаболічного генезу в стадії декомпенсації з помірною лабільністю, помірним когнітивним синдромом, атрофією кори головного мозку та мозочка, розлади особистості органічного генезу з виразним тривожно-фобічним синдромом, неоклюзійна гідроцефалія, кератокон'юнктивіт обох очей, незріла вікова катаракта обох очей (висновки консультантів додано в історії хвороби).

Упродовж перших днів лікування стан хворого залишався стабільним, але з 4-ї доби сатурація еритроцитів «просіла» до 68 %, з приводу чого його перевели на кисневу терапію в режимі штучної вентиляції легень. Терапію отримував згідно з листом призначень (антибіотикотерапія: левофлоксацин у дозі 500 мг двічі на добу, меропенем у дозі 1,0 г тричі на добу, гормональні препарати: дексаметазон у дозі 8 мг двічі на добу, антикоагулянтну терапію: «Фленокс» у дозі 0,8 мг один раз на добу впродовж 4 днів із подальшим переходом на гепарин у дозі 10 000 ОД (2500 ОД 4 рази на добу) підшкірно, симптоматично: «Еуфілін» 2 % 5,0 мг внутрішньовенно струмінно, вітамін С, омепазол у дозі 40 мг внутрішньовенно крапельно, парацетамол у дозі

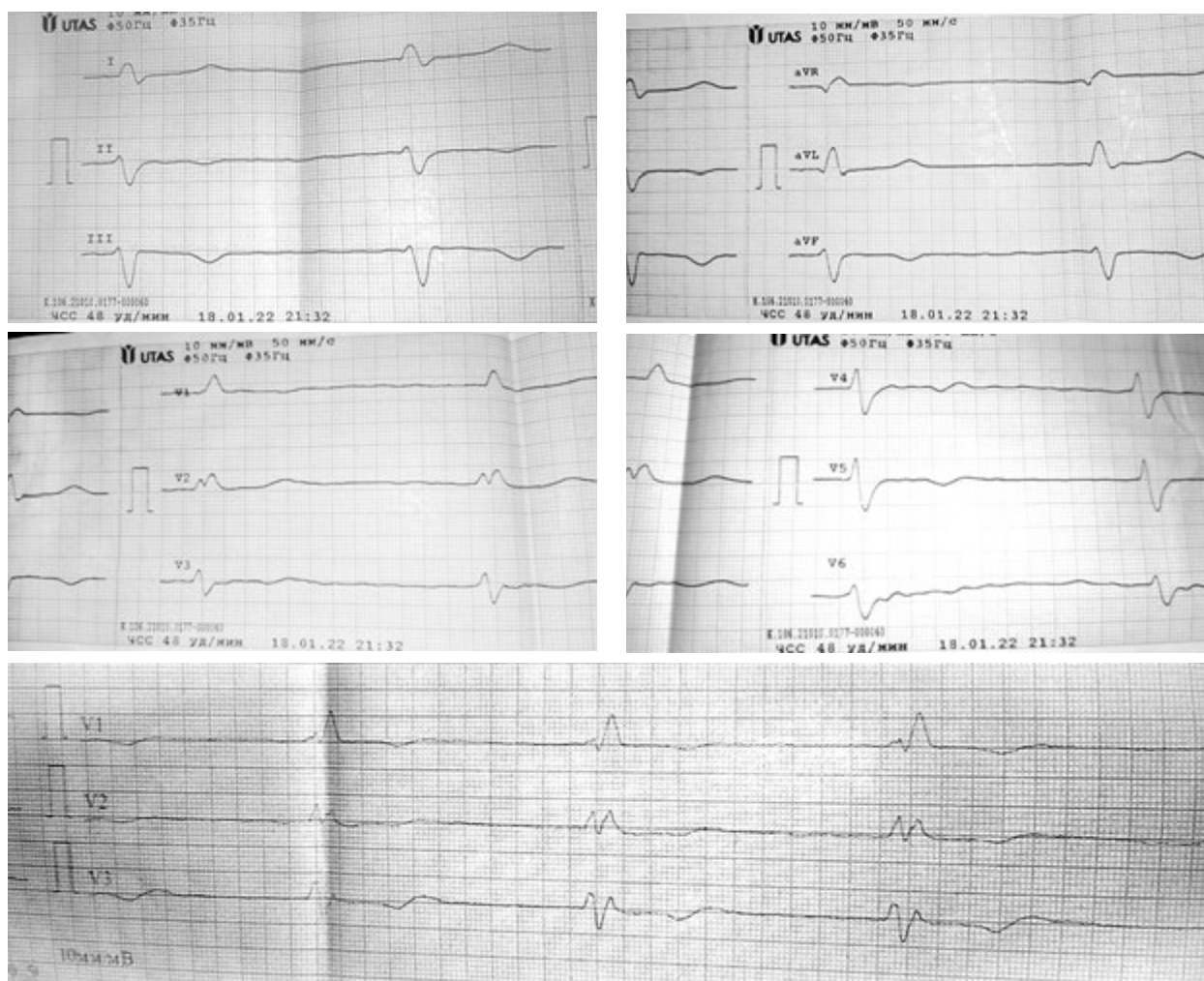


Рисунок. ЕКГ хворого М. Мають місце ознаки фібриляції передсердь: «f» хвиля на ЕКГ та різниця в QRS понад 1,0'

500 мг *per os*). З інструментальних методів діагностики проведено повторно ЕКГ. У зв'язку із тяжкістю стану хворого від транспортування на ЕХО-КГ комісійно відмовилися.

Біохімічний аналіз крові — гіпопротеїнемія (60,5 г/мл), помірно підвищений рівень сечовини (12,5 ммоль/л), незначна гіперкреатинемія (134 ммоль/л), незначна фібриногенемія в коагулограмі (фібриноген — 5,8 г/мл) та подовжений тромбопластичний час (13,4 с), аналіз крові на D-димер — дуже високий рівень (9,8 мкг/мл), аналіз крові на прокальцитонін — помірне підвищення (650 нг/мл), ПЛР-тест — позитивний, комп'ютерна томографія головного мозку — ознаки церебральної мікроангіопатії та помірно виразної атрофії головного мозку й мозочка, неоклюзійна гідроцефалія.

ЕКГ: наявність фібриляції передсердь з відсутністю зубців Р, що свідчить про частоту скорочень передсердь >120, ритм для шлуночків ідеовентрикулярний із лівого шлуночка з частотою 48 скорочень на хвилину, повну атріовентрикулярну блокаду, за якої немає послідовних

скорочень передсердь і шлуночків, що свідчить про наявність СФ. Також спостерігали різке відхилення електричної осі серця вліво, подовжений інтервал QT, що свідчить про підвищений ризик розвитку фібриляції шлуночків (рисунок).

Дестабілізація СФ виявилася збільшенням частоти скорочень передсердь, що призводить до підсилення серцевої недостатності та виявляється болем, задишкою та периферійними набряками з набряком легень. Це збільшує ймовірність смерті від гострої серцево-судинної недостатності за правощлуночковим типом. Несвоєчасна діагностика ускладнення та пізня спроба відновити регуляцію ритму шляхом оперативного втручання на тлі падіння сатурації крові до 64 % та гіпоксії, що наростала, призвели до незворотних змін у провідній системі серця та міокарді. На 11-ту добу розвинувся ціаноз верхньої половини тулуба, апное, асистолія. Реанімаційні заходи виявилися неефективними.

Таким чином, тяжкий перебіг КХ був зумовлений старшим віком хворого та чоловічою статтю (у чоловіків процес завжди перебігає

тяжче, ніж у жінок), наявністю значної кількості супутніх захворювань, серед яких переважали захворювання серця та судин (артеріальна гіпертензія 1–3-го ступеня у 70 осіб та фібриляція передсердь) і цукровий діабет, пізньою госпіталізацією на тлі гіпоксемії, гіпоксії, сатурації крові 82 % і тахіпное (32/хв), незважаючи на активну інфузійну протиаритмічну терапію із застосуванням гепарину, гормонів, антибіотиків і антиоксидантів, супроводжувався наростанням порушень у провідній системі серця, що призвело до розвитку СФ. Однак через тяжкий загальний стан хворого довелося відмовитися від транспортування на ЕХО-КГ і оперативного втручання для відновлення роботи провідної системи серця.

Інший хворий 78-річного віку був госпіталізований зі значним запізненням (на 11-ту добу після маніфестації хвороби), великою кількістю супутніх захворювань серця, судин і провідної системи серця на тлі гіпоксемії та гіпоксії із сатурацією крові 72–76 % й аритмією, констатованою бригадою швидкої допомоги. Підтверджено наявність СФ, але загальний стан хворого не дав змоги провести дообстеження та консультацію хірурга-кардіолога. Через 2 доби виникла асистолія. Отже, цього хворого слід було госпіталізувати не до інфекційного відділення, а відразу

до кардіохірурга. На той час кардіохірургічне відділення було готове до госпіталізації «ковідних» пацієнтів.

Висновки

Коронавірусна хвороба з огляду на її тропність (ураження епітеліального та ендотеліального покривів людського тіла й нервових утворів) асоціюється з підвищеним ризиком смерті від гострої серцевої недостатності за правошлуночковим типом.

Ризиком розвитку ускладнень коронавірусної хвороби є старший вік осіб чоловічої статі, які мають супутні захворювання, що збільшує ризик розвитку ускладнень при вірусних захворюваннях.

Частими ускладненнями коронавірусної хвороби є порушення ритму серця, з них особливе значення має атріовентрикулярна блокада в поєднанні з фібриляцією передсердь (синдром Фредеріка, який може поєднуватися із синдромом Морганьї–Адамса–Стокса), коли серце перестає бути продуктивним, і може виникнути правошлуночкова недостатність, що закінчується летально. З огляду на це таких хворих незалежно від місця перебування має невідкладно проконсультувати хірург-кардіолог для вирішення питання щодо встановлення водія ритму.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та опрацювання матеріалу — А.Д. Ключко, В.Я. Пак, Р.З. Еластан; написання тексту — А.Д. Ключко, Л.А. Бондаренко; редагування тексту — І.Д. Дужий, В.Я. Пак.

Список літератури

1. Дужий ІД, Голубничий СО, Олещенко ГП, Ясніковський ОМ. Особливості перебігу і терміну діагностики плевро-легеневих ускладнень коронавірусної інфекції. Лікарська справа. 2021;3-4:3-9. doi: 10.31640/JVD.3-4.2021(1). <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/89502>.
2. Корж ОМ. COVID-19 і серцево-судинні захворювання: питання діагностики та лікування. Family medicine/сімейна медицина. 2021;1:6-11. doi: 10.30841/2307-5112.1.2021.231873. <https://family-medicine.com.ua/2412-8708/article/download/231873/232179/534158>.
3. Маруніч РЮ, Горницька ОВ, Гудзенко АВ, та ін. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн. 2021;87-99. https://fz.kiev.ua/journals/2021_V.67/3/2021-3-87-99.pdf.
4. Мостовой ЮМ, Данілевич ТД. Порушення серцевого ритму та особливості ведення пацієнтів із ними під час пандемії COVID-19. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2021;3:5-15. doi: 10.31928/2305-3127-2021.3.515. <https://www.csic.com.ua/images/pdf/2021/3-2021/heart-rhythm-disorders-and-features-of-their-management-at-covid-19-pandemic.pdf>.
5. Перепека ЄО, Лазоришинець ВВ. Порівняльний аналіз віддалених результатів застосування стимуляції провідної системи серця та правошлуночкової міокардіальної стимуляції у пацієнтів з брадиаритміями. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):31-6. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.31. <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/819>.
6. Петренко ВІ, Долинська МГ, Александрін ВВ, Петренко ВВ. Профілактика туберкульозу: навч. посібн. К.: Ріджі; 2017. 88 с. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/3043>.
7. Karger AB, Brien JD, Christen JM, et al. The Serological Sciences Network (SeroNet) for COVID-19: depth and breadth of serology assays and plans for assay harmonization. mSphere. 2022 Aug 31;7(4):e0019322. doi: 10.1128/msphere.00193-22.
8. Kashou AH, Goyal A, Nguyen T, Ahmed I, Chhabra L. Atrioventricular Block. StatPearls Publishing. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459147/>.
9. Konstantinidis TG, Iliadi V, Martinis G, Panopoulou M. The usefulness of rare blood group systems in the risk determination for severe COVID-19. Pathophysiology. 2021 Nov 3; 28(4): 496-500. doi: 10.3390/pathophysiology28040032.
10. Rahman M, Riad M, Shah N, Ruiz B. Frederick's syndrome: atrial fibrillation with complete heart block. Cardiofel Newslet. 2024. April;7(4):10-11. doi: 10.13140/RG.2.2.16064.96004.
11. Yanagisawa Y, Ibrahim W, Kumar N. A case of atrial fibrillation complicated by complete atrioventricular block. SAGE Open Medical Case Reports. 2023;11. doi: 10.1177/2050313X231157486.

I.D. Duzhyi, V.Ya. Pak, A.D. Klochko, L.A. Bondarenko, R.Z. Elastal
 Sumy State University, Sumy, Ukraine

Peculiarities of the Development of Frederick's Syndrome as a Marker of the Severe Course of Coronavirus Disease

Frederick's syndrome is a rare arrhythmic disease of the cardiac conduction system that affects the development or progression of ischemic changes in the myocardium (tissue hypoxemia of cardiomyocytes) caused by hypoxia. Coronavirus infection, affecting the lung parenchyma, leads to respiratory failure, which creates ideal conditions for the clinical manifestations of this complication, the most serious of which is Morgagni—Adams—Stokes syndrome. The latter syndrome is considered an indication for urgent implantation of a pacemaker, which may be impossible in severe oxygen-dependent patients.

Objective — to study the peculiarities of the development and course of Frederick's syndrome in severe coronavirus disease.

Materials and methods. We observed 2 patients who developed Frederick's syndrome during their stay in the infectious disease department due to a severe course of coronavirus disease. The erythrocyte saturation upon admission was 84 %. Both patients were male and over 70 years old.

Results and discussion. At the time of hospitalisation with a diagnosed severe course of coronavirus disease, the patients had progressive shortness of breath of mixed origin, chest discomfort, tachypnea, tachycardia, pronounced swelling of the lower limbs, and erythrocyte saturation of 84 %. The identified symptoms were not related to the spatial position of the patient (vertical or horizontal). Electrocardiography revealed the presence of an arrhythmia.

Conclusions. Coronavirus infection is a trigger that causes ischemic changes in the heart, among which arrhythmic complications are possible, in particular, Frederick's syndrome.

Keywords: coronavirus infection, coronavirus disease, arrhythmias, acute cardiovascular failure.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 14.12.2024.
 Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 15.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий ІД, Пак ВЯ, Ключко АД, Бондаренко ЛА, Еластал РЗ. Особливості розвитку синдрому Фредеріка як маркера тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:64-69. doi: 10.30978/TB2025-2-64.
- Duzhyi ID, Pak VYa, Klochko AD, Bondarenko LA, Elastal RZ. [Peculiarities of the Development of Frederick's Syndrome as a Marker of the Severe Course of Coronavirus Disease]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:64-69. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-64>. Ukrainian.



С.В. Зайков¹, М.А. Ликова^{1,2}, Л.В. Веселовський¹

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

² Медичний центр «R+», Київ

Еозинофільні захворювання легень: підходи до диференційної діагностики та лікування (огляд літератури)

Проведено аналіз даних світового досвіду та фахових публікацій щодо сучасних підходів до диференційної діагностики еозинофільних захворювань легень і лікування цих категорій пацієнтів. Зазначені захворювання, в патогенезі яких ключову роль відіграють еозинофіли, можуть мати різноманітні клінічні вияви, які потребують ретельної диференційної діагностики для встановлення коректного діагнозу та вибору правильної тактики лікування. До еозинофільних захворювань респіраторних шляхів відносять такі поширені захворювання, як бронхіальна астма та хронічний риносинусит із назальними поліпами, а також захворювання, що вражають інші органи та системи, — первинні еозинофільні розлади шлунково-кишкового тракту й рідкісні захворювання (еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом і гіпереозинофільний синдром). За літературними даними проаналізовано особливості запалення 2 типу, підходи до діагностики та новітні методи лікування патологій, що асоціюються з гіпереозинофілією, з акцентом на легеневі захворювання.

Установлено, що для діагностики еозинофільних захворювань слід застосовувати мультидисциплінарний підхід і проводити ретельну диференційну діагностику. Алергени є не єдиними антигенами, що можуть спричинити дисрегульоване запалення Th2, а імуноглобулін Е-опосередкована алергійна сенсibiлізація може бути наявною без клінічних виявів або навіть відсутньою при зазначених захворюваннях. Глибоке розуміння патогенезу еозинофільних захворювань сприяло стрімкому розвитку таргетної терапії пацієнтів. Нині саме новітні біологічні препарати значною мірою впливають на вибір стратегії лікування відповідних категорій пацієнтів.

Ключові слова

Гіпереозинофілія, еозинофільні захворювання, бронхіальна астма, хронічний риносинусит із носовими поліпами, біологічна терапія.

Наукові дослідження останніх років доводять, що низка запальних захворювань, які охоплюють кілька систем органів, із підвищеною кількістю еозинофілів у крові та/або тканинах, спричинені переважно аномальною регуляцією кількості еозинофілів та стану їхньої активації. Захворювання, асоційовані з еозинофілами (ЗАО), охоплюють патологічні стани, у патогенезі яких еозинофіли відіграють критичну патологічну роль [19]. До ЗАО відносять такі поширені респіраторні захворювання, як бронхіальна астма (переважно її еозинофільний фенотип),

хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСзНП), менш поширені еозинофільні розлади шлунково-кишкового тракту і рідкісні захворювання — еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (ЕГПА) та гіпереозинофільний синдром (ГЕС) [22].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патофізіологічних механізмів еозинофільних розладів, багато питань, пов'язаних із діагностикою цієї дуже гетерогенної групи захворювань і веденням пацієнтів, не вирішено. Поширені ЗАО добре вивчено на відміну від надзвичайно рідкіс-

Таблиця. Діагностичні критерії та класифікація первинних еозинофільних розладів [28]

Стан	Визначення/особливості
Еозинофілія крові	Кількість еозинофілів — $0,5\text{--}1,5 \cdot 10^9/\text{л}$
ГЕ	Кількість еозинофілів $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, виміряна двічі з інтервалом 1 міс, та/або тканинна еозинофілія
ГЕС	ГЕ крові та пошкодження або дисфункція органів, спричинені тканинними еозинофілами
Сімейна (спадкова) ГЕ	Виявляється в дитинстві, іноді асоціюється з імунodefіцитами
ГЕ невідомого походження	Без сімейної кластеризації, без основної патології, без молекулярних (генетичних) аномалій, без пошкодження органів
Первинна ГЕ	Спричинена клональними неопластичними еозинофілами
Вторинна (реактивна) ГЕ	Неклональна еозинофілія, спричинена надмірною продукцією цитокінів
Можливі причини вторинної еозинофілії	Інфекції, паразитарні інвазії, алергія/атопія, стани гіперчутливості, медикаментозні реакції, ЕГПА, алергійний бронхолегеневий аспергільоз, метаболічні розлади, гематологічні розлади, еозинофільні гастроінтестинальні захворювання, рідкісні хвороби

них станів із неоднорідними клінічними виявами. Рівень поінформованості про ЗАЕ медичних працівників часто недостатній. Пацієнти із ЗАЕ стикаються зі значним тягарем захворювання не лише через тяжкість захворювання, а й через труднощі з його діагностикою, пов'язані з направленням до вузьких спеціалістів різного профілю та необхідністю повторних, нерідко тривалих і дорогих методів обстеження [35]. Тому у разі підозри на ЗАЕ слід застосовувати мультидисциплінарний підхід із залученням відповідної команди фахівців.

Мета роботи — проаналізувати сучасний стан проблеми ведення пацієнтів із ЗАЕ, особливо при еозинофільних ураженнях легень.

Діагностика захворювань, асоційованих із еозинофілами

Еозинофілію периферичної крові можна трактувати як абсолютну ($> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), відносну ($> 6\%$ у диференціальних показниках) або комбіновану абсолютну та відносну ($> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ та $> 6\%$). Абсолютну еозинофілію периферичної крові класифікують на легку еозинофілію ($0,5\text{--}1,49 \cdot 10^9/\text{л}$), помірну гіпереозинофілію ($1,5\text{--}5,0 \cdot 10^9/\text{л}$) і тяжку гіпереозинофілію ($> 5,0 \cdot 10^9/\text{л}$) [42]. Раніше гіпереозинофілію (ГЕ) визначали як «постійну» при абсолютній кількості еозинофілів $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ принаймні протягом 4 тиж [41]. Недавно Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підтвердила доцільність 4-тижневого періоду спостереження за пацієнтами з ГЕ [23]. Більшість авторів також погоджуються, що термін «постійний» слід застосовувати до ГЕ, зареєстрованій принаймні двічі з мінімальним «інтервалом часу» 2 тиж [4]. Підхід до діагностики широкого спектра еозинофільних синдромів полегшується завдяки їхньому розподілу на первинний і вторинний (реактивний) еозинофільний синдром [20, 42]. Нові уточнені діагнос-

тичні критерії та класифікація первинних еозинофільних розладів [28] наведені в таблиці.

Вторинна еозинофілія має багато причин, що може потребувати діагностичної оцінки кількома спеціалістами вузького профілю, краще — у складі мультидисциплінарної команди. У країнах, що розвиваються, еозинофілія найчастіше виникає внаслідок інфекцій, особливо через зараження тканинно-інвазивними паразитами [33]. Алергія/атопія та гіперчутливість, зокрема реакції на лікарські засоби (наприклад, синдром медикаментозної реакції з еозинофілією та системними симптомами або DRESS-синдром), системні захворювання сполучної тканини й васкуліти (ЕГПА, системний червоний вовчак), легеневі еозинофільні захворювання (ідіопатичні гостра або хронічна еозинофільна пневмонія, алергійний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА), алергійний гастроентерит (з асоційованою периферичною еозинофілією), а також метаболічні стани (наднирникова недостатність) є патологіями, що слід розглянути для диференційної діагностики у випадках вторинної ГЕ [7, 14, 29].

Еозинофільні розлади численні та мають різну етіологію (наприклад, лімфоцитарний та мієлопроліферативний гіпереозинофільний синдроми, останній з яких характеризується злиттям генів *FIP1L1*) або стани, які лише іноді супроводжуються еозинофілією, але можуть мати ознаки, що збігаються з ЕГПА (інфекція, спричинена вірусом імунodefіциту людини, або імуноглобулін (Ig) G4-асоційовані захворювання) [24]. Немієлоїдні злоякісні новоутворення також можуть бути пов'язані з вторинною еозинофілією, спричиненою продукцією певних цитокінів (інтерлейкін-3 (ІЛ-3), ІЛ-5 та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор або GM-CSF), які призводять до підвищеного диференціювання та виживання еозинофілів. Наприклад, зазначені цитокіни можуть виробля-



Рисунок. Діагностичне обстеження при персистивній еозинофілії [45]

КТ — комп'ютерна томографія.

тися зі злоякісних клітин при Т-клітинних лімфомах, лімфомі Ходжкіна та гострих лімфобластних лейкозах [11, 37]. До рідкісних захворювань, пов'язаних з еозинофілією, відносять сімейну еозинофілію, генетична основа якої невідома (останнім часом розглядають її зв'язок із мутацією гена хромометилази *СМТМ3*), гіпер-IgE синдром, синдром Оменна, епізодичний ангіоневротичний набряк, еозинофілію (синдром Глейха), а також синдром еозинофілії та міалгії (можливо, пов'язаний із прийомом триптофану) тощо [41, 43].

Щодо лабораторних критеріїв діагностики ЗАЕ, то підвищення рівня IgE є неспецифічним маркером, що частіше спостерігається при реактивних станах (інфекційна й алергічна патологія, зокрема сенсibiliзація до цвілі, наприклад, АБЛА, васкуліт і лімфоцитарний варіант ГЕС), тоді як у пацієнтів із клональними розладами його підвищення є непостійним [24]. Можуть бути корисними додаткові лабораторні дослідження, такі як визначення концентрації тропоніну Т або І, антинейтрофільних антитіл, антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), а також візуалізаційні тести (рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія, ехокардіографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини й таза). При підозрі на еозинофільні захворювання

легень слід провести тестування легеневої функції, бронхоскопію, деякі серологічні тести (наприклад, визначення специфічних IgE до грибів роду *Aspergillus* для діагностики АБЛА) для подальшої характеристики природи ураження легень. Ендоскопія, ультразвукове дослідження шлунково-кишкового тракту і фекальний кальпротектин можуть бути корисними за наявності симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, а електроміографія — для заперечення периферичної нейропатії. Діагностичне обстеження, запропоноване у випадку стійкої еозинофілії або ГЕ нез'ясованого походження, наведено на рисунку [28].

Еозинофільна астма та хронічний риносинусит із назальними поліпами

Астма є найчастішим хронічним респіраторним захворюванням, яке вражає близько 14 % дорослих і 6 % дітей. Її поширеність постійно зростає. Тяжку астму реєструють у 10 % хворих на астму. Вона становить серйозну економічну проблему в усьому світі [37]. Астма характеризується зворотною обструкцією дихальних шляхів, їхнім хронічним запаленням і гіперреактивністю бронхів. Поняття астми як гетерогенного захворювання з різними фенотипами та ендотипами розвинулося завдяки кращому розумінню біологічних шляхів, що призводять до високого або низького запалення 2-го типу. Більше поло-

вини осіб з астмою мають запалення 2-го типу, що характеризується вивільненням ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 і підвищеним вмістом фракційного оксиду азоту (FeNO), сироваткового IgE або еозинофілів крові та мокротиння [3, 17]. Деякі автори астму з низьким запаленням 2-го типу визначають при підвищенні кількості нейтрофілів у мокротинні та/або відсутності біомаркерів запалення 2-го типу. Цей тип запалення опосередковується ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-17 [3, 17].

Еозинофіли визнано важливим елементом запалення при астмі. Еозинофільне запалення дихальних шляхів, що персистує, часто асоціюється з високою частотою загострень при тяжкій еозинофільній астмі. Результати досліджень [5, 13] продемонстрували зв'язок між еозинофілією крові та тканин і бронхіальною астмою, а також між підвищеною кількістю циркулюючих еозинофілів та тяжкістю захворювання.

Кількість еозинофілів у крові визначено як чинник, що піддається лікуванню. Її використовують як валідований фармакодинамічний і прогностичний біомаркер для оцінки відповіді на терапію такими біологічними препаратами, як меполізумаб або бенралізумаб, в осіб із тяжкою еозинофільною астмою [34]. Біологічні препарати мають значний вплив на пацієнтів із тяжкою астмою, зменшуючи симптоми та загострення й поліпшуючи функцію легень. Вибір біологічного препарату залежить від клінічних характеристик пацієнтів і певних біомаркерів запалення, навіть якщо фенотипи та ендотипи цього захворювання часто збігаються. Біологічні препарати продемонстрували різну ефективність при запаленні 2-го типу та високих рівнях еозинофілів/FeNO/IgE [6]. Моноклональні анти-IgE антитіла (омалізумаб) ефективні в пацієнтів із симптоматичною алергічною астмою, які мають підвищений рівень загального IgE або специфічних IgE проти цілорічних алергенів (кліщі домашнього пилу та цвіль), а анти-ІЛ-5/ІЛ-5R препарати більш ефективні при еозинофільній астмі. Дупілумаб має ширші клінічні показання та доведену ефективність у пацієнтів із підвищеним рівнем еозинофілів або FeNO. Його було схвалено для пацієнтів із тяжкою астмою, навіть для тих, хто страждає на астму, залежну від пероральних глюкокортикоїдів [32].

Антитимічний стромальний лімфопоетин (TSLP) тезепелумаб, недавно схвалений Управлінням з контролю за продуктами й лікарськими препаратами (FDA, США) та Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) як біологічний препарат, що зменшує загострення астми та поліпшує функцію легень у пацієнтів із кількістю еозинофілів крові $> 300 \cdot 10^9/\text{л}$ та $< 300 \cdot 10^9/\text{л}$ порівняно з плацебо, що свідчить про те, що

інгібування TSLP може мати ширші фізіологічні ефекти, спрямовані на високий T2 і низький T2 типи запалення незалежно від типу біомаркерів [30]. Ефективність біологічної терапії була особливо виразною, за даними Італійського реєстру тяжкої астми (IRSA), через рік спостереження, оскільки саме тоді виявлено позитивні результати терапії, пов'язані з певними чинниками, зокрема з вихідною кількістю еозинофілів у крові [4].

Хронічний риносинусит із назальними поліпами — це хронічне запальне захворювання слизової оболонки носа й пазух із гетерогенною патофізіологією, яке триває щонайменше 12 тиж [36] та є частим супутнім захворюванням у пацієнтів із тяжкою еозинофільною астмою. Характеризується запаленням 2-го типу з підвищенням вмісту цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13, що призводить до інфільтрації тканини еозинофілами, лімфоцитами, базофілами та опасистими клітинами. Розвиток респіраторного захворювання, спричинений нестероїдними протизапальними препаратами, часто пов'язаний із ХРСзНП і може бути опосередкований комбінацією чинників, зокрема порушенням регуляції імунної відповіді внаслідок підвищеної продукції TSLP, активації опасистих клітин, спричиненої цистеїновими лейкотрієнами, та ІЛ-33 [25].

Залученість ІЛ-5 у патогенез назальних поліпів (НП) підтверджена в 1997 р., коли його виявили в значній кількості в зразках тканини НП у пацієнтів із астмою, яким проводили поліпектомію [38]. Нейтралізація ІЛ-5 спричинила зменшення еозинофілії в тканинах НП [12], але усунення значної кількості еозинофілів не поліпшувало симптомів астми [26]. У 2010 р. виявлено, що ІЛ-5 суттєво прогнозує коморбідну астму в пацієнтів із НП [2]. Клінічними симптомами ХРСзНП є закладеність носа, втрата нюху (аносмія), виділення з носа, біль/тиск в обличчі та чхання через потовщення слизової оболонки носа й утворення носових поліпів.

Дупілумаб був першим біологічним препаратом, схваленим FDA та ЕМА для лікування ХРСзНП, пізніше також схвалені омалізумаб і меполізумаб [25]. У всіх пацієнтів при застосуванні біологічної терапії спостерігали поліпшення симптоматики, а також зменшення кількості загострень захворювання.

Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, відомий раніше як синдром Чарга—Стросса, — це рідкісний васкуліт дрібних судин, який виникає в пацієнтів із астмою та еозинофілією, гістологічно характеризується тканинною еозинофілією, некротичним васкулітом і еозинофільним гранулематозним запаленням. Захворюваність на ЕГПА становить від 0,5 до 4,2 випадку на 1 млн

населення на рік, поширеність — від 10 до 14 випадків на 1 млн населення. Частота захворювання порівнянна в чоловіків і жінок. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить близько 50 років. Випадки серед дітей надзвичайно рідкісні [10]. Клінічна картина ЕГПА неспецифічна, тому діагноз часто встановити складно. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) до мієлопероксидази виявляють у близько 40 % випадків. Вони пов'язані з різною частотою клінічних виявів. Так, ознаки васкуліту, зокрема гломерулонефриту, периферичної нейропатії та пурпури, трапляються частіше в ANCA-позитивних пацієнтів, тоді як так звані еозинофільні ознаки у вигляді ураження серця та гастроентериту — у ANCA-негативних пацієнтів [8, 39]. Астма та хвороби вуха і горла, які мають місце в > 90 і 60–80 % пацієнтів із ЕГПА відповідно, з однаковою частотою трапляються в ANCA-позитивних і ANCA-негативних пацієнтів. Гістопатологічні ознаки васкуліту частіше виявляються в ANCA-позитивних пацієнтів, хоча до уражень при ЕГПА зазвичай належать еозинофільні інфільтрати і некротичний васкуліт, тому їх важко класифікувати як васкулітичні чи еозинофільні [27].

В імунопатогенезі захворювання беруть участь кілька типів клітин. Еозинофіли, імовірно, спричиняють пошкодження тканин, що підтверджується тим, що анти-IL-5-терапія (наприклад, використання меполізумабу) є ефективною в пацієнтів з ЕГПА [27, 40]. При цьому Т-клітини CD4⁺ спричиняють адаптивну імунну відповідь і поляризуються до фенотипу Т-хелперів 2-го типу (Th2), який підсилює еозинофільні реакції. Однак клітини Th1 і Th17 також можуть відігравати певну роль, особливо в утворенні васкулітів та гранульом [40].

Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом класично описують як тристадійне захворювання [40]. У його розвитку майже завжди наявна перша стадія. Астму реєструють у майже 100 % випадків ЕГПА [34, 35, 38]. Дві інші стадії часто можуть збігатися. Крім того, деякі пацієнти можуть ніколи не проходити фазу васкуліту, тоді як у інших може розвинути васкуліт без будь-якого еозинофільного ураження органів разом з ураженням дихальних шляхів [40].

Історично традиційним при ЕГПА було лікування оральними кортикостероїдами (ОКС) із додатковим застосуванням імуносупресивних препаратів або без них, що часто призводило до розвитку побічних ефектів або рецидивів під час зниження дози ОКС. Оскільки еозинофіли беруть активну участь у патофізіології ЕГПА, а тяжка еозинофільна астма є ключовою ознакою

захворювання, меполізумаб запропоновано як потенційний варіант лікування для таких пацієнтів [39]. У дослідженні за участю 136 пацієнтів додаткова терапія меполізумабом (300 мг підшкірно) порівняно з плацебо сприяла зменшенню кількості еозинофілів у крові, збільшенню періоду ремісії, зниженню частоти рецидивів, що дало змогу зменшити використання ОКС [45].

З огляду на наведені дані меполізумаб у дозі 300 мг підшкірно було схвалено для лікування ЕГПА в США в 2017 р. та незабаром після цього в Європі. Докази ефективності іншого анти-IL-5-препарату — бенралізумабу також були продемонстровані, але в невеликих (10 пацієнтів) дослідженнях [16]. Крім того, у двох ретроспективних дослідженнях бенралізумаб показав себе ефективним засобом для лікування рефрактерної астми або симптомів з боку вуха чи горла при ЕГПА [9, 31]. Триває фаза III випробування бенралізумабу при ЕГПА. Загалом клінічні переваги, пов'язані зі зменшенням кількості еозинофілів у пацієнтів з ЕГПА, свідчать про те, що еозинофіли відіграють важливу роль у розвитку цього захворювання. Підтверджено ефективність використання меполізумабу при ЗАЕ, окрім, імовірно, тяжкої еозинофільної астми [10, 34].

Таким чином, запалення 2-го типу, асоційоване з Th2, є частиною функціонування імунної системи та пов'язане насамперед із захистом від паразитів і гельмінтів [1]. Однак у схильних суб'єктів може розвинути нерегульоване запалення Th2 в епітеліальних бар'єрах (дихальні шляхи, кишечник, шкіра) у відповідь на антигени, відмінні від паразитів або гельмінтів, а саме на алергени, мікроорганізми, забруднювальні речовини тощо. Ця дисрегульована відповідь епітелію Th2 призводить до розвитку таких захворювань, як бронхіальна астма, риніт/риносинусит із назальними поліпами, еозинофільні шлунково-кишкові розлади, атопічний дерматит [1, 21]. Алергени не єдині антигени, здатні спричинити дисрегульоване запалення Th2, а IgE-опосередкована алергічна сенсibiлізація може бути наявною без клінічного значення або навіть відсутньою при зазначених захворюваннях. Так, розладами з боку Th2 можуть бути неалергічні еозинофільні захворювання, такі як еозинофільна неалергічна астма, хронічний риносинусит, еозинофільні шлунково-кишкові розлади, ЕГПА та ГЕС. Через значну гетерогенність еозинофільних розладів слід застосовувати мультидисциплінарний підхід для встановлення коректного діагнозу пацієнтам із ЗАЕ. Сучасна біологічна терапія є ефективним методом лікування осіб з різними патологічними виявами гіпереозинофільних станів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження С.В. Зайков; збір та опрацювання матеріалу — М.А. Ликова, Л.В. Веселовський; написання тексту статті — М.А. Ликова, С.В. Зайков; редагування — С.В. Зайков.

Список літератури

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):626-35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):725-39. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.020
- Bernstein JS, Wechsler ME. Eosinophilic respiratory disorders and the impact of biologics. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 May 1; 29(3):202-8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000951. Epub 2023 Mar 3.
- Bilò MB, Martini M, Antonicelli L, et al. IRSA Follow-up Study Group. Severe asthma: follow-up after one year from the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023 Sep;55(5):199-211. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.304.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990 Oct 11;323(15):1033-9. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
- Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):561-73. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132009000600010.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):270-81. doi: 10.1002/art.37721.
- Cotto A, Groh M, Desainjean C, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1580-6. doi: 10.1136/ard-2023-224624.
- Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-93. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9.
- Endo M, Usuki K, Kitazume K, Iwabe K, Okuyama Y, Urabe A. Hyper-eosinophilic syndrome in Hodgkin's disease with increased granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Ann Hematol*. 1995 Dec;71(6):313-4. doi: 10.1007/BF01697986.
- Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyper-reactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):195-201. doi: 10.1084/jem.183.1.195.
- Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Apr;77(4):527-37. doi: 10.1016/0091-6749(86)90341-6.
- Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):853-60. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):585-96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
- Guntur VP, Bowl LA, Denson JL, et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1186-93.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1469-85. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016. Epub 2021 Mar 11. Erratum in: *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2521-2.
- Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):571-6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.058.
- Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev*. 2022 Jan 25;31(163):210150. doi: 10.1183/16000617.0150-2021.
- Jesenak M, Diamant Z, Simon D, et al. Eosinophils-from cradle to grave: An EAACI task force paper on new molecular insights and clinical functions of eosinophils and the clinical effects of targeted eosinophil depletion. *Allergy*. 2023 Sep 13. doi: 10.1111/all.15884.
- Jutel M, Agache I, Bilò MB, Akdis CA et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851-74. doi: 10.1111/all.15889.
- Kang N, Kim TB. Eosinophilic-associated disease overlap: What do we know about it? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023 Sep;15(5):539-42. doi: 10.4168/aair.2023.15.5.539.
- Khoury JD, Solary E, Abba O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22.
- Korkmaz C, Yildırım R, Dinler M, Cansu DU. Coexistence of IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2023 Aug 27. doi: 10.1007/s00296-023-05419-x.
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar; 9(3):1133-41. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
- Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexpiropemoxole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. *Laryngoscope*. 2019 Feb;129(2):E61-E66. doi: 10.1002/lary.27564.
- Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taillé C, Vaglio A, Zwercina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):16-23. doi: 10.1097/BOR.0000000000000015.
- Marra AM, Rossi CM, Piga MA, Moroncini G, Bilò MB. Eosinophil-associated diseases: the allergist's and clinical immunologist's perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024 Sep;56(5):195-209. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.339. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38546414.
- Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *Dig Dis Sci*. 2007 Nov;52(11):2904-11. doi: 10.1007/s10620-005-9011-2.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-9. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
- Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, et al. Long-term effectiveness of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Jan 9; S2213-2198(24)00017-5. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.006.
- Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Aug;129(2):169-80. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021
- Pardanani A, Patnaik MM, Tefferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(5):468-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x.

34. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):778-97. doi: 10.1111/all.15056.
35. Quirce S, Cosío BG, España A, et al. Management of eosinophil-associated inflammatory diseases: the importance of a multi-disciplinary approach. *Front Immunol*. 2023 May 17;14:1192284. doi: 10.3389/fimmu.2023.1192284.
36. Rank MA, Chu DK, Bognanni A, et al. The Joint Task Force on Practice Parameters GRADE Guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb;151(2):386-98. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.026.
37. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):704-14. doi: 10.1182/blood-2016-10-695973.
38. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol*. 1997 Apr 15;158(8):3902-8. PMID: 9103460.
39. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250.
40. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):261-73. doi: 10.1111/all.12088.
41. Valent P, Klion A, Horny HP, et al. Contemporary consensus on criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):607-612. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019. Epub 2012 Mar 28.
42. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):47-59. doi: 10.1111/all.15544.
43. Wardlaw AJ, Barwell J, Hitchman C, et al. Familial hypereosinophilia associated with eosinophilic gastrointestinal symptoms in individuals with a missense mutation in CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 3. *Clin Exp Allergy*. 2021;00:1-4. doi: 10.1111/cea.13957.
44. Wardlaw AJ, Wharin S, Aung H, Shaffu S, Siddiqui S. The causes of a peripheral blood eosinophilia in a secondary care setting. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jul;51(7):902-14. doi: 10.1111/cea.13889.
45. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702079.

S.V. Zaikov¹, M.A. Lykova^{1,2}, L.V. Veselovsky¹

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Medical center «R+», Kyiv, Ukraine

Eosinophilic Lung Diseases: Approaches to Differential Diagnosis and Treatment (Review)

An analysis of data from world experience and professional publications on modern approaches to the differential diagnosis of eosinophilic lung diseases and treatment of relevant categories of patients was carried out. These diseases, in the pathogenesis of which eosinophils play a key role, can have various clinical manifestations that require careful differential diagnosis to establish the correct diagnosis and choose the correct treatment tactics. Eosinophilic diseases of the respiratory tract include such common diseases as bronchial asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps, as well as diseases affecting other organs and systems— primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract and rare diseases, such as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and hypereosinophilic syndrome. On the basis of literature data, the characteristics of type 2 inflammation, approaches to diagnosis and the latest methods of treatment of pathologies associated with hypereosinophilia were analyzed, with an emphasis on lung diseases.

It has been established that a multidisciplinary approach and careful differential diagnosis should be used to diagnose eosinophilic diseases. Allergens are not the only antigens capable of inducing dysregulated Th2 inflammation, and IgE-mediated allergic sensitization may be present without clinical significance or even be absent in the aforementioned diseases. A deep understanding of the pathogenesis of eosinophilic diseases has led to the rapid development of targeted therapy for patients. Today, it is the newest biological drugs that have a significant impact on the choice of treatment strategy for the relevant categories of patients.

Keywords: hypereosinophilia, eosinophilic diseases, bronchial asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, biological therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Зайков Сергій Вікторович, д. мед. н., проф. кафедри фізіотрії і пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>
 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
 E-mail: zaikov1960@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 06.12.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Зайков СВ, Ликова МА, Веселовський ЛВ. Еозинофільні захворювання легень: підходи до диференційної діагностики та лікування (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;2:70-76. doi: 10.30978/TB2025-2-70.
- Zaikov SV, Lykova MA, Veselovsky LV. [Eosinophilic Lung Diseases: Approaches to Differential Diagnosis and Treatment (Review)]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;2:70-76. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-70>. Ukrainian.



В.Є. Кондратюк, А.П. Стахова, О.Ю. Алексійчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Туберкульоз та артеріальна гіпертензія: сучасний стан проблеми (огляд літератури)

У країнах із низьким і середнім рівнем доходу туберкульоз (ТБ) залишається істотним викликом системі охорони здоров'я. Згідно з даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я в Україні у 2023 р. захворюваність на ТБ збільшилася на 7,3 % порівняно з 2022 р. У той же час у світі неухильно збільшується кількість осіб із артеріальною гіпертензією (АГ). Відмічено, що у країнах із високою частотою виявлення АГ спостерігається і висока частота реєстрації ТБ. За даними Національного дослідження STEPS, 34,8 % населення України або має підвищення артеріального тиску (АТ), або приймає антигіпертензивні препарати. Разом з тим усе ще залишається недостатньо вивченим питання особливостей взаємозв'язку даних патологій у осіб різного віку та статі. Немає даних щодо впливу препаратів, що використовують для лікування ТБ, на рівень АТ людини, і навпаки, чи можуть сучасні антигіпертензивні препарати впливати на перебіг ТБ. Проведено систематичний аналіз літературних даних задля вивчення частоти виявлення АГ серед хворих на ТБ, визначені механізми взаємобтяжливого впливу між ТБ і АГ, проаналізовано вплив лікування однієї патології на розвиток і перебіг іншої. Серед хворих на ТБ, за умови однорідності вибірки та чітких критеріїв включення/невключення, частота АГ може визначатися в межах від 1,5 до 38,3 %. На відміну від цього досліджень щодо виявлення частоти ТБ у популяції хворих на АГ не проводилося. У хворих на ТБ, порівняно з загальною популяцією, у патогенезі АГ ключова роль належить запаленню, що поєднується зі зростанням рівня фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкінів-6 та -18, ангіотензину II. Призначення блокаторів рецепторів останнього у хворих з поєднаною патологією дає змогу знизити рівень зазначених прозапальних цитокінів. Терапія ТБ препаратами групи рифампіцинових антибіотиків знижує ефективність антигіпертензивної терапії. Використання блокаторів повільних кальцієвих каналів у якості менеджменту АГ не тільки призводить до зниження АТ, а й покращує виживаність хворих на ТБ.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, запалення, туберкульоз.

Останнім часом спостерігається загальна тенденція до зменшення частоти виявлення туберкульозу (ТБ), але не в країнах із низьким та середнім рівнем доходу [7]. Згідно з даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України у 2023 р. захворюваність на ТБ збільшилася на 7,3 % порівняно з 2022 р. [2]. У листопаді 2024 р. виявлено 1285 випадків захворюваності на ТБ, із них 957 були новими, у 260 осіб був рецидив, 227 (17,7 %) осіб мали лікарсько-стійку форму ТБ, 208 (16,2 %) — вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)

[3]. Незважаючи на те, що за останнє століття відбулося поліпшення якості життя, і, як наслідок, знизилася захворюваність на інфекційні хвороби та смертність від них, тягар іншої групи патологій неупинно зростає. На тлі поліпшення соціально-економічного статусу, швидкої урбанізації та забруднення довкілля, збільшення тривалості життя, зміни способу життя та харчування у країнах із низьким і середнім рівнем доходу відбувається швидке зростання частоти неінфекційних захворювань (НІЗ), насамперед серцево-судинних (ССЗ), та передчасної смерті

[29]. У літературі є достатньо даних, які підтверджують, що наявність легеневої гіпертензії (ЛГ) погіршує прогноз ТБ легень [28], але вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на перебіг ТБ і внесок АГ у стан здоров'я хворих на ТБ мало вивчено. Ці питання є важливими, оскільки АГ є одним із провідних чинників ризику ССЗ і основною причиною смертності від інсульту та інфаркту міокарда у світі [32].

У країнах, де виявлена висока частота захворюваності на АГ, також відзначається високий рівень захворюваності на ТБ [17]. Згідно із даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) лише 54 % дорослих із АГ мають установлення діагнозу, 42 % отримують антигіпертензивну терапію, а 21 % — цільові значення артеріального тиску (АТ) [29]. За останніх 30 років (1990—2019) в Європейському та Американському регіонах кількість дорослих пацієнтів з АГ зросла на 41 %, у Південно-Східно-Азійському та Західно-Тихоокеанському регіонах — на 144 % [29]. Зокрема в Україні, за даними Національного дослідження STEPS (STEP wise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance), проведеного у 2019 р., підвищення артеріального тиску (АТ) реєструють у 34,8 % осіб серед населення віком від 18 до 69 років [1]. Відомо, що спосіб життя та харчування впливають на ризик розвитку ССЗ і зокрема АГ, але чи можуть ці чинники вплинути на захворюваність або перебіг ТБ, не з'ясовано. Крім того, необхідно дослідити, чи потенціює наявність АГ перебіг ТБ у цієї особи та як можуть вплинути препарати, які використовують для лікування обох патологій, на перебіг супутнього стану.

Частота артеріальної гіпертензії у хворих на туберкульоз

Незважаючи на те, що поширеність АГ серед пацієнтів із ТБ недостатньо досліджена, були спроби виявити певні закономірності [56, 59, 76]. Zia ul Haq і співавт. у 2026—2017 рр. проаналізували дані 20 715 пацієнтів азійської популяції з ТБ і встановили, що частка хворих із кардіометаболічними захворюваннями та осіб без ТБ становить відповідно 45,9 і 30,9 %. Як відзначали пацієнти, наявність АГ позитивно корелювала з розвитком ТБ (відношення шансів (ВШ) — 1,81, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,08—3,02; $p = 0,02$) [76]. A.D. Salindri та співавт. провели кроссекційне дослідження із використанням даних Національного дослідження здоров'я та харчування (US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) за 2011—2012 рр. Загальна частота ТБ серед населення США становила 5,7 % (95 % ДІ 4,7— 6,7 %), АГ — 48,9 %

(95 % ДІ 45,2—52,7 %). Частота АГ була вищою серед пацієнтів із ТБ (58,5 %; 95 % ДІ 52,4—64,5 %) порівняно з тими, хто не мав ТБ (48,3 %; 95 % ДІ 44,5— 52,1 %), коефіцієнт поширеності (PR) — 1,2; 95 % ДІ 1,1—1,3). Однак після поправок на чинники, що впливають, поширеність АГ була подібною для пацієнтів як із ТБ, так і без нього (скоригований PR — 1,0; 95 % ДІ 1,0—1,1). Частота АГ значно вища серед дорослих із позитивним результатом на квантифероновий тест без урахування чинників ризику АГ (60,8 %; 95 % ДІ 51,4— 70,3 %) [56]. Цікавими є дані щодо частоти НІЗ у пацієнтів із ТБ легень і позитивним результатом аналізу мазка харкотиння: із 549 осіб лише в 2 % виявлено патологію нирок із підвищеним АТ, у 0,95 випадку — АГ, що не збігається з іншими даними та потребує детальнішого аналізу [42]. Навіть в осіб переважно молодого віку (310 осіб, медіана віку — 36 років (27; 48)) підвищений АТ зареєстровано в 64,2 % випадків [65]. У більш ранніх дослідженнях наявні суперечливі дані.

A.B. Seegert і співавт. провели аналіз 7 досліджень, в яких були дані щодо АГ як у когорті хворих на ТБ, так і в контрольній групі (без ТБ). Усі дослідження проведено в період з 2001 до 2016 р., вони охоплювали євразійський континент, розмір вибірки хворих на ТБ становив від 73 до 10 168 пацієнтів. В усіх дослідженнях були залучені пацієнти обох статей. Жодне дослідження не вивчало зв'язку між ТБ і АГ, але АТ визначали як чинник, що впливав на перебіг досліджуваної патології (наприклад, зв'язок між ТБ і ризиком гострого коронарного синдрому або хронічної хвороби нирок). Виявлено позитивний зв'язок у 4 дослідженнях, але лише в одному різниця була статистично значущою [59]. У великому (10 168 пацієнтів) ретроспективному когортному дослідженні W.S. Chung і співавт. виявили суттєво вищу частоту АГ у когорті хворих на ТБ на момент установлення діагнозу (38,7 % у когорті ТБ і 37,5 % у когорті без ТБ, $p = 0,03$) [18]. У більш ранньому британському дослідженні (430 осіб, 1987—1993 рр.) отримано інші дані — АГ траплялося дещо рідше серед хворих на ТБ, ніж у контрольній групі (11 та 19 %) [67]. У дослідженні K. Tosque та співавт. при формуванні вибірки зафіксовано велику смертність осіб. Недоліком цього дослідження була неможливість зв'язатися із певною кількістю респондентів для отримання статистичних даних, що негативно вплинуло на результати. У 5 дослідженнях суттєвої різниці між групами не виявлено [22, 38, 44, 59, 60, 61].

B. Reis-Santos і співавт. виявили, що поширеність АГ серед 38 881 хворого на ТБ становить

лише 0,7 %, але при опитуванні не обов'язково було повідомляти про супутню патологію, що призвело до високого ризику недооцінки отриманих результатів [52]. У дослідженні Т. Опі та співавт. частота АГ у хворих на ТБ становила 30 %, але визначення АГ ґрунтувалося на призначенні антигіпертензивних препаратів (гідрохлортіазиду, еналаприлу або амлодипіну), які не є специфічними для АГ [50]. А.В. Seegert і співавт. з'ясували, що частота АГ може становити від 1,5 до 38,3 % серед хворих на ТБ без цукрового діабету та від 7,4 до 71,3 % за наявності цукрового діабету як супутньої патології [59]. На отримані результати вплинуло те, що вибірки були неоднорідними та не мали чітких критеріїв залучення/вилучення, що не дало змоги провести аналіз впливу ТБ на частоту АГ у цих хворих. Цікаві результати отримали Е. Mandieka та співавт.: навіть в осіб із латентним ТБ ризик розвитку АГ вищий (відношення ризиків (ВР) — 2,0; 95 % ДІ 1,6—2,5; $p < 0,001$), ніж у контрольній групі без ТБ [43]. Важливою причиною відмінності даних щодо частоти АГ у пацієнтів із ТБ є те, що хворі часто мають не діагностовані та неліковані НІЗ, тоді як про свій ВІЛ-статус вони переважно обізнані [13]. У пацієнтів із ТБ часто розвивається таке ускладнення, як бронхоектатична хвороба. Артеріальна гіпертензія є незалежним чинником ризику появи бронхоектазів у пацієнтів із активним ТБ легень ($p < 0,05$) [73].

При аналізі 19 клінічних випадків, опублікованих у період із 1948 до 2012 р., щодо розвитку АГ серед хворих на ТБ нирок, яким проведено нефректомію, з'ясувалося, що в 11 випадків процедура нефректомії сприяла зниженню АТ і лише в 2 випадках позитивного впливу на АТ не встановлено. У 5 випадках зменшення АТ спричинила як комбінація прийому протитуберкульозних препаратів та нефректомії, так і лише прийом препаратів за схемою. Описано випадок ТБ нирок у хворого через 2 роки діагностування ТБ легень і відсутності лікування [59]. J.P. Lavender проаналізував 10 статей, опублікованих з 1938 до 1956 р., в яких описано 23 клінічних випадки ТБ нирок і АГ. Усім пацієнтам була проведена нефректомія, у 15 із них відбулося зниження АТ, у решти це лікування не продемонструвало позитивного ефекту [33]. У 1984 р. J. Osón і співавт. опублікували дані щодо суттєвого зниження середнього АТ (від 176,8/117,7 до 138/88 мм рт. ст.) у 11 хворих на ТБ у поєднанні з АГ, яким проводили нефректомію з приводу ТБ нирок [49]. У 1974 р. S.K. Vaish і співавт. виявили, що ТБ був етіологічним чинником АГ в одного хворого з ТБ нирок із 60 молодих пацієнтів з АГ [69]. Раніше вважалося, що гостре пошкодження нирок (ГПН)

і, як наслідок, вторинна АГ, є ускладненням протитуберкульозного лікування, але згідно з дослідженням Kidney360 ГПН є поширенішим, ніж вважалося раніше, і виникає приблизно у кожного третього пацієнта впродовж першого тижня після діагностування у пацієнтів не мультирезистентного ТБ [71]. Таким чином, незважаючи на те, що досліджені клінічні випадки описані з максимальним інтервалом 50 років, варіювання періоду спостереження від 3 міс до 6 років, використання різних діагностичних, лікувальних та методологічних підходів, усі дослідження підтверджують суттєвий вплив ТБ нирок на рівень АТ у хворих, але в літературі бракує досліджень з уніфікованими критеріями оцінки за сучасними протоколами.

У пацієнтів із ТБ може діагностуватися гломерулонефрит (ГНФ) із супутньою вторинною АГ. А. Forster і співавт. проаналізували 62 дослідження з участю 130 пацієнтів із ТБ, у яких виявили ГНФ та виконали нефробиопсію. Наявність гранульом (4/4; 100 %), патологія базальної мембрани клубочків (3/3; 100 %), амілоїдоз (75/76; 98,7 %) та фокальний сегментарний гломерулосклероз (2/2; 100 %) специфічні для ГНФ, асоційованого з ТБ. Однак продемонстровано, що хвороба з мінімальними змінами пов'язана із протитуберкульозною терапією (7/7; 100 %), а саме з призначенням рифампіцину або ізоніазиду [20].

Частота туберкульозу у хворих на артеріальну гіпертензію

Не проведено досліджень поширеності ТБ у хворих на АГ. Аналіз вибірки пацієнтів із АГ, в яких розвинувся ТБ, дасть змогу проаналізувати проблему з іншого боку.

Особливості патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих на туберкульоз

Частота ССЗ у всьому світі неупинно зростає. Артеріальна гіпертензія й атеросклероз є взаємопов'язаними та взаємообтяжувальними патологіями, провідними чинниками ризику ССЗ. За сучасними уявленнями, атеросклероз є патологією запальної етіології, тому його внесок у патогенез ССЗ слід урахувати. Бактеріальна інфекція разом із деякими іншими інфекційними агентами, зокрема вірусами, бере участь у патогенезі атеросклерозу та ССЗ [30]. У проведеному у 2020 р. метааналізі підтверджено, що ТБ може бути маркером підвищеного ризику ССЗ [9].

Розвиток АГ при ТБ може бути пов'язаним із чинниками, притаманними певному регіону, групі осіб чи конкретному пацієнту. Артеріальна гіпертензія є багатофакторною патологією, що

зумовлено взаємообтяжливим впливом фізичних, екологічних і соціально-демографічних чинників (стрес, зокрема посттравматичний, сімейний анамнез, спосіб життя та харчування, рівень фізичної активності, географічні особливості, куріння, вживання наркотичних препаратів, а також рівень медицини в країні) [56]. Усі ці чинники притаманні хворим на ТБ, тому врахувати ступінь впливу певного чинника складно, що потребує соціально-демографічних досліджень на великій вибірці осіб. Незважаючи на те, що в африканській сільській популяції (за даними кроссекційного дослідження, проведеного в 2018–2020 рр. із залученням 18 024 осіб) у пацієнтів, що курили, активний ТБ діагностували частіше, ніж у тих, хто ніколи не кував (3,1 та 1,3 %; $p < 0,001$), частота АГ у курців була меншою (17,1 і 26,0 %; $p < 0,001$), що частково можна пояснити соціальними особливостями цього регіону [16].

Відомо, що за наявності запалення в організмі може підвищитися рівень АТ і прогресувати АГ, але специфіку розвитку АГ у хворих на ТБ недостатньо вивчено. Хронічна інфекція, пов'язана з деякими вірусами та бактеріями, може спричинити підвищення АТ [68], а у хворих із вірусом SARS-CoV-2 тяжкість АТ позитивно корелює з тяжкістю та летальністю від цієї вірусної патології [74]. У хворих на АГ відзначено підвищення рівня С-реактивного білка (С-РБ) та прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та ІЛ-18 [8, 15]. Вищі рівні ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-18 були пов'язані не лише з деструкцією тканин в експериментальних моделях ТБ [12], а і з вищим ризиком прогресування та гіршим контролем АТ у пацієнтів із ТБ [17]. У патогенезі АГ значну роль відіграє ангіотензин ІІ (Ang II) за рахунок вазоконстрикції і, як наслідок, підвищення АТ, але його негативна роль полягає в патологічній регуляції тону судин і синтезі прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α шляхом інфільтрації нирок імунними клітинами [17, 45]. Призначення блокувальних рецепторів Ang II дає змогу знизити рівень деяких медіаторів запалення в крові (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α , моноцитарний хемоатрактант білка 1 (monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)) і С-РБ) [10, 25], але потребує детального дослідження.

Вивчення патогенетичних механізмів впливу ТБ на розвиток АГ дає підставу припустити, що імунологічний каскад, який запускається у хворих на ТБ, може спричинити порушення ендотеліальної функції та призвести до розвитку ССЗ і підвищення АТ [27, 54]. Моноцити/макро-

фаги, лімфоцити та цитокіни, що беруть участь у клітинно-опосередкованій імунній відповіді проти *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), відіграють важливу роль у процесі атерогенезу, що свідчить про можливу роль ТБ у розвитку ССЗ через реалізацію патогенетичних механізмів, ідентичних будь-якій активній хронічній інфекції та її латентному перебігу [27]. Імунні реакції, опосередковані проти мікобактеріального білка (antibody-mediated responses against mycobacterial heat shock protein (HSP)-65), мають потенційний проатерогенний ефект шляхом перехресної реакції з власними антигенами судин людського організму [27]. Є докази того, що під час латентного ТБ підгрупи мікобактерій активно розмножуються, підтримуючи стан стійкого хронічного запалення, яке може призвести до розвитку ССЗ [27]. Експериментально встановлено роль імунної гіперреактивності на надмірно експресований білок (HSP-70) у патогенезі АГ, спричиненої вживанням солі (індуковане Т-клітинами запалення в артеріях, нирках і центральній нервовій системі, а також вплив аутоімунітету на нирковий HSP-70 і натрійурез), що відіграє ключову роль у патогенезі солечутливої АГ [54].

Оскільки при ТБ відбувається руйнування паренхіми легеневої тканини [46], припускають, що зміна структури судин і розвиток васкуліту та ендартеріїту і наступне зменшення площі поперечного перерізу судин легень може призвести до легеневої АГ (ЛАГ). Крім того, при ураженні МБТ ниркової тканини відбувається її руйнування, зниження функції та порушення здатності регулювати АТ унаслідок зниження можливості синтезу речовин із вазодилатаційними властивостями, що призводить до розвитку АГ [61]. Нині ЛАГ, асоційована з ТБ, залишається часто недо діагностованою навіть із урахуванням того, що ЛАГ може розвинути на різних стадіях перебігу ТБ. Ризик розвитку ЛАГ є багатофакторним (активна форма ТБ і посттуберкульозне захворювання легень, чинники, пов'язані з організмом людини, та чинники довкілля) [39]. Виявлення чинників ризику розвитку посттуберкульозної ЛАГ, може допомогти розробити критерії раннього її виявлення та вчасного направлення пацієнтів до спеціалізованих центрів.

Порівняння даних 8735 хворих із вперше діагностованим ТБ із відносно здоровими особами відповідного віку та статі продемонструвало, що у хворих на ТБ частота виявлення зниження ниркової функції в 1,27 разу вища, ніж у пацієнтів без ТБ [61], що підтверджено результатами автопсії нирок пацієнтів, які померли від ТБ:

МБТ виявлено не лише в легенях, а і з меншою частотою в лімфатичних вузлах, печінці та нирках [47]. Таким чином, незважаючи на те, що патогенез розвитку й прогресування АГ у хворих із ТБ нирок недостатньо вивчено, для цієї когорти пацієнтів може бути притаманною ренопаренхіматозна, можливо, реноваскулярна АГ, що створює передумови для гіршого контролю АГ у них унаслідок можливого формування мікст-форми АГ.

У хворих на ТБ, з одного боку, виявляють спонтанний апоптоз макрофагів, інфікованих МБТ, що призводить до зниження життєздатності цих патогенів [57], а з іншого, за рахунок некрозу тканин полегшується поширення МБТ [11, 57]. Припускають, що стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) відіграє важливу роль в інфікуванні макрофагів, а також у патогенезі АГ [36]. Позитивний квантифероновий тест та високі значення the TB antigen tube minus the Nil tube (TB Ag-Nil) опосередковує більшу ймовірність розвитку активного ТБ [24, 34], а отже, тяжчого запалення або імунної відповіді на бактеріальну інфекцію. A.D. Salindri та співавт. виявили, що хворі на АГ після встановлення діагнозу ТБ мають тяжчі вияви АГ і гірший контроль АТ, ніж особи без ТБ [56].

Особливості патогенезу туберкульозу у хворих на артеріальну гіпертензію

Запалення відіграє суттєву роль у процесах, що відбуваються під час розвитку АГ у хворих на ТБ [12]. Для хворих на ТБ притаманне підтримання запалення низького ступеня активності, що асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ, таких як гострий коронарний синдром та інсульт [56]. Вроджені й адаптивні імунні реакції можуть брати участь у механізмах підвищення АТ: субпопуляції клітин, які відіграють важливу роль в імунній відповіді (наприклад, моноцити/макрофаги, дендритні клітини та натуральні кіллери, такі як В-лімфоцити і Т-лімфоцити), призводять до пошкодження судин (гіпертрофія стінок, ураження ендотелію) і нирок при АГ [12]. Установлено, що «нетрадиційні» вроджені Т-клітини («unconventional» innate-like Tcells), такі як $\gamma\delta$ -Т-клітини, також беруть участь у механізмах розвитку АГ шляхом праймування як вроджених, так і адаптивних імунних клітин, що запускає процес судинного запалення та підвищення АТ [23]. Ці механізми частково реалізуються через синтез різних цитокінів (стимуляцію прозапальних (інтерферон- γ та IL-17) і пригнічення проти-запальних (IL-10)) [58].

Наявність АГ детермінує підсилення внутрішньоклітинного виживання МБТ, збільшує експресію молекул адгезії на судинній поверхні, що

призводить до інфільтрації циркулюючих моноцитів і лімфоцитів [72]. Ці імунні клітини синтезують прозапальні цитокіни, які спричиняють утворення гранульом та фіброз і, як наслідок, руйнування легеневої паренхіми [75]. Наявність МБТ ще більше підсилює запалення та утворення гранульом, що призводить до фіброзу легеневої тканини [70]. З іншого боку, у хворих на АГ, особливо за наявності ТБ, виразніші міокардіальний фіброз і дисфункція на тлі гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [51].

S. Cho та співавт. у 2021 р. провели експериментальне дослідження і виявили, що наявність АГ збільшує внутрішньоклітинну виживаність МБТ шляхом утворення пінистих макрофагів, що призводить до тяжчого перебігу ТБ [17]. Інфікували дві групи мишей (з АГ, індукованою Ang II, та контрольну групу) шляхом інтратрахеальної ін'єкції штаму МБТ H37Ra. У групі мишей з АГ та МБТ відбулася загибель клітин як через апоптоз, так і шляхом некрозу в легеневій паренхімі. Відзначено більше накопичення ліпідів у легеневій тканині, а також виразніше утворення гранульом і фіброзних уражень порівняно із групою контролю. Автори наголошують, що при індукованій Ang II АГ при інфікуванні МБТ збільшується утворення пінистих макрофагів, що призводить до загибелі альвеоцитів і збільшення загальної кількості МБТ [17].

В експериментальних моделях за умов стимуляції Ang II збільшується експресія CD36 або CD204 і відбувається поглинання макрофагами найбільш атерогенних окиснених ліпопротеїнів низької густини, що призводить до утворення пінистих макрофагів та підвищення внутрішньоклітинного виживання МБТ [17, 53]. Ліпопротеїни низької густини є чутливішими до окиснення в пацієнтів з АГ [5]. Пінисті макрофаги відіграють ключову роль у підтримці бактеріальної інфекції, розпаді тканин і вивільненні бактерій, а також наявні у великій кількості в гранульомах [55]. Таким чином, у хворих на АГ пінисті клітини здатні підтримувати життєдіяльність МБТ, пролонгуючи ТБ-інфекцію.

Відомо, що в патогенезі АГ важливу роль відіграє оксидантний стрес [19], Ang II збільшує синтез активних форм кисню (АФК) через нікотинамід-аденозин-динуклеотид-фосфат (НАДФН) оксидазу [67]. X. Kong і співавт. виявили зв'язок між НАДФН-оксидазою, АФК та сепсис-опосередкованою смертністю на мишачих моделях [31]. Вища смертність у пацієнтів із АГ при ТБ може бути пов'язана із підвищенням рівня інтерлейкінів, НАДФН-оксидази й АФК [48].

Вплив медикаментозного лікування на рівень артеріального тиску

Потребують з'ясування особливості впливу протитуберкульозних препаратів на рівень АТ. У проведеному на Тайвані дослідженні за типом «випадок—контроль» із участю 302 хворих на ТБ виявлено, що у разі негативної відповіді на лікування ТБ у пацієнтів збільшується ризик розвитку АГ [14]. Однак після проведення багатофакторного регресійного аналізу не підтверджено, що АГ є незалежним чинником ризику. Рифампентин, напівсинтетичний антибіотик із групи рифампіцинових антибіотиків, може знижувати ефективність деяких антигіпертензивних препаратів за рахунок потужної індукції як окисних ферментів цитохрому Р450, так і транспортної системи Р-глікопротеїну (cytochrome P450 oxidative enzymes and the P-glycoprotein transport system) [6]. Він пришвидшує метаболізм блокаторів кальцієвих каналів (БКК), β - та/або α -блокаторів і блокаторів рецептора Ang II [62]. Опубліковано клінічний випадок розвитку неконтрольованої АГ і високого рівня АТ протягом 9 міс незалежно від корекції антигіпертензивної терапії за рахунок прийому рифампіцину. Зареєстровано нормалізацію рівня АТ через 5 днів після його відміни [21]. В іншому клінічному випадку в чоловіка віком 67 років контроль АГ підтримувався за рахунок прийому амлодипіну в добовій дозі 10 мг. Однак через тиждень прийому рифампіцину рівень АТ почав підвищуватися, що потребувало підсилення антигіпертензивної терапії, а кількість препаратів збільшилася до шести. Після завершення протитуберкульозного лікування контроль АТ значно поліпшився, через місяць кількість антигіпертензивних препаратів зменшили до двох. Можна припустити, що рифампентин ослаблює терапевтичний ефект амлодипіну через потужну індукцію печінкового CYP3A4, але незадовільний контроль АТ навіть за допомогою препаратів, не пов'язаних зі шляхами цитохрому Р450, потребує додаткового дослідження [37]. Рифампентин може спричинити ГПН навіть у пацієнтів із нормальною функцією нирок. M.R. Abdullah Behera та співавт. ретроспективно ідентифікували 10 пацієнтів, госпіталізованих у період з 2013 до 2022 р. із незвичайними побічними ефектами на протитуберкульозну терапію, та виявили 3 випадки ГПН, спричинених рифампентином (гострий інтерстиційний нефрит, серпоподібний ГНФ і гострий тубулярний некроз, спричинений пігментом гема) та неконтрольованою АГ високого ступеня. Негайна відміна препарату разом зі специфічним підтримувальним лікуванням сприяла одужанню в усіх випадках [4].

Резистентність до протитуберкульозних препаратів є серйозною проблемою для систем охорони здоров'я в усьому світі. У пацієнтів із резистентним ТБ вища частота АГ, особливо при рифампіцин-резистентному ТБ, мультирезистентному ТБ і ТБ із широкою медикаментозною резистентністю [26]. Пошук чинників, які здатні поліпшити ситуацію, є важливим напрямом досліджень. Варті уваги інгібітори ефлюксної помпи, які потенційно здатні підвищити ефективність лікування деякими протитуберкульозними препаратами. При експериментальному дослідженні рифампіцин-резистентних штамів МБТ після додавання резерпіну та верапамілу зареєстровано відновлення чутливості з 73 до 82 % і з 69 до 87 % відповідно [40]. При дослідженні *in vivo* інших протитуберкульозних препаратів (ізоніазид та етамбутол) відзначено активацію ефлюксних насосів як специфічних для певного препарату, так і неспецифічних [64].

Для всіх хворим на АГ важливе значення має підбір препаратів і доз, які дадуть змогу досягти цільових рівнів АТ. Згідно з рекомендаціями з лікування АГ 2024 р. цільові рівні АТ у хворих на ТБ не відрізняються від таких у загальній популяції — 120–129/70–79 мм рт. ст. У недавньому дослідженні проаналізовано дані 2894 хворих на ТБ (1052 (36,4 %) із них установлено діагноз АГ)) за 9 міс після початку лікування ТБ. Після призначення дигідропіридинових БКК зменшилася загальна смертність (ВР — 0,67; 95 % ДІ 0,45–0,98) [15]. Недигідропіридинові БКК (верапаміл) діють як інгібітори ефлюксної помпи, що зменшує бацилярне навантаження в макрофагах і підвищує бактерицидну активність бедаквіліну проти МБТ в експериментальних мишачих моделях, тобто як підсилювачі активності макрофагів при стійких до препаратів штамів МБТ [41, 64]. Блокатори кальцієвих каналів також знижують доступність заліза, яке відіграє важливу роль у життєдіяльності внутрішньоклітинних патогенів, а отже, знижує ризик розвитку активного ТБ. На Тайвані із січня 1999 р. до грудня 2011 р. обстежено 8164 нових випадки активного ТБ та 816,4 тис. осіб контрольної групи. Продемонстровано, що застосування БКК пов'язане зі зниженням ризику активного ТБ на 32 % (ВР — 0,68; 95 % ДІ 0,58–0,78), а використання дигідропіридинових БКК асоціювалося з нижчим ризиком розвитку ТБ (ВР — 0,63; 95 % ДІ 0,53–0,79) порівняно із застосуванням недигідропіридинових БКК (ВР — 0,73; 95 % ДІ 0,57–0,94). Використання β -блокаторів (ВР 0,99; 95 % ДІ 0,83–1,12) або петльових діуретиків (ВР — 0,88; 95 % ДІ 0,62–1,26) не впливало на ризик ТБ [9].

Висновки

У всьому світі частота неінфекційних захворювань, насамперед серцево-судинних, неупинно зростає. Незважаючи на поліпшення соціально-економічних чинників, для країн із низьким та середнім рівнем доходу частота виявлення ТБ не зменшується. Контroversійні дані та деякі методологічні неточності не заперечують того, що у хворих на ТБ спостерігається тенденція до вищої частоти АГ. Поширеність АГ становить від 1,5 до 38,3 % серед хворих на ТБ. Патогенез АГ у хворих на ТБ є багатофакторним і зумовлений впливом фізичних, екологічних та соціально-демографічних чинників. Стан хронічного запалення й активація Ang II детермінують підвищення АТ через взаємодію із прозапальними цитокінами, що беруть участь у клітинно-опосередкованій імунній відповіді проти МБТ. HSP-70 відіграє важливу роль у патогенезі солечутливої АГ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу — А.П. Стахова, О.Ю. Алексійчук; опрацювання матеріалу і написання статті — А.П. Стахова; редагування тексту, фінальне затвердження — В.С. Кондратюк.

Список літератури

- Міністерство охорони здоров'я України. 34,8 % українців у віці від 18 до 69 років мають підвищений артеріальний тиск. 2023. <https://moz.gov.ua/article/news/59-ukrainciv-u-viciv-18-do-69-rokiv-majut-pidvischenij-arterialnij-tisk>.
- Міністерство охорони здоров'я України. У 2023 році в Україні 19851 людина захворіла на туберкульоз. 01.03.2024. <https://moz.gov.ua/uk/u-2023-roci-v-ukraini-zareestrovano-19-851-vipadok-tuberkulozu>.
- Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика туберкульозу в Україні: листопад 2024 року. <https://www.phc.org.ua/news/statistika-tuberkulozu-v-ukraini-listopad-2024-roku>.
- Abdullah, Behera MR, Kaul A, et al. The unusual adverse effects of antituberculosis therapy in kidney patients. *Int J Mycobacteriol*. 2024 Apr 1;13(2):183-90. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_33_24. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38916390.
- Akram MA, Khodja A, Dalibalta S, Majdalawieh AF. The role of lipids in atherosclerosis: focus on molecular biology mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2025 Jan 3. doi: 10.2174/0109298673348217241119063941. Epub ahead of print. PMID: 39773041.
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):1-12. doi: 10.1185/03007995.2012.747952. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23136913.
- Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. 2023 Jan;4(1):e20. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521512.
- Barbaro NR, Harrison DG. Markers or makers: inflammatory cytokines in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2019 Apr;73(4):767-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12604. PMID: 30776975.
- Basham CA, Smith SJ, Romanowski K, Johnston JC. Cardiovascular morbidity and mortality among persons diagnosed with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 10;15(7):e0235821. doi: 10.1371/journal.pone.0235821. PMID: 32649721; PMCID: PMC7351210.
- Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory activity of the most commonly used antihypertensive drugs-angiotensin converting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor blockers. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 4;23(3):1772. doi: 10.3390/ijms23031772. PMID: 35163696.
- Butler RE, Brodin P, Jang J, et al. The balance of apoptotic and necrotic cell death in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages is not dependent on bacterial virulence. *PLoS One*. 2012;7(10):e47573. doi: 10.1371/journal.pone.0047573. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23118880; PMCID: PMC3484146.
- Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019 Jun;176(12):1818-28. doi: 10.1111/bph.14427. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29952002.
- Calderwood CJ, Marambaire ET, Larsson L, et al; ERASE-TB consortium. HIV, malnutrition, and noncommunicable disease epidemics among tuberculosis-affected households in east and southern Africa: A cross-sectional analysis of the ERASE-TB cohort. *PLoS Med*. 2024 Sep 16;21(9):e1004452. doi: 10.1371/journal.pmed.1004452. PMID: 39283906.
- Chiang YC, Lin YM, Lee JA, Lee CN, Chen HY. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy. *Int J Infect Dis*. 2012 Feb;16(2):e130-5. doi: 10.1016/j.ijid.2011.10.007. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22185828.
- Chidambaram V, Gupta A, Wang JY, Golub JE, Karakousis PC. The impact of hypertension and use of calcium channel blockers on tuberculosis treatment outcomes. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e3409-e3418. doi: 10.1093/cid/ciaa1446. PMID: 32971534; PMCID: PMC8563167.
- Chidumwa G, Olivier S, Ngubane H, et al. Association between tobacco smoking and prevalence of HIV, tuberculosis, hypertension and diabetes in rural South Africa: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2024 Nov 27;24(1):3306. doi: 10.1186/s12889-024-20791-4. PMID: 39605009.
- Cho SN, Choi JA, Lee J, et al. Ang II-induced hypertension exacerbates the pathogenesis of tuberculosis. *Cells*. 2021 Sep 19;10(9):2478. doi: 10.3390/cells10092478. PMID: 34572127; PMCID: PMC8465031.
- Chung WS, Lin CL, Hung CT, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Jan;18(1):79-83. doi: 10.5588/ijtld.13.0288. PMID: 24365557.
- Durante A, Mazzapicchi A, Baiardo Redaelli M. Systemic and

- cardiac microvascular dysfunction in hypertension. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 11;25(24):13294. doi: 10.3390/ijms252413294. PMID: 39769057.
20. Forster A, Sabur N, Iqbal A, Vaughan S, Thomson B. Glomerulonephritis during *Mycobacterium tuberculosis* infection: scoping review. *BMC Nephrol.* 2024 Aug 31;25(1):285. doi: 10.1186/s12882-024-03716-6. PMID: 39217294.
 21. Gaba M, Kumar N, Pandey A, Dewan A. Rifampicin-induced hypertensive urgency: eyes see what the mind knows. *BMJ Case Rep.* 2023 May 31;16(5):e254699. doi: 10.1136/bcr-2023-254699. PMID: 37258052; PMCID: PMC10255306.
 22. Giral P, Kahn JF, André JM, et al. Carotid atherosclerosis is not related to past tuberculosis in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2007 Jan;190(1):150-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.008. PMID: 16510148.
 23. Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol.* 2015 Nov;16(11):1114-23. doi: 10.1038/ni.3298. Erratum in: *Nat Immunol.* 2016 Feb;17(2):214. Erratum in: *Nat Immunol.* 2016 Apr;17(4):469. PMID: 26482978.
 24. Gupta RK, Lipman M, Jackson C, et al. Quantitative IFN- γ release assay and tuberculin skin test results to predict incident tuberculosis. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15;201(8):984-91. doi: 10.1164/rccm.201905-0969OC. PMID: 31825645; PMCID: PMC7159430.
 25. Hayashi M, Takeshita K, Uchida Y, et al. Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *PLoS One.* 2014 Dec 31;9(12):e116163. doi: 10.1371/journal.pone.0116163. PMID: 25551221.
 26. Hosu MC, Faye LM, Apalata T. Comorbidities and treatment outcomes in patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis in rural Eastern Cape Province, South Africa. *Diseases.* 2024 Nov 19;12(11):296. doi: 10.3390/diseases12110296. PMID: 39589970; PMCID: PMC11593127.
 27. Huaman MA, Henson D, Ticona E, Sterling TR, Garvy BA. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2015;1:10. doi: 10.1186/s40794-015-0014-5. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26835156.
 28. Jo YS, Park JH, Lee JK, Heo EY, Chung HS, Kim DK. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with tuberculosis-destroyed lungs and their clinical characteristics compared with patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Aug 16;12:2433-43. doi: 10.2147/COPD.S136304. PMID: 28860738.
 29. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024 May;47(5):1099-1102. doi: 10.1038/s41440-024-01622-w. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38443614.
 30. Khademi F, Vaez H, Momtazi-Borojeni AA, Majnooni A, Banach M, Sahebkar A. Bacterial infections are associated with cardiovascular disease in Iran: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019 Jul;15(4):902-11. doi: 10.5114/aoms.2019.85509. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31360186; PMCID: PMC6657263.
 31. Kong X, Thimmulappa R, Kombairaju P, Biswal S. NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species mediate amplified TLR4 signaling and sepsis-induced mortality in Nrf2-deficient mice. *J Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):569-77. doi: 10.4049/jimmunol.0902315. Epub 2010 May 28. PMID: 20511556.
 32. Kreatsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2010 Aug-Sep; 26(Suppl C):8C-13C. doi: 10.1016/s0828-282x(10)71075-8. PMID: 20847985; PMCID: PMC2949987.
 33. Lavender JP. Hypertension and tuberculous renal lesions. *Br Med J.* 1957 May 25;1(5029):1221-3. doi: 10.1136/bmj.1.5029.1221. PMID: 13426590; PMCID: PMC1973701.
 34. Ledesma JR, Ma J, Zheng P, Ross JM, Vos T, Kyu HH. Interferon-gamma release assay levels and risk of progression to active tuberculosis: a systematic review and dose-response meta-regression analysis. *BMC Infect Dis.* 2021 May 22;21(1):467. doi: 10.1186/s12879-021-06141-4. PMID: 34022827.
 35. Lee CC, Lee MG, Hsu WT, et al. Use of calcium channel blockers and risk of active tuberculosis disease: a population-based analysis. *Hypertension.* 2021 Feb;77(2):328-37. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15534.
 36. Lee J, Song CH. Effect of reactive oxygen species on the endoplasmic reticulum and mitochondria during intracellular pathogen infection of mammalian cells. *Antioxidants (Basel).* 2021 May 28;10(6):872. doi: 10.3390/antiox10060872. PMID: 34071633; PMCID: PMC8229183.
 37. Lee SL, Lim WJ, Chai ST. Resistant hypertension during antituberculosis treatment: how is rifampicin implicated? *Med J Malaysia.* 2020 Sep;75(5):591-3. PMID: 32918434.
 38. Lin YH, Chen CP, Chen PY, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: a cross-sectional study in a community hospital. *BMC Public Health.* 2015 Jan 8;15:3. doi: 10.1186/1471-2458-15-3. PMID: 25572102.
 39. Louw EH, Van Heerden JA, Kalla IS, et al. Scoping review of post-TB pulmonary vascular disease: Proceedings from the 2nd International Post-Tuberculosis Symposium. *Pulm Circ.* 2024 Sep 12;14(3):e12424. doi: 10.1002/pul2.12424. PMID: 39268398; PMCID: PMC11391472.
 40. Louw GE, Warren RM, Gey van Pittius NC, et al. Rifampicin reduces susceptibility to ofloxacin in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* through efflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul 15;184(2):269-76. doi: 10.1164/rccm.201011-1924OC. PMID: 21512166.
 41. Machado D, Pires D, Perdigão J, et al. Ion channel blockers as antimicrobial agents, efflux inhibitors, and enhancers of macrophage killing activity against drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149326. doi: 10.1371/journal.pone.0149326. PMID: 26919135.
 42. Magha C, Nchang LC, Weldelessie M, et al. Comorbidity profiles among sputum-positive tuberculosis patients in Cameroon. *Front Tuberc.* 2024 Oct 2;2:ftubr.2024.1433856. doi: 10.3389/ftubr.2024.1433856. PMID: 39403365.
 43. Mandieka E, Saleh D, Chokshi AK, Rivera AS, Feinstein MJ. Latent tuberculosis infection and elevated incidence of hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020 Dec 15;9(24):e019144. doi: 10.1161/JAHA.120.019144. PMID: 33263262.
 44. Marak B, Kaur P, Rao SR, Selvaraju S. Non-communicable disease comorbidities and risk factors among tuberculosis patients, Meghalaya, India. *Indian J Tuberc.* 2016 Apr;63(2):123-5. doi: 10.1016/j.ijtb.2015.07.018. PMID: 27451823.
 45. Maranduca MA, Tanase DM, Branisteanu DC, Serban DN, Branisteanu DE, Serban IL. Involvement of proinflammatory cytokines in angiotensin II-induced hypertension in rat. *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3541-5. doi: 10.3892/etm.2020.9100. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32905116; PMCID: PMC7465173.
 46. Marjani M, Baghaei P, Malekmohammad M, et al. Effect of pulmonary hypertension on outcome of pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis.* 2014 Sep-Oct;18(5):487-90. doi: 10.1016/j.bjid.2014.02.006. Epub 2014 Apr 27. PMID: 24780367.
 47. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WD, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS.* 2007 Oct 1;21(15):2043-50. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282ee47f. PMID: 17885294.
 48. Miyoshi T, Yamashita K, Arai T, Yamamoto K, Mizugishi K, Uchiyama T. The role of endothelial interleukin-8/NADPH oxidase 1 axis in sepsis. *Immunology.* 2010 Nov;131(3):331-9. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03303.x. PMID: 20518825.
 49. Ocón J, Novillo R, Villavicencio H, et al. Renal tuberculosis and hypertension: value of the renal vein renin ratio. *Eur Urol.* 1984;10(2):114-20. doi: 10.1159/000463767. PMID: 6368236.
 50. Oni T, Youngblood E, Boule A, McGrath N, Wilkinson RJ, Levitt NS. Patterns of HIV, TB, and non-communicable disease multi-morbidity in peri-urban South Africa- a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2015 Jan 17;15:20. doi: 10.1186/s12879-015-0750-1. PMID: 25595711; PMCID: PMC4300166.
 51. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10):1451-67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159. Epub 2021 May 13. PMID: 33983831; PMCID: PMC8351796.
 52. Reis-Santos B, Gomes T, Macedo LR, Horta BL, Riley LW, Maciel EL. Prevalence and patterns of multimorbidity among tuberculosis patients in Brazil: a cross-sectional study. *Int J*

- Equity Health. 2013 Aug 20;12:61. doi: 10.1186/1475-9276-12-61. PMID: 23962018; PMCID: PMC3765118.
53. Rios FJ, Koga MM, Pecenin M, Ferracini M, Gidlund M, Jancar S. Oxidized LDL induces alternative macrophage phenotype through activation of CD36 and PAFR. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:198193. doi: 10.1155/2013/198193. Epub 2013 Aug 25. PMID: 24062612; PMCID: PMC3767076.
 54. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanaspa MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Jan;10(1):56-62. doi: 10.1038/nrneph.2013.248. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24247285.
 55. Ruelas Castillo J, Guerrini V, et al. Pharmacological inhibition of macrophage triglyceride biosynthesis pathways does not improve *Mycobacterium tuberculosis* control in infected mice. *J Infect Dis.* 2024 Nov 19;jae577. doi: 10.1093/infdis/jiae577. Epub ahead of print. PMID: 39560474.
 56. Salindri AD, Auld SC, Gujral UP, et al. Tuberculosis infection and hypertension: prevalence estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open.* 2024 Mar 12;14(3):e075176. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075176. PMID: 38479740; PMCID: PMC10936476.
 57. Santucci MB, Amicosante M, Cicconi R, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced apoptosis in monocytes/macrophages: early membrane modifications and intracellular mycobacterial viability. *J Infect Dis.* 2000 Apr;181(4):1506-9. doi: 10.1086/315371. Epub 2000 Apr 13. PMID: 10762586.
 58. Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond).* 2014 Feb;126(4):267-74. doi: 10.1042/CS20130407. PMID: 24144355.
 59. Seegert AB, Rudolf F, Wejse C, Neupane D. Tuberculosis and hypertension-a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2017 Mar;56:54-61. doi: 10.1016/j.ijid.2016.12.016. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027993.
 60. Shen TC, Huang KY, Chao CH, et al. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM.* 2015 May;108(5):397-403. doi: 10.1093/qjmed/hcu220. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25352683.
 61. Sheu JJ, Chiou HY, Kang JH, Chen YH, Lin HC. Tuberculosis and the risk of ischemic stroke: a 3-year follow-up study. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):244-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567735. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20035070.
 62. Simkins J, Morris MI, Abbo LM, Camargo JF. Severe hypertension after initiation of rifapentine/isoniazid for latent tuberculosis in renal transplant candidates. *Transpl Int.* 2017 Jan;30(1):108-9. doi: 10.1111/tri.12881. PMID: 28032405.
 63. Srikrishna G, Gupta S, Dooley KE, Bishai WR. Can the addition of verapamil to bedaquiline-containing regimens improve tuberculosis treatment outcomes? A novel approach to optimizing TB treatment. *Future Microbiol.* 2015;10(8):1257-60. doi: 10.2217/FMB.15.56. Epub 2015 Jul 30.
 64. Srivastava S, Musuka S, Sherman C, Meek C, Leff R, Gumbo T. Efflux-pump-derived multiple drug resistance to ethambutol monotherapy in *Mycobacterium tuberculosis* and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethambutol. *J Infect Dis.* 2010 Apr 15;201(8):1225-31. doi: 10.1086/651377. PMID: 20210628; PMCID: PMC2838947.
 65. Stantliff TM, Salindri AD, Egoavil-Espejo R, et al. Abnormal blood pressure among individuals evaluated for tuberculosis infection in a U.S. public health tuberculosis clinic. *Epidemiol Infect.* 2024 Oct 24;152:e133. doi: 10.1017/S0950268824001262. PMID: 39444349; PMCID: PMC11502439.
 66. Thimm C, Adjaye J. Untangling the uncertain role of overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system with the aging process based on sodium wasting human models. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 28;25(17):9332. doi: 10.3390/ijms25179332. PMID: 39273282; PMCID: PMC11394713.
 67. Tocque K, Bellis MA, Beeching NJ, Syed Q, Remington T, Davies PD. A case-control study of lifestyle risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North-West England. *Eur Respir J.* 2001 Dec;18(6):959-64. doi: 10.1183/09031936.01.00211701. PMID: 11829102.
 68. Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, et al. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens.* 2013 Sep;26(9):1140-7. doi: 10.1093/ajh/hpt083. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744497.
 69. Vaish SK, Agrawal BV, Srivastava AK, Prasad V, Dubey KP, Das PK. Aetiology of hypertension in young age. *Acta Cardiol.* 1974;29(3):173-84. PMID: 4546306.
 70. Warsinske HC, DiFazio RM, Linderman JJ, Flynn JL, Kirschner DE. Identifying mechanisms driving formation of granuloma-associated fibrosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Theor Biol.* 2017 Sep 21;429:1-17. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.06.017. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28642013.
 71. Wearne N, Luyckx VA. Think Kidney Function When Testing for and Treating Tuberculosis. *Kidney360.* 2024 Oct 1;5(10):1405-7. doi: 10.34067/KID.0000000578. PMID: 39480665.
 72. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020 May;36(5):635-47. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.013. Epub 2020 Jan 24. PMID: 32389337; PMCID: PMC7733126.
 73. Yang Y, Du L, Ye W, et al. Analysis of factors influencing bronchiectasis patients with active pulmonary tuberculosis and development of a nomogram prediction model. *Front Med (Lausanne).* 2024 Nov 8;11:1457048. doi: 10.3389/fmed.2024.1457048. PMID: 39582970; PMCID: PMC11581853.
 74. Zhang J, Wu J, Sun X, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020 May 28;148:e106. doi: 10.1017/S095026882000117X. PMID: 32460927.
 75. Zhang L, Zhang X, Deng X, et al. Cytokines as drivers: Unraveling the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in COVID-19 lung fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Dec 17;686:149118. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.10.050. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37931361.
 76. Zia ul Haq, Afaq S, Khattak FA, Hussain S, Fazid S, Rahim A, Haroon MZ, Siddiqi K. Self-reported multi-morbidity with tuberculosis: data from the Khyber Pakhtunkhwa Integrated Population Health Survey (KPIPHS) in Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2024 Apr-Jun;36(2):316-322. doi: 10.55519/JAMC-02-12677. PMID: 39609972.

V.E. Kondratiuk, A.P. Stakhova, O.Yu. Aleksiichuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukrainian

Tuberculosis and Arterial Hypertension: Current State of the Problem (Review)

In low- and middle-income countries, tuberculosis (TB) remains a significant challenge to the healthcare system. According to the Centre for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, in 2023 the incidence of TB increased by 7.3 % compared to 2022. At the same time, the number of people with arterial hypertension (AH) is steadily increasing in the world. It is noted that in countries with a high incidence of AH, a high rate of TB notification is also observed. According to the STEPS National Study, 34.8 % of the population of Ukraine either has high blood pressure (BP) or takes antihypertensive medications. However, the issue of the specifics of the relationship between these pathologies in people of different ages and genders still remains insufficiently studied. There is no data on the effect of drugs used to treat TB on a person's BP, and vice versa, whether modern antihypertensive drugs can affect the course of TB. A systematic analysis of the literature was conducted to study the prevalence of AH among TB patients, the mechanisms of the mutual aggravating effect between TB and AH were determined, and the impact of treatment of one pathology on the development and course of the other was analysed. Among TB patients, provided that the sample is homogeneous and the inclusion/exclusion criteria are clear, the frequency of AH can be determined in the range from 1.5 to 38.3 %. In contrast, no studies have been conducted to detect the frequency of TB in the population of patients with AH. In TB patients, compared with the general population, inflammation plays a key role in the pathogenesis of AH, which is combined with an increase in the level of tumor necrosis factor- α , interleukins-6 and -18, and angiotensin II. The appointment of receptor blockers of the latter in patients with concomitant pathology allows reducing the level of these pro-inflammatory cytokines. TB therapy with drugs from the rifampicin group of antibiotics reduces the effectiveness of antihypertensive therapy. The use of slow calcium channel blockers for managing hypertension not only leads to a decrease in BP, but also improves the survival of TB patients.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, inflammation, tuberculosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
<https://orcid.org/0000-0002-4891-2338>
01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13
E-mail: kondratiuk_v@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 10.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кондратюк ВЕ, Стахова АП, Алексіичук ОЮ. Туберкульоз та артеріальна гіпертензія: сучасний стан проблеми (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:77-86. doi: 10.30978/TB2025-2-77.
- Kondratiuk VE, Stakhova AP, Aleksiichuk OYu. [Tuberculosis and Arterial Hypertension: Current State of the Problem (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:77-86. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-77>. Ukrainian.



І.Д. Дужий, Л.Н. Приступа, О.В. Кравець
Сумський державний університет

Вплив реорганізації фтизіатричної служби на тлі коронавірусної інфекції (COVID-19) та воєнної агресії РФ на розвиток рецидивів туберкульозу в північно-східній Слобожанщині (огляд літератури)

Мета роботи — проаналізувати частоту та поширеність рецидивів туберкульозу легень у північно-східному регіоні України за 2013–2024 рр. за основними епідеміологічними показниками з урахуванням їхньої зміни під час реорганізації фтизіатричної служби в екстремальних умовах епідемії коронавірусної інфекції та воєнної широкомасштабної агресії РФ проти України.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 1660 хворих на рецидивні форми туберкульозу легень. Хворих розподілили на дві групи залежно від часу виявлення рецидиву туберкульозу легень: 1-ша група — 2013–2018 рр. (до реалізації реформи фтизіатричної служби), 2-га група — 2019–2024 рр. (епідемія коронавірусної інфекції та широкомасштабна воєнна агресія РФ). Вивчено основні епідеміологічні показники з туберкульозу.

Результати та обговорення. Серед хворих на рецидивні форми туберкульозу легень осіб чоловічої статі було в 5,1 разу більше, ніж осіб жіночої статі ($p < 0,05$). Найбільша захворюваність зареєстрована в осіб працездатного віку (25–64 роки). Серед хворих 1052 (63,37 %) мешкали в містах, 608 (36,62 %), тобто в 1,7 разу менше ($p < 0,05$), — у сільській місцевості. У першій групі рецидиви туберкульозу зареєстровано в 989 осіб, у другій групі — у 671 (менше в 1,4 разу, $p < 0,05$).

Висновки. У 2013–2024 рр. у Сумській області виявлено 1660 хворих на рецидивні форми туберкульозу легень. Більшість із них були чоловічої статі й працездатного віку. Кількість випадків рецидивів туберкульозу в міського населення перевищувала таку в сільського населення. Із 2016 р. поступово зменшувалася кількість виявлених хворих із рецидивами туберкульозу. Найбільше зменшення зафіксовано під час епідемії коронавірусної інфекції (2020–2022 рр.). Із 2023 р. збільшилася кількість випадків рецидивів туберкульозу.

Ключові слова

Рецидиви туберкульозу, захворюваність, смертність.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) будь-який випадок повторного захворювання на туберкульоз після констатації лікарем факту вилікування чи завершення курсу лікування є рецидивом туберкульозу. При цьому випадки туберкульозу не розглядають як раннє чи пізнє діагностування хвороби [5, 7, 11]. У наукових публікаціях наголошується,

що рецидив туберкульозу легень розвивається в більшості випадків на тлі великих чи близьких до цього залишкових змін після попереднього вилікування туберкульозу [1, 5, 6, 10]. Зазвичай у таких хворих рецидив туберкульозу виявляють при зверненні до лікаря зі скаргами на різні клінічні симптоми захворювання. Для рецидивів туберкульозу характерні виразніші

клініко-рентгенологічні вияви захворювання порівняно з попередніми формами. Перебіг рецидивів туберкульозу супроводжується помірно виразним інтоксикаційним синдромом (слабкість, втома, відчуття «розбитості», відсутність апетиту) [7]. Морфологічні зміни виявляються значною поширеністю процесу та сформованими порожнинами розпаду [5]. У структурі клінічних форм легеневого туберкульозу при рецидивах переважають інфільтративні процеси, частіше вражаються обидві легені, відзначається схильність до формування фіброзно-деструктивних змін і деформації легеневого малюнка [6]. У близько половини осіб має місце ускладнений перебіг рецидивного туберкульозу. Хворі на рецидивні форми туберкульозу становлять високу епідемічну небезпеку через значне бактеріовиділення і, що особливо небезпечно, стійкість мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів [5, 6].

Серед хворих на рекурентні форми туберкульозу є багато осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [1]. У пацієнтів із поєднанням рецидивного туберкульозу та ВІЛ-інфекції часто тяжкий клінічний перебіг процесу. У цих хворих трапляється генералізований туберкульоз з ураженням центральної нервової системи [1, 11]. З огляду на наведене смертність у таких хворих суттєво вища, ніж в осіб із рецидивами без ВІЛ-інфекції [1, 5].

За даними літератури, рецидиви виникають в осіб із перенесеним ускладненим туберкульозом легень, частіше — у пацієнтів, які перебували в тісному контакті із хворими на туберкульоз, унаслідок додаткового інфікування резистентними мікобактеріями туберкульозу [2, 5]. Особливе значення в розвитку рецидивів туберкульозу легень мають значні за об'ємом поширені залишкові легеневі зміни після «вилікуваного» туберкульозу, особливо на тлі пневмосклеротичних змін різної інтенсивності (пневмосклерозу та пневмофіброзу) [2, 12]. Відомо, що частина реконвалесцентів не проходить контрольного променевого обстеження іноді протягом багатьох років, що має не лише особливе значення для лікування хворого, а й соціально-епідеміологічне значення, оскільки хворі на рецидивні форми туберкульозу проходять обстеження із запізненням. Інколи вони чекають «потрібного для них» часу, інфікуючи значну кількість осіб, також є випадки сімейного туберкульозу, що й зумовлює актуальність проблеми [4, 5, 9].

Мета роботи — проаналізувати частоту та поширеність рецидивів туберкульозу легень у північно-східному регіоні України за 2013—

2024 рр. за основними епідеміологічними показниками з урахуванням їхньої зміни під час реорганізації фтизіатричної служби в екстремальних умовах епідемії коронавірусної інфекції та воєнної широкомасштабної агресії РФ проти України.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 1660 хворих на рецидивні форми туберкульозу легень. Частину хворих за наявності відповідних скарг обстежували сімейні лікарі, решту — вузькі спеціалісти. Після уточнення анамнезу життя (наявність туберкульозу легень у минулому) їх направляли в регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр.

Раніше хворих на бацилярну форму туберкульозу спеціальним транспортом відразу транспортували в туберкульозну лікарню, нині вони діють на власний розсуд, що є одним із наслідків реорганізації фтизіатричної служби.

Дообстеження хворих виконували відповідно до настанови МОЗ щодо пацієнтів із підозрою на туберкульозний характер захворювання (розпорядження Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1414-р «Про схвалення Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню»). Окрім скарг, уточнювали анамнез життя. У таких осіб виявляли перенесений у минулому туберкульоз легень. Відразу виконували збір мокротиння для проведення мікроскопічного дослідження та посіву мокротиння для отримання культури мікобактерій і визначення їхньої чутливості до антибактеріальних препаратів. З огляду на тривалість такого дослідження (понад 30 діб) одночасно проводили культурально-генетичне дослідження з використанням методики GeneXpert, що дає змогу отримати результат через 4 год.

Залежно від характеру змін на оглядовій рентгенограмі виконували бічну рентгенографію чи задньо-нахильну, яка дає змогу визначити зміни в задніх відділах легень, найбільш притаманні туберкульозу. За потреби виконували аксіальну томографію. З огляду на специфічність, а в деяких випадках — патогномонічність наведених досліджень, верифікувати діагноз туберкульозу легень вдавалося в першу-другу добу обстеження в регіональному фтизіопульмонологічному медичному центрі. Скільки осіб ці хворі інфікували, перебуваючи в мережі загальних хвороб, можна лише здогадуватися.

Результати та обговорення

У 2013—2024 рр. у Сумській області загалом було виявлено 7774 нових випадків туберкульозу та його рецидивів (табл. 1).

Таблиця 1. Захворюваність на туберкульоз у Сумській області в 2013—2024 рр.

	Група 1		Група 2		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нові випадки	3700	60,52	2414	39,48	6114	78,65
Рецидиви	989	59,58	671	40,42	1660	21,35
Разом	4689	60,32	3085	39,68	7774	100,00

Хворих розподілили на дві групи залежно від часу виявлення рецидиву туберкульозу легень: 1-ша група — 2013—2018 рр. (до реалізації реформи фтизіатричної служби), 2-га група — 2019—2024 рр. (епідемія коронавірусної інфекції та широкомасштабна воєнна агресія РФ). У 1-й групі з 4689 (60,32 %) осіб у 989 (59,58 %) діагностували рецидив туберкульозу легень, у 2-й групі із 3085 (39,68 %) осіб — у 671 (40,42 %). Установлено зменшення в 1,5 разу захворюваності на туберкульоз у 2019—2024 рр. порівняно з 2013—2018 рр.

Загалом у 2013—2024 рр. уперше діагностовано туберкульоз у 6114 осіб (див. табл. 1), рецидивні форми туберкульозу легень — у 1660, тобто в 3,6 разу менше. Зменшення кількості уперше виявлених випадків туберкульозу та рецидивів зареєстровано в 2019—2024 рр.

Серед хворих із рецидивами туберкульозу переважали особи віком 35—54 роки — 527 (56,7 %), найменше було пацієнтів віком 0—24 роки — 35 (2,11 %) і ≥ 65 років — 160 (9,64 %) (табл. 2).

Порівняння туберкульозу та коронавірусної інфекції, оскільки ми вивчали вплив епідемії коронавірусної інфекції на розвиток рецидивів туберкульозу, виявило однакові ризики захворювання — переважання осіб віком ≥ 35 років, тобто максимально працездатного віку (табл. 3). Це вік, коли люди досягають максимального фізичного розвитку, а суспільство і країна чекають від них потужної «віддачі» через значні матеріальні «вкладення». Окрім того, що «віддачі» від осіб із рецидивами туберкульозу доведеться чекати довго, оскільки лікування туберкульозу — це тривалий процес, усі ці особи є потенційними джерелами особливо небезпечного туберкульозу — резистентного і розширено-резистентного, лікувати який вітчизняні фахівці вміють, але відсутня матеріальна база (лікарні). Крім того, 22—25 % таких хворих потребують хірургічного лікування. Має місце парадокс — в Україні є відповідні фахівці, але немає хірургічних відділень! Це результат реорганізації фтизіатричної служби і служби охорони здоров'я загалом. Тому доля осіб із рецидивами туберкульозу невизначена,

Таблиця 2. Розподіл хворих з рецидивними формами туберкульозу в 2013—2024 рр. у Сумській області залежно від віку

Вік, роки	Група 1	Група 2	Разом	
	Абс.	Абс.	Абс.	%
0—17	4	2	6	0,36
18—24	21	8	29	1,75
25—34	182	63	245	14,76
35—44	297	222	519	31,27
45—54	230	193	423	25,48
55—64	164	114	278	16,75
≥ 65	91	69	160	9,64
Разом	989	671	1660	100,00

Таблиця 3. Розподіл хворих на коронавірусну інфекцію в 2020—2021 рр. у Сумській області за віком

Вік, роки	2020	2021	Разом	
	Абс.	Абс.	Абс.	%
0—17	1 517	5 505	7 022	21,60
18—24	1 432	3 257	4 689	30,54
25—34	2 093	5 498	7 591	27,57
35—44	7 841	16 234	24 075	32,57
45—54	10 552	21 853	32 405	32,56
55—64	11 582	18 564	30 146	38,42
≥ 65	6 076	19 202	25 278	24,04
Разом	41 093	90 113	131 206	100,00

але вони є потужним джерелом стійкого до лікування туберкульозу.

Установлено, що в 2013—2024 рр. рецидиви туберкульозу частіше виявляли в міського населення порівняно із сільським (табл. 4). Сполучення між містами і селами значно погіршилося внаслідок воєнного стану та економічних проблем.

У 2-й групі осіб з мікроскопічно підтвердженими випадками рецидивів було менше на 13,3 %, ніж у 1-й групі (табл. 5). Культуральним методом мікобактерії туберкульозу в 2-й групі виявлено на 2,4 % менше. За частотою проведення тестів на медикаментозну чутливість групи не відрізнялися. Установлено збільшення на

Таблиця 4. Динаміка рецидивів туберкульозу в міського та сільського населення в 2013—2024 рр. у Сумській області

Населення	Група 1		Група 2		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Міське	614	62,08	375	37,92	989	59,58
Сільське	406	60,51	265	39,49	671	40,42
Разом	1020	61,45	640	38,55	1660	100,00

Таблиця 5. Розподіл бацилярності у хворих з рецидивами туберкульозу в 2013—2024 рр. у Сумській області

Група	Кількість пацієнтів	Із бактеріовиділенням, підтвердженим мазком (M+)		Із бактеріовиділенням, підтвердженим культурою (K+)		Проведено тестів на медикаментозну чутливість		Кількість випадків мультирезистентного туберкульозу	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	989	690	69,8	832	84,1	773	92,9	368	47,6
2	671	379	56,5	548	81,7	507	92,5	254	50,1
Разом	1660	1069	64,4	1380	83,1	1280	92,8	622	48,6

Таблиця 6. Ефективність лікування хворих із рецидивом туберкульозу в 2013—2024 рр. у Сумській області

Група	Кількість пацієнтів	Переведено в категорію 4		Ефективне лікування		Померло хворих		Невдале лікування				Перерване лікування		Вибув/переведений	
								М+		Клініко-рентгенологічно					
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	989	71	37,2	426	43,1	71	7,2	71	7,2	7	1,1	34	3	12	1,2
2	671	43	37,9	339	50,5	43	6,4	17	2,5	1	0,2	14	2	3	0,4
Разом	1660	114	37,5	765	46,1	114	6,9	88	5,3	8	0,8	48	3	15	0,9

2,5 % випадків медикаментозної резистентності у 2-й групі.

Ефективно закінчили лікування в 1-й групі 426 (43,1 %) осіб, у 2-й групі — 339 (50,5 %). Померли — 71 (7,2 %) та 43 (6,4 %) особи відповідно (табл. 6). Групи не відрізнялися за частотою переведення пацієнта в категорію 4.

Висновки

1. У 2013—2024 рр. у Сумській області спостерігалось зменшення загальної кількості випадків туберкульозу, зокрема рецидивів, що пов'язано з епідемією коронавірусної інфекції та воєнним станом.

2. Порівняння показників захворюваності на туберкульоз і коронавірусну інфекцію виявило деяку подібність у захворюваності залежно від віку, що підтверджує високу вразливість осіб похилого віку, особливо тих, хто має хронічні захворювання. Це також може бути пов'язане з тим, що пандемія обмежила доступ до медичних послуг, це ускладнило своєчасне виявлення та лікування рецидивів.

3. Отримані дані свідчать про значну різницю за частотою рецидивів між міським і сільським населенням. У міського населення зареєстровано вищий рівень захворюваності, що, імовірно, пов'язане з більшим ризиком зараження через високий рівень соціальної активності та більшу чисельність населення. Сільське населення має обмежений доступ до медичних послуг.

4. Виявлення множинної стійкості до антибактеріальних препаратів у значної частини пацієнтів, особливо у хворих на рецидивний туберкульоз (37,5 %), свідчить про серйозну загрозу для суспільства та обґрунтовує необхідність удосконалення медичних підходів і стратегій лікування, особливо в умовах реорганізації системи охорони здоров'я, а також з урахуванням кількості спеціалізованих медичних закладів, здатних реалізувати повний комплекс заходів щодо боротьби з резистентними формами туберкульозу.

5. З огляду на високий рівень множинної медикаментозної стійкості, необхідно суттєво підсилити програми медичного спостереження та реабілітації хворих на рецидивний туберкульоз,

а також поліпшити доступ до спеціалізованих медичних закладів, здатних забезпечити повноцінне лікування, особливо осіб із резистентними формами.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні та виявленні рецидивних форм туберкульозу легень у 2024–2025 рр., що дасть змогу оцінити вплив воєнного стану на реакти-

вацію туберкульозу легень як соціальної інфекційної хвороби, а також порівняти показники захворюваності та рецидивів туберкульозу із діаграмою прогнозування. Вивчення динаміки позалегеневих форм туберкульозу дасть змогу визначити вплив на цей процес карантинних заходів під час епідемії коронавірусної інфекції та воєнного стану.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних — Л.Н. Приступа; написання тексту — О.В. Кравець; редагування тексту — І.Д. Дужий.

Список літератури

1. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/dlya-fakhivciv-z-tuberkulozu/kerivni-dokumenti-z-tb>.
2. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
3. Дужий ІД, Бондаренко ЛА, Глиненко ВВ, Шевченко ВП. Ефективність лікування сімейного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:52-7. doi: 10.30978/TB2024-1-52.
4. Дужий ІД, Кириченко НМ, Глиненко ВВ. Порівняння особливостей діагностики сімейного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. 2023;4:49-53. doi: 10.30978/TB-2023-4-49.
5. Дужий ІД, Олещенко ГП, Кириченко НМ, Глиненко ВВ. Динаміка захворюваності на туберкульоз у Сумській області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;2:93-7. doi: 10.30978/TB-2023-2-93.
6. Дужий ІД, Процюк РГ, Пак ВЯ. 100 років колапсхірургії туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:16-22. doi: 10.30978/TB2024-3-16.
7. Линник МІ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ, та ін. Рецидиви туберкульозу: причини виникнення, шляхи попередження та раннього виявлення [методичний посібник для лікарів]. Київ: НАМН України, Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології імені ФГ Яновського; 2022. 22 с.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Медична допомога у разі туберкульозу під час війни. <https://moz.gov.ua/uk/medichna-dopomoga-u-razi-tuberkulozu-pid-chas-vijni>.
9. Петренко ВІ, Норецько СБ, Бондаренко ЯВ, Галан ІО, Стополянський ОВ. Сучасний погляд на механізм виникнення та розвиток латентної туберкульозної інфекції. Огляд літератури. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;3(50):60-67. doi: 10.30978/TB2022-3-60.
10. Петренко ВІ, Пікас ОБ. Наукові досягнення кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені ОО Богомольця (100-річчя з дня заснування кафедри). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3(58):5-15. doi: 10.30978/TB2024-3-5.
11. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ, Растворов ОА, Гріцова НА. ТБ/ВІЛ: діагностика, лікування, профілактика: навчальний посібник. Запоріжжя; 2013. 112 с. http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/916/3/13_TB_VIL.pdf.
12. WHO. Global tuberculosis report 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

I.D. Duzhyi, L.N. Prystupa, O.V. Kravets
Sumy State University, Sumy, Ukraine

The Impact of the Reorganisation of the Phthisiology Service During the Coronavirus Infection (COVID-19) Epidemic and Russia's Full-Scale Military Aggression Against Ukraine on the Development of Tuberculosis Relapses in North-Eastern Slobozhanshchyna (Review)

Objective — to analyse the frequency and prevalence of pulmonary tuberculosis relapses in the north-eastern region of Ukraine for the period 2013–2024 based on key epidemiological indicators, taking into account their changes due to the reorganisation processes of the phthisiology service under the extreme conditions of the coronavirus epidemic and the full-scale war.

Materials and methods. A total of 1,660 patients with recurrent forms of pulmonary tuberculosis were under our observation. The patients were divided into two groups based on the time of relapse detection: group 1 — 2013–2018 (before the reorganisation of the phthisiology service), and group 2 — 2019–2024 (during the COVID-19 epidemic and the full-scale military aggression of the Russian Federation). Key epidemiological indicators of tuberculosis were analysed.

Results and discussion. Among patients with relapses of pulmonary tuberculosis, there were 5.1 times more males than females ($p < 0.05$). The highest incidence was registered among people of working age

(25–64 years). Among the patients, 1052 (63.37 %) lived in urban areas, and 608 (36.62 %), which is 1.7 times fewer ($p < 0.05$), lived in rural areas. In the first group, relapses of tuberculosis were registered in 989 people, and in the second group – in 671 people, which is 1.4 times fewer ($p < 0.05$).

Conclusions. During 2013–2024 1,660 people were diagnosed with relapses pulmonary tuberculosis in Sumy region. Most of them were males of working age. The majority of patients with relapses of tuberculosis were recorded among people of working age. The number of relapse cases among the urban population exceeded that of the rural population. Since 2016, the number of detected patients with tuberculosis relapses has gradually decreased, with the greatest decline occurring during the coronavirus epidemic (2020–2022). Since 2023, the number of relapse cases has increased.

Keywords: relapses of tuberculosis, morbidity, mortality.

Контактна інформація / Corresponding author

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

Стаття надійшла до редакції/Received 06.03.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 02.04.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий ІД, Приступа ЛН, Кравець ОВ. Вплив реорганізації фтизіатричної служби на тлі коронавірусної інфекції (COVID-19) та воєнної агресії РФ на розвиток рецидивів туберкульозу в північно-східній Слобожанщині (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:87-92. doi: 10.30978/TB2025-2-87.
- Duzhyi ID, Prystupa LN, Kravets OV. [The Impact of the Reorganisation of the Phthisiology Service During the Coronavirus Infection (COVID-19) Epidemic and Russia's Full-Scale Military Aggression Against Ukraine on the Development of Tuberculosis Relapses in North-Eastern Slobozhanshchyna (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:87-92. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-87>. Ukrainian.



Т.І. Чабан¹, В.І. Бульда¹, С.Б. Норе́йко²,
О.А. М'яловицька¹, О.О. Древицька¹

¹ ННЦ «Інститут біології та медицини»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ

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

Роль сімейного лікаря в спростуванні хибних поглядів у пацієнтів із туберкульозом (огляд літератури)

Туберкульоз (ТБ) — це заразне бактеріальне захворювання, спричинене *Mycobacterium tuberculosis*. Незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні, ТБ залишається глобальною проблемою. Щорічно в Україні реєструють близько 27 тис. нових випадків ТБ. Хибні уявлення пацієнта про хворобу призводять до затримки з діагностикою та лікуванням. Сімейні лікарі, пульмонологи та фтизіатри стикаються з проблемами комплаєнсу, оскільки пацієнти часто неправильно розуміють механізми зараження та профілактики ТБ.

Мета роботи — вивчити проблему хибних поглядів пацієнтів щодо туберкульозу і можливості поліпшення комплаєнсу.

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд літератури за 2014–2024 рр. Пошук виконували в базах даних PubMed, MEDLINE, Scopus і бібліотеці ВООЗ. Критерії залучення в аналіз: оригінальні дослідницькі статті, огляди та офіційні рекомендації, в яких висвітлено роль сімейних лікарів у подоланні хибних уявлень про ТБ та поліпшенні результатів лікування. Використовували як літературні дані, так і власні результати бесід із пацієнтами.

Результати та обговорення. Сімейні лікарі відіграють ключову роль у профілактичній роботі та подоланні хибних поглядів, що призводять до страху та соціальної ізоляції пацієнтів. Хибні уявлення про методи передачі інфекції та лікування ТБ значною мірою впливають на здоров'я пацієнтів. Навчання та консультування пацієнтів, використання цифрових технологій і залучення громади є ефективними стратегіями для поліпшення комплаєнсу та зменшення стигми.

Висновки. Хибні уявлення про ТБ перешкоджають контролю над захворюванням, призводять до затримки з діагностикою, недотримання режиму лікування та продовження передачі інфекції в суспільстві. Сімейні лікарі відіграють провідну роль в освіті пацієнтів та спростуванні міфів про ТБ, що може значно поліпшити результати лікування.

Ключові слова

Туберкульоз, сімейні лікарі, хибні погляди, комплаєнс, громадське здоров'я.

Туберкульоз (ТБ) — це заразне бактеріальне захворювання, спричинене *Mycobacterium tuberculosis*, яке насамперед уражає легені, але може впливати й на інші частини тіла. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні, ТБ залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [36], у 2019 р. було зареєстровано 10 млн нових випадків ТБ і

1,4 млн смертей від нього. Туберкульоз є хворобою, яка вражає населення та призводить до смертності, особливо його мультирезистентні форми в Африці та Південно-Східній Азії [23]. Щороку в Україні виявляють близько 27 тис. нових випадків ТБ, помирають від ТБ близько 3700 хворих, щодня — 10 осіб [1].

Суттєвою перешкодою для контролю над ТБ є поширені хибні уявлення серед пацієнтів, які

можуть призвести до затримки з діагностикою, низької прихильності до лікування та продовження передачі інфекції. Розуміння цих хибних уявлень є критично важливим для медичних працівників, щоб ефективно їх усувати та поліпшувати результати лікування пацієнтів. У практиці сімейного лікаря, пульмонолога чи фтизіатра є проблеми з комплаєнсом (відношенням пацієнта до медичних призначень) [24]. У деяких дослідженнях зазначено, що недотримання режиму лікування є основною перешкодою для контролю ТБ [35]. Зазвичай лікар обмежений часом, щоб усвідомити погляди пацієнта на хворобу. Розуміння можливих хибних уявлень (міфів) пацієнтів про ТБ дасть змогу акцентувати увагу на найважливіших моментах, що допоможе збільшити довіру пацієнта до лікаря і відповідне виконання лікарських призначень [5].

Мета роботи — вивчити проблему хибних поглядів пацієнтів щодо туберкульозу і можливості поліпшення комплаєнсу.

Матеріали та методи

Проведено систематичний огляд літератури за 2014–2024 рр. Пошук виконували в базах даних PubMed, MEDLINE, Scopus і бібліотеці BOOЗ. Критерії залучення в аналіз: оригінальні дослідницькі статті, огляди та офіційні рекомендації, в яких висвітлено роль сімейних лікарів у подоланні хибних уявлень про туберкульоз та поліпшенні результатів лікування. Використовували як літературні дані, так і власні результати бесід із пацієнтами.

Результати та обговорення

Одним із важливих завдань сімейного лікаря є проведення профілактичної роботи і запобігання виникненню хвороби, особливо в осіб із групи ризику [9]. Існує хибний погляд на питання профілактики зараженню ТБ, що призводить до страху в пацієнтів, коли сімейний лікар кодує причини звернення пацієнта. У Міжнародній класифікації первинної медичної допомоги (ICPC-2) у розділі «Дихальна система» є рубрика 27 «страх захворювання». Наприклад, страх захворіти на туберкульоз (A27). Це може насамперед стосуватися пацієнтів, в яких у когось із сім'ї виявили ТБ. Багато пацієнтів помилково вважають, що ТБ може передаватися через випадковий фізичний контакт, такий як рукошляк, спільне використання посуду або дотик до поверхонь, яких торкалася інфікована людина. Це хибне уявлення призводить до непотрібного страху та соціального уникнення як з боку пацієнтів, так і оточуючих. Наприклад, люди можуть ізолювати себе або бути вигнаними своїми гро-

мадами через необґрунтовані страхи перед зараженням. Зазначено, що такі непорозуміння спричиняють стигматизацію щодо ТБ [28], що може заважати пацієнтам шукати допомогу та дотримуватися протоколів лікування. У такій ситуації лікар має поінформувати про реальний спосіб передачі інфекції — повітряно-крапельний [11, 13]. Слід пояснити пацієнтам, що їхнє уявлення про способи профілактики зараження, такі як миття рук чи прибирання з використанням дезінфікувальних засобів (що є важливим для запобігання іншим хворобам), у випадку ТБ є недостатніми. Важливе значення має регулярне провітрювання приміщення, оскільки найбільша ймовірність заразитися ТБ існує під час перебування поруч із хворим, що кашляє та виділяє мікобактерії ТБ (МТБ) у закритому приміщенні. Страх захворіти на ТБ також спричинений нерозумінням механізмів передачі інфекції. Коли пацієнт усвідомлює, що інфекція передається повітряно-крапельним шляхом, у нього може виникнути думка, що можна заразитися в громадських місцях (кафе, транспорті, магазинах). Сімейний лікар має пояснити, що найбільший ризик зараження існує при тривалому перебуванні з хворим на ТБ легень у закритому приміщенні. Ця інфекція не передається так швидко, як, наприклад, грип чи коронавірус, коли для зараження досить іноді короткий час перебувати близько від особи, яка чхнула. Для зараження МТБ потрібен тривалий контакт. Така ситуація має місце частіше на роботі або при спільному проживанні. Пацієнти з ТБ можуть переживати, що можуть заразити оточуючих. Особи, яким потрібно провести додаткове обстеження, можуть уникати відвідування протитуберкульозного диспансеру через страх перебування серед хворих на ТБ. Рідні хворих також можуть побоюватися зараження. Сімейному лікарю, пульмонологу чи фтизіатру слід пояснити, що заразитися можна від особи з активним («відкритим» ТБ), яка кашляє. Через кілька тижнів після підбору ефективної терапії такі хворі стають не заразними. Таким чином, хворий на ТБ, який щоденно приймає призначені лікарські препарати, не становить небезпеки для оточуючих. Також потрібно розуміти, що хворі на латентні, неактивні форми ТБ, а також на ТБ нирок і кісток не є заразними [18, 26, 33].

Дехто з хворих на ТБ може вважати, що хвороба має генетичне походження, мотивуючи це тим, що були випадки захворювання батьків, а потім захворіли діти. Це хибне уявлення може перешкоджати вжити відповідних заходів для запобігання передачі та призвести до фаталізму щодо неминучості хвороби. У дослідженні [17]

виявили, що в сільській місцевості В'єтнаму це уявлення перешкоджало зусиллям із контролю поширення ТБ, оскільки сім'ї не визнавали необхідності медичного втручання або вжиття профілактичних заходів. Насправді це зумовлено тривалим близьким перебуванням дітей і батьків. У деяких суспільствах трактують ТБ як прокляття або божє покарання за моральні провини або гріхи предків. Це сприйняття може призвести до сорому та небажання розкривати симптоми або звертатися по медичну допомогу, оскільки люди можуть боятися соціальних наслідків або вважати, що медичне лікування не може змінити долю, призначену вищими силами. Такі переконання в Ефіопії призводили до того, що пацієнти зверталися до традиційних цілителів замість медичних професіоналів, а отже, ефективне лікування отримували із затримкою [20].

Багато непорозумінь існує щодо симптомів та діагностики ТБ.

Розпізнавання симптомів. Пацієнти часто неправильно тлумачать симптоми ТБ, такі як стійкий кашель, лихоманка, нічна пітливість та втрата маси тіла, як ознаки менш серйозних захворювань, наприклад, застуди або грипу. Це призводить до затримки зі зверненням по медичну допомогу, хвороба може прогресувати, а пацієнт може несвідомо передавати ТБ іншим. Погане розпізнавання симптомів є значною перешкодою для раннього виявлення ТБ, особливо в країнах із низькою захворюваністю, де обізнаність щодо ТБ може бути меншою [14].

Хибні погляди існують щодо методів діагностики туберкульозу. Серед пацієнтів існує думка, що якщо вони пройшли флюорографічне обстеження і нічого не виявлено, то ТБ у них не може бути. Такий стереотип може існувати в медсестер і деяких сімейних лікарів. Однак слід пам'ятати про низьку чутливість цього методу щодо виявлення змін у легенях [29]. Тут ефективна великокадрова флюорографія або рентгенографія легень у двох проєкціях. Слід більше уваги приділяти таким клінічним виявам, як тривалий субфебрилітет, тривалий кашель, слабкість, пітливість [32]. Сімейний лікар також має розуміти, що пацієнти часто не хочуть обстежуватися на наявність ТБ через хибні погляди, що це ганебна хвороба, що хворіють ув'язнені, наркомани, хворі на синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Такі думки перешкоджають виявляти контакти і проводити вчасне обстеження та виявлення можливих інфікованих осіб. Хоча ТБ частіше вражає осіб із вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), він часто пов'язаний з бідністю, перенаселенням, недоїданням. Однак хвороба може розвинутиися і в медиків, які обслуговують вразливі категорії населен-

ня, в осіб, які лікуються препаратами, що пригнічують імунітет, з деякими хронічними неінфекційними хворобами, наприклад, діабетом [3, 21]. Мають значення також і L-форми ТБ [25].

Незнання асимптоматичної передачі. Існує недостатнє розуміння того, що особи з латентною інфекцією ТБ можуть бути без вияву симптомів, а латентна інфекція може трансформуватися в активний ТБ пізніше. Це непорозуміння призводить до втрачених можливостей для профілактичної терапії, яка могла б зупинити хворобу до того, як вона стане заразною. Партнерство «Зупинимо туберкульоз» [30] наголошує на важливості просвіти громад про латентний ТБ для зменшення кількості нових випадків, оскільки неліковані латентні інфекції можуть бути резервуаром для майбутніх спалахів.

Уявлення про лікування ТБ також може бути неправильним.

Очікування короткострокового лікування.

Деякі пацієнти вважають, що як тільки вони починають відчувати себе краще, то вони можуть припинити приймати лікарські засоби. Вони не знають, що лікування ТБ потребує тривалого курсу, зазвичай щонайменше 6 міс, щоб повністю знищити бактерії. Це хибне уявлення призводить до неповноговилікування та розвитку стійких до препаратів штамів ТБ, які складніше та дорожче лікувати. Автори [22] спостерігали, що пацієнти в Південній Африці, які відчували полегшення симптомів, передчасно припиняли лікування, що призводило до вищих рівнів невдач лікування та рецидивів. В Україні є особи, які довіряють «народній медицині». Вони переконані, що ТБ можнавилікувати, наприклад, сирими яйцями, вживанням великої кількості вершкового масла, борсучим жиром, травами. Такі погляди сформувалися тоді, коли недоїдання було поширеним явищем і не було ефективних лікарських препаратів. У деяких культурах пацієнти віддають перевагу традиційним засобам або альтернативній медицині над звичайним лікуванням ТБ через недовіру до сучасної охорони здоров'я або віру в ефективність традиційних практик зцілення. Ця залежність може призвести до затримки з отриманням ефективного медичного лікування, прогресування хвороби та збільшення ризику передачі. На Філіппінах залежність від трав'яних засобів та віри у цілителів затримувала з пошуком відповідної медичної допомоги, підриваючи зусилля з контролю над ТБ [6]. Медичний персонал має пояснити пацієнту, що зазначені методи або неефективні, або їхня ефективність незначна порівняно із сучасним лікуванням [8]. Пацієнти схильні перебільшувати побічні дії препаратів, зазначені в

інструкції виробника, і мають бажання на деякий час замінити препарати на «народні засоби». Лікар має наголосити, що цього категорично не можна робити, тому що це може призвести до ситуації, коли МБТ адаптуються і втратять чутливість до препаратів, а у хворого сформується резистентна форма ТБ. Також слід пояснити, що нелікований ТБ значно небезпечніший, ніж можливі побічні дії препаратів. Частина хворих вважають, що справжнім ефективним лікуванням є крапельниці, ін'єкції, тому лікуватися слід лише в стаціонарі. Такі погляди сформовані підходами в радянській медицині, коли перевагу віддавали курсовому лікуванню хронічних хвороб, зазвичай лікуючи загострення захворювань. Також цю гіпотезу підтримує частина медичних працівників, які очікують гонорар від пацієнтів за виконання маніпуляцій чи сприяння госпіталізації. Зазвичай переконати пацієнта самостійно приймати призначені лікарські засоби значно важче. У цьому пацієнт не потребує значної допомоги, він не готовий платити лікарю за те, що той лише з ним «розмовляє». Низька зарплата медичних працівників відіграє негативну роль у цьому. Слід роз'яснити хворому, що більшість протитуберкульозних препаратів випускаються в таблетках і є ефективними. При регулярному їхньому прийомі людина може займатися своїми справами, не змінювати значно звичний ритм життя, працювати. Крім того, слід звернути увагу, що лікування ТБ триває від 6 міс до майже 2 років, а перебування в стаціонарі є значно дорожчим, порушує звичний спосіб життя людини. При цьому можливе зараження стійкими формами ТБ від інших хворих [2]. Звичайно, є ситуації, коли пацієнта доводиться лікувати в стаціонарних умовах. Це переважно особи з низьким комплаєнсом, яким слід щодня видавати препарати й контролювати їхній прийом. Пацієнт, в якого виявлено ТБ, розуміючи можливе негативне ставлення оточуючих до хвороби, може думати, що це «тавро» буде з ним усе життя, і впасти в депресивний стан, що позначиться на його імунітеті та ставленні до лікування. Туберкульоз часто неправильно асоціюють лише з ВІЛ/СНІДом, що призводить до підсиленої стигми. Пацієнти бояться, що діагноз ТБ змусить інших припустити, що вони ВІЛ-позитивні, що призведе до дискримінації, соціального виключення або навіть втрати роботи. Така асоціація підсилює стигму та перешкоджає зусиллям із контролю над ТБ, оскільки пацієнти можуть уникати діагностики або лікування, щоб уникнути пов'язаних із цим соціальних наслідків [2, 10]. Деякі пацієнти думають, що вони мають повністю ізолюватися від суспільства, якщо їм встановлено діагноз

ТБ, що призводить до непотрібного соціального відсторонення та психологічного стресу. Хоча певні запобіжні заходи необхідні для запобігання передачі під час інфекційної фази, повна ізоляція зазвичай не потрібна, особливо після початку лікування. Наголошено на шкідливих наслідках надмірної ізоляції для психічного здоров'я пацієнтів (почуття самотності, депресія та тривога), що може ще більше погіршити їхню здатність дотримуватися лікування [12].

Хибні уявлення про те, що діагноз ТБ неминуче призведе до втрати роботи та фінансового краху, відлякують людей від діагностики або розкриття причин свого стану. Страх бути нездатним забезпечити родину або зіткнутися з дискримінацією на роботі може призвести до того, що пацієнти приховують хворобу. У дослідженні [7] виявили, що в Непалі такі економічні страхи змушували пацієнтів приховувати свою хворобу, що не лише загрожувало їхньому власному здоров'ю, а й підвищувало ризик зараження співробітників та поширення ТБ. Тому слід заспокоїти пацієнта, що ТБ повністю виліковується при регулярному виконанні призначень лікаря. Одужання буде повним на відміну від таких поширеніших хвороб, як діабет чи гіпертонія, які емоційно легше сприймаються психікою хворих, але потребують позитивного лікування, щоб запобігти ускладненням.

Сімейний лікар також стикається з хибними уявленнями про вакцинацію. Вакцинацію проти туберкульозу вакциною БЦЖ проводять у перших 3–5 днів після народження згідно з календарем щеплень МОЗ України. Значна частина батьків потребує роз'яснення щодо необхідності цієї вакцинації. Це краще зробити сімейному лікарю до народження дитини. Слід пояснити, що вакцинація є безпечною. Можливі сумніви в необхідності цієї процедури, оскільки все одно люди хворіють на ТБ. Слід пояснити батькам, що вакцинація захищає дитину від тяжких форм ТБ, що спричиняють інвалідизацію. Також хибною думкою є те, що після вакцинації не можна захворіти на ТБ. Насправді ризик захворіти існує, а вакцинація не дає повного захисту від ТБ. За певних обставин, а саме при тривалому перебуванні поряд з особою з активним легеневим ТБ, захворіти можна.

Сімейному лікарю також доводиться переконувати пацієнтів, що в них хибні погляди про пробу Манту, яку виконують шляхом уведення туберкуліну внутрішньошкірно для виявлення специфічної імунної реакції організму на наявність МБТ [4]. Багато батьків вважають, що проба Манту — це щеплення від туберкульозу. Насправді це алергійна реакція на туберкулін.

Частина пацієнтів відмовляються її виконувати, боячись протипоказань (деякі шкірні хвороби, гострі стадії або загострення інфекційних чи соматичних хвороб, алергійні стани, епілепсія). Також серед пацієнтів побутує думка, що шкіру не можна мочити в місці проби Манту. Це хибна думка, тому що вода не проникає в шкіру, не змішується з туберкуліном та не може змінити імунну відповідь організму.

Дехто вважає, що на ТБ можна захворіти внаслідок куріння. Поширене порівняння «кашляє, як хворий на ТБ». Особи, які не курять, можуть вважати, що вони вже захищені від цієї хвороби. Слід розуміти, що куріння знижує імунітет і призводить до розвитку респіраторних інфекцій [16], але для розвитку ТБ потрібна наявність МБТ.

Іноді хворі мають нетипові побоювання щодо ТБ. За даними [20], 7,0 % осіб вважали ТБ неінфекційним захворюванням, 10,6 % — що цьому захворюванню не можна запобігти. Заражену їжу вважали джерелом інфекції 47,6 %, стрес або емоційну травму — 57,0 %. Половина пацієнтів не мали жодної інформації щодо запобігання поширенню ТБ, 57 % вважали, що використання окремого посуду є важливим методом запобігання поширенню інфекції. Після полегшення симптомів 18,0 % пацієнтів воліли б припинити прийом лікарських препаратів. На думку 23,7 % респондентів, ТБ може призвести до безпліддя, 38,8 % вважали, що ймовірність одружитися зменшується після інфікування.

Результати лікування ТБ поліпшуються завдяки використанню заходів для кращої прихильності (навчання та консультування пацієнтів, стимули, психологічні втручання, нагадування та відстеження, цифрові технології охорони здоров'я) [5]. Практичним лікарям слід під час збору анамнезу з'ясовувати погляди пацієнтів щодо профілактики зараження в групах ризику, що усуває хибні страхи про можливість зараження, поінформувати про реальні механізми зараження, щоб навчити, як цьому запобігти. Хибні уявлення про ТБ значною мірою впливають як на індивідуальну поведінку, так і на громадське здоров'я.

Хибне уявлення, що симптоми ТБ спричинюють незначні захворювання, призводить до того, що пацієнти не звертаються вчасно по медичну консультацію та допомогу. Ця затримка призводить до прогресування хвороби до пізніх стадій, що ускладнює лікування та збільшує період, протягом якого пацієнти можуть передавати ТБ іншим. Систематичний огляд показав, що затримка з діагностикою ТБ є поширеним явищем, що призводить до гірших наслідків хвороби та підвищеної передачі в громаді, порушуючи програми контролю над ТБ [31].

Непорозуміння щодо необхідності завершення повного курсу лікування та страху перед побічними ефектами призводять до передчасного припинення терапії. Недотримання режиму лікування не лише впливає на одужання пацієнта, а й спричинює розвиток мультирезистентних штамів ТБ, що становить значну загрозу громадському здоров'ю. Такий підхід до лікувального режиму є основною проблемою, що потребує втручання, які усувають хибні уявлення пацієнтів та сприяють дотриманню курсу лікування [34, 37].

Нездатність визнати інфекційну природу ТБ або вжити відповідних запобіжних заходів може призвести до постійної передачі. Пацієнти, які не знають, як поширюється ТБ, можуть не використовувати заходів для захисту інших осіб, таких як прикривання рота при кашлі або забезпечення належної вентиляції в житлових приміщеннях. Установлено, що недотримання лікування та затримка з діагностикою призводять до стійкої передачі ТБ у країнах, що розвиваються. Це свідчить про важливість інформування для зменшення кількості нових випадків [37].

Соціальні хибні уявлення призводять до стигми, змушуючи пацієнтів приховувати свою хворобу та уникати підтримки від сім'ї, друзів або громадських ресурсів. Ізоляція може підсилити проблеми психічного здоров'я, такі як депресія та тривога, що може погіршити дотримання лікування та одужання. Установлено негативний вплив стигми на готовність пацієнтів звернутися до медичних послуг [22], що підкреслює актуальність стратегій, спрямованих на зменшення стигми на індивідуальному та громадському рівнях. Медичні працівники, особливо сімейні лікарі, відіграють ключову роль у виявленні та усуненні хибних уявлень пацієнтів про ТБ.

Освіта пацієнтів. Надання точної та повної інформації, адаптованої до культурного й освітнього рівня пацієнта, є необхідним. Освіта має охоплювати природу захворювання, методи передачі інфекції, важливість дотримання лікування та стратегії управління побічними ефектами. Припускають, що персоналізована освіта може усунути хибні переконання та сприятиме позитивній поведінці щодо здоров'я, що поліпшить результати лікування [6].

Ефективна комунікація. Побудова довіри через емпатичну та відкриту комунікацію заохочує пацієнтів ділитися переконаннями та занепокоєннями. Медичні працівники мають практикувати активне слухання, підтверджувати почуття пацієнтів та без осуду усувати їхні страхи. У дослідженні [19] виявили, що пацієнти схильніші дотримуватися плану лікування, коли вони відчують розуміння та підтримку з боку медич-

них працівників, що свідчить про вплив відносин пацієнт—лікар на поведінку щодо здоров'я.

Культурна компетентність. Розуміння та повага до культурних переконань пацієнтів при м'якому виправленні хибних уявлень є критично важливими. Медичні працівники мають бути обізнаними про культурні практики та переконання, які можуть впливати на сприйняття пацієнтами ТБ та його лікування. Установлено, що культурно чутливі підходи поліпшують залученість пацієнтів та результати лікування, змушуючи пацієнтів відчувати, що їх поважають та цінують [27].

Залучення громади. Медичні працівники можуть брати участь у програмах поінформування громади, що зменшує стигматизацію та дезінформацію. Залучаючись до лідерів громад, шкіл та місцевих організацій, медичні працівники можуть розширити свій вплив за межі індивідуальних пацієнтів. Продемонстровано ефективність громадських втручань для поліпшення контролю над ТБ [15]. Припускають, що такі стратегії можуть підвищити обізнаність щодо ТБ і сприяти його ранньому виявленню та лікуванню.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Т.І. Чабан, В.І. Бульда, С.Б. Норецько; написання та редагування статті — Т.І. Чабан, С.Б. Норецько; редагування статті — Т.І. Чабан, О.А. Мясловицька, О.О. Древицька.

Висновки

1. Хибні уявлення про туберкульоз значно перешкоджають ефективному контролю захворювання, спричиняючи затримку з діагностикою, недотримання режиму лікування та продовження передачі інфекції в суспільстві.

2. Сімейні лікарі відіграють ключову роль у спростуванні хибних поглядів щодо туберкульозу, надаючи пацієнтам достовірну інформацію про його природу, шляхи передачі інфекції, важливість повного курсу лікування та методи профілактики.

3. Ефективна комунікація та культурна компетентність медичних працівників сприяють підвищенню комплаєнсу пацієнтів, зменшують або усувають їхні страхи, змінюють переконання, що поліпшує дотримання лікування та загальні результати здоров'я.

4. Використання освітніх заходів, технологій і залучення громади є ефективними стратегіями для зменшення стигми та поширення хибних уявлень про туберкульоз, що сприяє зниженню захворюваності та поліпшенню громадського здоров'я.

Список літератури

- Міністерство охорони здоров'я України. Центр медичної статистики МОЗ України. <https://moz.gov.ua/uk/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>.
- Adler JJ, Smirnoff M, Klein SJ, Marr JS, Goldberg RA, Seckler BD, Naizby BE. Hospital care of tuberculosis patients referred for directly observed therapy in New York City: Identifying factors in prolonged stays. *J Public Health Manag Pract*. 1995 Fall;1(4):22-7. PMID: 10186637.
- Aispuro Pérez A, Osuna-Martínez U, Espinoza-Gallardo JA, et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in HIV-positive and diabetic patients in Sinaloa, Mexico: A retrospective cross-sectional study. *Trop Med Infect Dis*. 2024 Apr 22;9(4):89. doi: 10.3390/tropicalmed9040089.
- Alam T, Abbas Z, Gillani S, Mustafa SH, Ali SM, Khan M. Comparison of positivity of tuberculin skin test with diagnostic BCG in children suffering from tuberculosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020 Apr-Jun;32(2):204-207. PMID: 32583995.
- Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018 Jul 3;15(7):e1002595. doi: 10.1371/journal.pmed.1002595.
- Auer C, Sarol J, Tanner M, Weiss M. Health seeking and perceived causes of tuberculosis among patients in Manila, Philippines. *Trop Med Int Health*. 2000 Sep;5(9):648-56. doi: 10.1046/j.1365-3156.2000.00615.x.
- Baral SC, Karki DK, Newell JN. Causes of stigma and discrimination associated with tuberculosis in Nepal: A qualitative study. *BMC Public Health*. 2007 Aug 16;7:211. doi: 10.1186/1471-2458-7-211.
- Bi K, Cao D, Ding C, Lu S, Lu H, Zhang G, et al. The past, present and future of tuberculosis treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi*
- Xue Ban. 2022 Dec 25;51(6):657-668. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0454.
- Bigio J, Viscardi A, Gore G, Matteelli A, Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: Can we expand the World Health Organization recommendations? *Eur Respir Rev*. 2023 Jan 11;32(167):220127. doi: 10.1183/16000617.0127-2022.
- Bond V, Nyblade L. The importance of addressing the unfolding TB-HIV stigma in high HIV prevalence settings. *Journal of Community and Applied Social Psychology*. 2006;16(6):452-461. doi: 10.1002/casp.893.
- Bunyasi EW, Middelkoop K, Koch A, et al. Molecular detection of airborne Mycobacterium tuberculosis in South African high schools. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Feb 1;205(3):350-356. doi: 10.1164/rccm.202102-0405OC.
- Chang SH, Cataldo JK. A systematic review of global cultural variations in knowledge, attitudes and health responses to tuberculosis stigma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Feb;18(2):168-73. doi: 10.5588/ijtld.13.0181.
- Chawla H, Anand P, Garg K, et al. A comprehensive review of microbial contamination in the indoor environment: Sources, sampling, health risks, and mitigation strategies. *Front Public Health*. 2023 Nov 23;11:1285393. doi: 10.3389/fpubh.2023.1285393.
- Craig GM, Daftary A, Engel N, O'Driscoll S, Ioannaki A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: A systematic mapping review of research in low incidence countries. *Int J Infect Dis*. 2017 Mar;56:90-100. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.011.
- Datiko DG, Jerene D, Suarez P. Stigma matters in ending tuberculosis: Nationwide survey of stigma in Ethiopia. *BMC Public Health*. 2020 Feb 6;20(1):190. doi: 10.1186/s12889-019-7915-6.
- Feldman C, Theron AJ, Cholo MC, Anderson R. Cigarette

- smoking as a risk factor for tuberculosis in adults: Epidemiology and aspects of disease pathogenesis. *Pathogens*. 2024 Feb 7;13(2):151. doi: 10.3390/pathogens13020151.
17. Hoa NP, Chuc N TK, Thorson AEK. Knowledge, attitudes, and practices about tuberculosis and choice of communication channels in a rural community in Vietnam. *Health Policy*. 2009 Apr;90(1):8-12. doi: 10.1016/j.healthpol.2008.08.006.
 18. Hook EB. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):e33. doi: 10.1056/NEJMc2200195.
 19. Karim F, Islam MA, Chowdhury AM, Johansson E, Diwan VK. Gender differences in delays in diagnosis and treatment of tuberculosis. *Health Policy Plan*. 2007 Sep;22(5):329-34. doi: 10.1093/heapol/czm026.
 20. Khan JA, Irfan M, Zaki A, Beg M, Hussain SF, Rizvi N. Knowledge, attitude and misconceptions regarding tuberculosis in Pakistani patients. *J Pak Med Assoc*. 2006 May;56(5):211-4. PMID: 16767946.
 21. Kibirige D, Andia-Biraro I, Olum R, et al. Tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity in an adult Ugandan population. *BMC Infect Dis*. 2024 Feb 22;24(1):242. doi: 10.1186/s12879-024-09111-8.
 22. Kigozi, et al. Tuberculosis knowledge, attitudes and practices of patients at primary health care facilities in a South African metropolitan: research towards improved health. *BMC Public Health*. 2017 Oct 10;17(1):795. doi: 10.1186/s12889-017-4825-3.
 23. Lv H, Zhang X, Zhang X, Bai J, You S, Li X, et al. Global prevalence and burden of multidrug-resistant tuberculosis from 1990 to 2019. *BMC Infect Dis*. 2024 Feb 22;24(1):243. doi: 10.1186/s12879-024-09079-5.
 24. Marahatta SB, Yadav RK, Baral S, et al. Barriers to treatment compliance of directly observed treatment short-course among pulmonary tuberculosis patients. *J Nepal Health Res Counc*. 2021 Dec 10;19(3):450-459. doi: 10.33314/jnhrc.v19i3.3478.
 25. Markova N, Slavchev G, Djerov L, Nikolov A, Dimova T. Mycobacterial L-forms are found in cord blood: A potential vertical transmission of BCG from vaccinated mothers. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Oct 2;12(10):2565-2571. doi: 10.1080/21645515.2016.1193658.
 26. Portman-Santos D, Baley-Amiga I, Jasqui-Remba S. Bone tuberculosis in patients with no prior history of tuberculosis. *Acta Ortop Mex*. 2023 Nov-Dec;37(6):372-375. PMID: 38467460.
 27. Sagbakken M, Frich JC, Bjune G. Barriers and enablers in the management of tuberculosis treatment in Addis Ababa, Ethiopia: A qualitative study. *BMC Public Health*. 2008 Jan 11;8:11. doi: 10.1186/1471-2458-8-11.
 28. Skinner D, Claassens M. It's complicated: Why do tuberculosis patients not initiate or stay adherent to treatment? A qualitative study from South Africa. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 25;16(1):712. doi: 10.1186/s12879-016-2054-5.
 29. Smelov V, Trusova O, Barbier S, Muwonge R, Grankov V, Rusovich V, et al. Rationale and purpose: The FLUTE study to evaluate fluorography mass screening for tuberculosis and other diseases, as conducted in Eastern Europe and Central Asia countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 17;19(14):8706. doi: 10.3390/ijerph19148706.
 30. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB 2016–2020: The Paradigm Shift. https://www.stoptb.org/sites/default/files/imported/document/globalplantoendtb_theparadigmshift_2016-2020_stoptbpartnership_0.pdf.
 31. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008 Jan 14;8:15. doi: 10.1186/1471-2458-8-15.
 32. Suárez I, Fänger SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybníček J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Oct 25;116(43):729-735. doi: 10.3238/arztebl.2019.0729.
 33. Suzuki J, Morisawa Y. Renal and urinary tuberculosis. *Intern Med*. 2022 May 1;61(9):1471. doi: 10.2169/internalmedicine.8158-21.
 34. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0155147. doi: 10.1371/journal.pone.0155147.
 35. Woimo TT, Yimer WK, Bati T, Gesesew HA. The prevalence and factors associated for anti-tuberculosis treatment non-adherence among pulmonary tuberculosis patients in public health care facilities in South Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017 Mar 20;17(1):269. doi: 10.1186/s12889-017-4188-9.
 36. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
 37. Yan S, Zhang S, Tong Y, Yin X, Lu Z, Gong Y. Nonadherence to antituberculosis medications: The impact of stigma and depressive symptoms. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jan;98(1):262-265. doi: 10.4269/ajtmh.17-0383.

T.I. Chaban¹, V.I. Bulda¹, S.B. Noreiko², O.A. Mialovytska¹, O.O. Drevitska¹

¹ESC «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The Role the Family Physician in Refuting Misconceptions in Patients with Tuberculosis (Review)

Tuberculosis (TB) is a contagious bacterial disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Despite progress in diagnosis and treatment, TB remains a global problem. Approximately 27,000 new cases are registered in Ukraine annually. Patients' misconceptions about the disease contribute to delays in diagnosis and treatment. Family physicians, pulmonologists, and phthisiologists face compliance issues, as patients often misunderstand the mechanisms of infection and prevention.

Objective — to investigate the problem of patients' misconceptions about tuberculosis and possibilities for improving compliance. Both literature data and interview results with patients were used.

Materials and methods. A systematic review of the literature from 2014 to 2024 was conducted using the PubMed, MEDLINE, Scopus and WHO library databases. Inclusion criteria included original research articles, reviews and official guidelines that discussed the role of family physicians in addressing misconceptions about TB.

Results and discussion. Family physicians play a key role in preventive efforts and overcoming misconceptions that lead to fear and social avoidance. Misconceptions about TB transmission and treatment have a significant impact on patients' health. Patient education and counselling, the use of digital technologies, and community engagement are effective strategies to improve compliance and reduce stigma.

Conclusions. Misconceptions about tuberculosis significantly impede disease control, lead to delays in diagnosis, non-adherence to treatment and continued infection transmission in society. Family physicians play a crucial role in educating patients and dispelling myths about tuberculosis, which can significantly improve treatment outcomes.

Keywords: tuberculosis, family physicians, misconceptions, compliance, public health.

Контактна інформація / Corresponding author

Чабан Тарас Іванович, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини
<https://orcid.org/0000-0002-4310-5465>
01601 м. Київ, вул. Володимирська, 64/13
E-mail: chaban.taras@knu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 04.11.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Чабан ТІ, Бульда ВІ, Норецько СБ, Мяловицька ОА, Древицька ОО. Роль сімейного лікаря в спростуванні хибних поглядів у пацієнтів із туберкульозом (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:93-100. doi: 10.30978/TB2025-2-93.
- Chaban TI, Bulda VI, Noreiko SB, Mialovytska OA, Drevitska OO. [The Role the Family Physician in Refuting Misconceptions in Patients with Tuberculosis (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:93-100. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-93>. Ukrainian.



Ю.М. Казаков, Т.В. Настрога, Н.М. Моторна,
О.Є. Кітура, Н.Л. Соколюк
Полтавський державний медичний університет

Оптимізована комплексна терапія загострення хронічного обструктивного захворювання легень у хворих похилого віку (огляд літератури)

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем, оскільки воно посідає третє місце серед основних причин смертності в світі.

Мета роботи — оптимізувати лікування пацієнтів похилого віку із ХОЗЛ, GOLD II, групи В, із застосуванням на тлі базисної терапії послідовної небулайзерної доставки муколітичного препарату ацетилцистеїну та респіраторного цитопротектора ектоїну («Ектобрис»).

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 60 пацієнтів похилого віку із ХОЗЛ групи В. Хворі контрольної групи (n = 30) отримували терапію з використанням антибактеріального препарату — амоксицилін/клавуланова кислота 1,0 г по 1 таблетці через 12 год упродовж 5 діб, комбіновану бронхолітичну терапію — іпратропію броміду моногідрат у дозі 21 мкг із фенотеролу гідробромідом у дозі 50 мкг («Беродуал®») інгаляційно за допомогою дозованого аерозольного інгалятора по 1 вдиху 3 рази упродовж 7 діб і додатково препарат муколітичної дії — ацетилцистеїн по 1 таблетці (200 мг) тричі на добу. Хворі основної групи (n = 30) отримували додатково до терапії за допомогою небулайзера розчин ацетилцистеїну 300 мг («Інгаміст» 3,0 мл) та послідовно розчин ектоїну («Ектобрис») по 2,5 мл двічі на добу впродовж 7 діб. У наступних 6 міс хворим призначали додатково до базисної терапії тіотропію бромід щомісяця курс небулайзерної доставки розчину ектоїну 1 раз на добу впродовж 7 діб. Період спостереження становив 1 рік.

Результати та обговорення. Оптимізована комплексна терапія хворих похилого віку із ХОЗЛ групи В із додатковим застосуванням небулайзерної доставки ацетилцистеїну та ектоїну сприяє скороченню термінів основних клінічних виявів (задишки, кашлю), суттєвому поліпшенню показників функції зовнішнього дихання (об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та величини його співвідношення з форсованою життєвою ємністю легень (ОФВ₁/ФЖЄЛ)), нормалізації психосоціального та функціонального стану хворого (за опитувальником Clinical COPD Questionnaire (CCQ)), що поліпшує якість життя хворих, скорочує тривалість лікування та запобігає рецидивам захворювання.

Висновки. Додаткове застосування в комплексному лікуванні хворих похилого віку із ХОЗЛ небулайзерної терапії ацетилцистеїном та ектоїном сприяє зменшенню тривалості лікування, поліпшенню якості життя хворих, запобігає рецидивам захворювання.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, ацетилцистеїн, ектоїн, небулайзерна терапія.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем, оскільки воно посідає третє місце серед основних причин смертності в

світі [6, 8, 10]. У зв'язку зі старінням населення України [2, 7, 9] і постійним впливом чинників ризику захворюваності на ХОЗЛ продовжує зростати.

Хронічний запальний процес є основною ланкою патогенезу ХОЗЛ, що зумовлює структурні зміни в дихальних шляхах і легенях [11]. Загострення ХОЗЛ супроводжується зниженням функції легень, негативно впливає на якість життя, підвищує смертність, тому актуальним є питання підвищення ефективності лікування загострення ХОЗЛ у пацієнтів похилого віку.

У хворих похилого віку із ХОЗЛ важливе значення мають порушення транспорту трахеобронхіального секрету. Тому одним з основних завдань терапії є розрідження мокротиння, зниження його адгезивності та поліпшення дренажних властивостей дихальних шляхів. Сучасним засобом доставки препаратів у дихальні шляхи є небулайзерна терапія, ефективність і безпечність якої є науково обґрунтованою, особливо в осіб похилого віку. У комплексному лікуванні ХОЗЛ широко застосовують препарати муколітичної дії [2, 4, 8]. Муколітиком прямої дії є ацетилцистеїн, який сприяє розрідженню мокротиння без суттєвого збільшення його об'єму [4]. Препарати ацетилцистеїну також запобігають адгезії мікроорганізмів і спричиняють руйнування структури їхньої біоплівки, підсилюючи активність антибіотиків [4, 12]. Крім того, ацетилцистеїн має пневмопротекторну властивість — запобігає апоптозу [5].

Препарати цитопротекторної дії за рахунок підсилення власних чинників сприяють захисту слизової оболонки [1]. На нашу думку, вартий уваги інгаляційний цитопротектор ектоїн («Ектобріс»), що є циклічною амінокислотою, яка сприяє стабілізації та структуруванню молекул води. Ектоїн вкриває клітини дихальної системи «гідрокомплексом» і захищає їх від зовнішніх ушкоджень (алергенів, вірусів, бактерій і хімічних агентів), а також сприяє зменшенню запалення, стабілізації мембран клітин слизових оболонок дихальних шляхів та відновленню їхнього стану [1]. У лікуванні загострення ХОЗЛ, GOLD II, групи В, у пацієнтів похилого віку варте уваги додаткове до терапії застосування послідовної небулайзерної доставки препаратів муколітичної та цитопротекторної дії. Оптимізована комплексна терапія та реабілітація хворих на ХОЗЛ похилого віку сприяють уповільненню прогресування захворювання, поліпшенню якості життя пацієнтів, запобігають розвитку ускладнень.

Мета роботи — оптимізувати лікування пацієнтів похилого віку із хронічним обструктивним захворюванням легень, GOLD II, групи В, із застосуванням на тлі базисної терапії послідовної небулайзерної доставки муколітичного препарату ацетилцистеїну та респіраторного цитопротектора ектоїну.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 60 пацієнтів похилого віку із ХОЗЛ, GOLD II, групи В. Середній вік хворих — $(67,6 \pm 2,3)$ року. Тривалість ХОЗЛ становила 15–20 років. Протягом останнього року було не більше одного загострення, що потребувало лікування в амбулаторних умовах.

Діагноз ХОЗЛ установлювали на підставі симптомів, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, дослідження функції зовнішнього дихання [6]. Для диференційної діагностики проводили рентгенологічне обстеження органів грудної клітки.

Комплексне оцінювання симптомів проводили за допомогою клінічного опитувальника із ХОЗЛ (Clinical COPD Questionnaire (CCQ)) [3, 5]. Загальний бал за CCQ розраховували шляхом поділу суми балів на кількість запитань. За допомогою CCQ оцінюють не лише виразність симптомів, характерних для ХОЗЛ, а й психосоціальний і функціональний стан. Опитувальник містить 10 запитань, об'єднаних у три шкали (симптоми, функціональний та психічний стан), які оцінюють за шкалою від 0 до 6 балів. Ключові показники, які оцінюють за допомогою CCQ, — рівень задишки, кашлю, пригніченості, занепокоєння, проблеми з диханням при різкому фізичному навантаженні. Клінічно важливою різницею для загального показника CCQ після лікування є зміна на 0,4 бала.

Симптоми задишки оцінювали за допомогою модифікованої шкали медичної дослідницької ради (мМДР) [6]. Проводили аналіз спірометричних показників — життєвої ємності легень (ЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), прохідності бронхів великого, середнього та малого калібрів (МШВ₂₅, МШВ₅₀, МШВ₇₅ відповідно), індексу Генслера (ОФВ₁/ФЖЄЛ) [6, 8, 9].

Усі пацієнти підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. У дослідження не залучали хворих, що мали тяжку супутню хронічну патологію.

Хворі отримували постійно базисну терапію — тіотропію бромід у дозі 18 мкг 1 раз на добу (за програмою «Доступні ліки»).

Пацієнтів розподілили на дві групи: контрольну ($n = 30$), яка отримувала додатково до базисної терапії антибактеріальний препарат — амоксицилін/клавуланова кислота 1,0 г по 1 таблетці через 12 год упродовж 5 діб, комбіновану бронхолітичну терапію — іпратропію броміду моногідрат у дозі 21 мкг із фенотеролу гідробромідом у дозі 50 мкг («Беродуал®») інгаляційно за допомогою дозованого аерозольного інгалятора

Таблиця. Динаміка показників тестування хворих за ССQ, бал

Показник	Контрольна група (n = 30)		Основна група (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний бал	4,35 ± 0,16*	2,60 ± 0,18	4,50 ± 0,32*	1,70 ± 0,31**
Симптоми	4,00 ± 0,48	2,40 ± 0,69	3,92 ± 0,78	1,86 ± 0,69
Психічний стан	4,50 ± 0,53	2,96 ± 0,61	4,70 ± 0,41	2,12 ± 0,36*
Функціональний стан	4,87 ± 0,78	2,85 ± 0,66	3,95 ± 0,58	2,34 ± 0,65

Примітка. Різниця статистично значуща ($p < 0,05$): * між показниками до та після лікування; ** між показниками основної та контрольної групи після лікування.

по 1 вдиху 3 рази упродовж 7 діб і додатково препарат муколітичної дії — ацетилцистеїн по 1 таблетці (200 мг) тричі на добу; основну ($n = 30$), яка отримувала додатково до терапії за допомогою небулайзера розчин ацетилцистеїну 300 мг («Інгаміст» 3,0 мл) та послідовно розчин ектоїну («Ектобрис») по 2,5 мл двічі на добу впродовж 7 діб. У наступних 6 міс хворим призначали додатково до базисної терапії тіотропію броміду щомісяця курс небулайзерної доставки розчину ектоїну 1 раз на добу впродовж 7 діб. Період спостереження становив 1 рік.

Аналіз ефективності лікування проводили з урахуванням динаміки клінічних симптомів ХОЗЛ, зміни показників лабораторних, інструментальних і функціональних методів дослідження.

Статистичний аналіз клінічних та лабораторно-інструментальних результатів виконано із застосуванням критерію Стюдента. Результати вважали вірогідними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У всіх хворих до початку лікування мали місце скарги на посилення задишки при незначному фізичному навантаженні, кашель із виділенням гнійного мокротиння, субфебрильну температуру тіла, загальну слабкість. Під час лікування у пацієнтів основної та контрольної груп проводили оцінку регресу основних клінічних симптомів. При додатковому призначенні до базисної терапії небулайзерної доставки муколітичного та цитопротекторного засобів відзначено суттєву різницю в термінах зникнення основних клінічних симптомів (кашлю, задишки) порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Середня тривалість кашлю в пацієнтів основної групи становила ($5,70 \pm 0,43$) доби, тоді як у контрольній групі — ($7,10 \pm 0,51$) доби ($p < 0,05$), середня тривалість задишки — відповідно ($5,12 \pm 0,46$) і ($6,32 \pm 0,38$) доби ($p < 0,05$).

При оцінюванні рівня задишки за опитувальником мМДР у хворих основної групи середній показник становив ($2,60 \pm 0,61$) бала, що харак-

терно для загострення ХОЗЛ. Після курсу лікування із застосуванням комплексної терапії рівень задишки суттєво зменшився і становив ($0,54 \pm 0,73$) бала ($p < 0,05$), тобто зменшився на 79,3 %. У хворих контрольної групи загальна сума балів до лікування становила в середньому ($2,77 \pm 0,89$) бала, після лікування — ($0,94 \pm 0,96$) бала ($p < 0,05$), тобто зменшився на 66,0 %.

Отримані результати свідчать про те, що у хворих основної групи регрес основних симптомів (задишки, кашлю) відбувався в коротші терміни порівняно з контрольною групою, що свідчить про ефективність запропонованого лікування хворих похилого віку із ХОЗЛ.

Оцінювання виявів симптомів ХОЗЛ за ССQ (таблиця) виявило, що у хворих основної групи порівняно з контрольною групою загальний бал після лікування статистично значущо зменшився ($p < 0,05$). Так, загальний бал у пацієнтів основної групи після лікування знизився на 62,3 % ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної групи — на 40,2 % ($p < 0,05$).

Сума балів за шкалою «психічний стан» у хворих основної групи після лікування знизилася на 55 % ($p < 0,05$), у хворих контрольної групи — статистично незначущо на 34,3 % ($p > 0,05$).

Отримані результати дають підставу припустити, що поліпшення загального здоров'я сприяє поліпшенню психічного стану, тоді як психосоціальний стрес негативно впливає на здоров'я, що узгоджується з думкою інших авторів [12].

Результати проведених досліджень свідчать про важливий вплив комплексної терапії з додатковим застосуванням небулайзерної доставки муколітика ацетилцистеїну та цитопротектора ектоїну на клінічний перебіг захворювання, що сприяє зменшенню запалення дихальних шляхів за рахунок підвищення чинників захисту й відновлення стану слизових оболонок.

При дослідженні функції зовнішнього дихання у хворих основної групи зареєстрували збільшення ОФВ₁ на 9,3 % (з ($63,20 \pm 0,91$) % до лікування до ($69,10 \pm 0,63$) % після лікування, $p < 0,05$), індексу Генслера — на 5,0 % (з ($65,1 \pm 0,8$))

до ($68,40 \pm 0,95$) %, $p < 0,05$), тоді як у контрольній групі — статистично незначуще зростання показників (ОФВ₁ — на 3,8 % (з $65,3 \pm 1,3$) до $67,8 \pm 1,15$ %), $p > 0,05$), індексу Генслера — на 4,4 % (з $64,6 \pm 0,98$) до $66,82 \pm 1,3$ %), $p > 0,05$), тобто ці показники мали лише тенденцію до поліпшення. Таким чином, застосування комплексного лікування хворих на ХОЗЛ із небулайзерною доставкою муколітика ацетилцистеїну та цитопротектора ектоїну сприяє поліпшенню бронхіальної прохідності, про що свідчить суттєве зростання показників ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ після лікування у хворих основної групи.

Через 1 рік спостереження у 29 (96,6 %) хворих, що протягом 6 міс систематично отримували додатково до базисної терапії іпратропію броміду курс небулайзерної терапії ектоїну, рецидиви захворювання не спостерігалися, тоді як у контрольній групі стійку ремісію зареєстрували в 19 (63,3 %) хворих.

Таким чином, отримані результати дають підставу припустити, що застосування додатково до базисної терапії курсу небулайзерної доставки цитопротектора ектоїну протягом 6 міс дає змогу стабілізувати захисні властивості слизової за рахунок підвищення чинників захисту та запобігання реакціям клітинного стресу в дихальних шляхах [8], що сприяє тривалішій ремісії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Ю.М. Казаков; збір та опрацювання матеріалу — Н.М. Моторна, Н.Л. Соколюк; написання статті — Т.В. Настрога; статистичне опрацювання даних — О.Є. Кітура; редагування — Ю.М. Казаков.

Список літератури

1. Зайков СВ, Богомолів АЄ, Міхей ЛВ. Цитопротекторна терапія пацієнтів з респіраторною патологією: Властивості ектоїну. Український пульмонологічний журнал. 2021;4:48-56. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-48-56.
2. Кочуєва ММ, Грек П. Ацетилцистеїн: гармонія муколітичних та плейотропних ефектів. Український пульмонологічний журнал. 2019;4:30-4. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19-4/30.pdf>.
3. Мостовой ЮМ, Дмитрієв КД, Слєпченко НС. Вплив базисної комбінованої бронхолітичної терапії на перебіг ХОЗЛ: результати міжнародних досліджень та регіонального субаналізу. Український пульмонологічний журнал. 2020;4:27-9. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/20/pdf20-4/27.pdf>.
4. Николаєнко ВБ. Мукорегулятор, антиоксидант, пневмопротектор — сучасне уявлення про місце ацетилцистеїну в терапії захворювань респіраторної системи. Український медичний часопис. 2019. doi: 10.32471/umj.1680-3051.129.136819.
5. Перцева ТО, Михайліченко ДС. Використання опитувальників для визначення ризику загострень та оцінювання якості життя у хворих на ХОЗЛ. Запорізький медичний журнал. 2015;6:24-8. doi: 10.14739/2310-1210.2015.6.57135.
6. Хронічне обструктивне захворювання легень. Клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України №1610. від 20.09.2024 р. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpm1610_hozl.pdf.
7. Kazakov Y, Muravlova O, Nastroga T, Kitura O, Shut S. Optimized treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in general practice. *International Journal of Endocrinology*. 2024;20(2):87-92. doi: 10.22141/2224-0721.20.2.2024.1368.
8. Potyazhenko MM, Ishcheikin KYe, Nastroga TV, Sokolyuk NL, Kitura OYe, Gorodnytska IM. Optimization of pathogenetic therapy in patients with chronic obstructive lung disease. *Wiad Lek*. 2020;LXXIII(4):773-6. doi: 10.36740/WLek202004128.
9. Potyazhenko MM, Nastroga TV, Sokolyuk NL, Kitura OE, Gorodnytska IM. The influence of rational combination therapy on the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Problems of Ecology and Medicine*. 2020;24(3-4):11-4. doi: 10.31718/mep.2020.24.3-4.03.
10. Potyazhenko MM, Nastroga TV, Sokolyuk NL, Kitura OYe, Motorna NM, Korpan AS. Efficient comprehensive treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and postcovid syndrome in elderly patients. *Wiad Lek*. 2022;LXXV(6):1486-91. PMID: 35907221.
11. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronche H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *International Journal of COPD*. 2018;13:2569-75. doi: 10.2147/COPD.S164833.
12. Tsuber V, Kadamov Y, Tarasenko L. Activation of antioxidant defenses in whole saliva by psychosocial stress is more manifested in young women than in young men. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115048. doi: 10.1371/journal.pone.0115048.

Оптимізована комплексна терапія хворих похилого віку із ХОЗЛ, GOLD II, групи В, із застосуванням на тлі постійної базисної терапії тіотропію бромідом небулайзерної доставки ацетилцистеїну та ектоїну при загостренні та ектоїну для профілактики протягом 6 міс сприяє швидшому регресу основних симптомів, суттєвому поліпшенню вентиляційних порушень (підвищенню показників ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ), нормалізації показників психічного стану та загального бала (за ССQ), що скорочує тривалість лікування та запобігає рецидивам захворювання.

Висновки

Оптимізована комплексна терапія хворих похилого віку із загостренням ХОЗЛ, GOLD II, групи В, із додатковим застосуванням небулайзерної доставки ацетилцистеїну та ектоїну, сприяє статистично значущому поліпшенню клінічного перебігу, показників функції зовнішнього дихання, психічного та загального стану. Виразна муколітична активність ацетилцистеїну та протизапальна мембраностабілізуюча, регенерувальна, зволожуюча й захисна дія ектоїну сприяють швидшому регресу клінічних виявів, подовженню періоду ремісії, поліпшенню якості життя пацієнтів.

Yu.M. Kazakov, T.V. Nastroga, N.M. Motorna, O.E. Kitura, N.L. Sokolyuk
 Poltava State Medical University, Poltava, Ukrainian

Optimised Complex Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in Elderly Patients (Review)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important medical and social problems, as it ranks third among the leading causes of death worldwide.

Objective — to optimise the treatment of elderly patients with COPD, GOLD II, group B, using sequential nebuliser delivery of the mucolytic drug acetylcysteine and the respiratory cytoprotector ectoine (ectobrise) against the background of basic therapy.

Materials and methods. 60 elderly patients with COPD, group B, were observed. Patients in the control group (n = 30) received complex basic therapy, which included an antibacterial drug — amoxicillin/clavulanic acid 1.0 g, 1 tab every 12 hours for 5 days, combined bronchodilator therapy — ipratropium bromide monohydrate 21 µg, with fenoterol hydrobromide 50 µg (*Berodual*®) inhaled using a metered-dose aerosol inhaler, 1 inhalation 3 times per day for 7 days, and additionally a mucolytic drug — acetylcysteine 200 mg — 3 times per day. The second group — the main one (n = 30) received additionally, in addition to the basic therapy, a nebuliser solution of acetylcysteine 300 mg (*Ingamist*®, 3.0 ml) and successively an ectoine solution (*Ectobrise*®) 2.5 ml 2 times per day, during 7 days. Subsequently, patients were prescribed tiotropium bromide as basic therapy, in addition to a monthly course of nebulised delivery of ectoine solution once a day for 7 days for 6 months. The observation period was 1 year.

Results and discussion. Comprehensive treatment of elderly patients with COPD group B using additionally nebuliser delivery of acetylcysteine and ectoine contributes to a faster regression of the main symptoms (shortness of breath, cough), a significant improvement in the indicators of external respiratory function — FEV₁, normalisation of the psychosocial and functional state of the patient (according to the Clinical COPD Questionnaire (CCQ), which improves the quality of life of patients, shortens the treatment period and prevents relapses of the disease.

Conclusions. Additional use in complex treatment of elderly patients with COPD, nebuliser therapy of acetylcysteine and ectoine helps to improve the quality of patients life and prevents relapses of the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, acetylcysteine, ectoine, nebuliser therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Казаков Юрій Михайлович, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
<https://orcid.org/0000-0003-2224-851X>
 E-mail: yu.kazakov@pdmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 11.02.2025.
 Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 14.03.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Казаков ЮМ, Настрога ТВ, Моторна НМ, Кітура ОЄ, Соколюк НЛ. Оптимізована комплексна терапія загострення хронічного обструктивного захворювання легень у хворих похилого віку (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:101-105. doi: 10.30978/TB2025-2-101.
- Kazakov YuM, Nastroga TV, Motorna NM, Kitura OE, Sokolyuk NL. [Optimised Complex Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in Elderly Patients (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:101-105. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-101>. Ukrainian.



O.G. Shekera¹, A.V. Tsarenko¹, N.V. Medvedovska²

¹ Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Civilian Population and Armed Forces of Ukraine (Review)

Objective — to analyse the features of modern provision of sanitary and epidemiological well-being of the civilian population and the Armed Forces of Ukraine.

Materials and methods. The study involved analysing regulatory documents forming the legislative framework of Ukraine on state defence, healthcare for civilians and military personnel, scientific publications, analytical reports, methodological recommendations, and articles on medical support for the Armed Forces of Ukraine. The research utilised systematic approaches, system analysis, historical-informational methods, semantic evaluation of scientific documents, observation, and structural-logical analysis.

Results and discussion. Modern healthcare and public health systems focus on disease prevention, reducing injury and disability, preventing premature mortality, increasing life expectancy, promoting healthy lifestyles, and ensuring a healthy environment for current and future generations. A crucial driver for harmonising Ukraine's legislative framework with European standards is the current state policy aimed at minimising state intervention in business activities, decentralising governance, and shifting responsibilities to local authorities, including the assurance of public sanitary and epidemiological well-being. When it comes to acute respiratory viral infections and coronavirus infection, which predominantly affect the respiratory and gastrointestinal systems, annual vaccination is the most effective preventive measure, especially for at-risk groups. Vaccination against influenza does not protect against COVID-19 and vice versa, but vaccinations for these illnesses can be administered on the same day or with minimal intervals. Given the above, one aspect of medical support in the Armed Forces of Ukraine examined in this study is the organisation and implementation of sanitary-epidemiological reconnaissance. These reconnaissance results are critical for targeted measures to prevent infections within military units, mitigate the spread of infectious diseases among personnel, and optimise the allocation of medical resources and local assets for epidemic control.

Conclusions. The ongoing large-scale armed aggression by the Russian Federation against Ukraine significantly impacts the accessibility and analysis of demographic data, particularly birth and mortality rates. The epidemic situation in Ukraine continues to be characterised by sporadic cases, group outbreaks, and epidemic peaks. Among infectious diseases, acute respiratory viral infections represent up to 98% of cases, alongside viral hepatitis, tuberculosis, and vaccine-preventable diseases, which have the most significant impact on public health. The study highlights the importance of examining the combined effects of modern combat trauma and concurrent infections.

Keywords

Population health, military personnel health, public health, acute respiratory viral infections, sanitary-epidemiological reconnaissance.

The health status of a population is one of the most significant social indicators of societal progress, a foundation for socio-economic growth, and a determinant of national security. It holds a leading posi-

tion in the value system of developed nations and reflects the well-being of a nation. Health influences both the quantity and quality of a country's labor potential, which in turn ensures public welfare, eco-

conomic growth, national defence capabilities, and state independence [1, 13]. Preserving health and ensuring a high-quality and fulfilling life for individuals, as well as achieving maximum health and well-being for the population, are among the most important societal development goals.

The preservation and enhancement of health, along with the physical development of military personnel, constitute a critical and integral part of their preparation for fulfilling military duties. This is achieved through:

- implementing measures aimed at creating healthy service and living conditions;
- systematic physical conditioning and development;
- conducting sanitary-hygienic, anti-epidemic, and therapeutic-preventive activities.

A key factor necessitating modernisation and comprehensive alignment of national regulatory frameworks in this area with European legislation is the current state policy. This policy focuses on minimising state and official intervention in business activities, transferring responsibility for outcomes from regulatory authorities to business entities, decentralising state governance, and granting greater powers to local authorities. These changes also involve shifting responsibility for ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population to local authorities [5, 11].

Objective — to analyse the features of modern provision of sanitary and epidemiological well-being of the civilian population and the Armed Forces of Ukraine.

Materials and methods

To achieve the research objectives, an analysis was conducted on regulatory documents shaping Ukraine's legislation on national defence, public health for civilians and military personnel, scientific publications, analytical reports, methodological recommendations, and articles on the medical support of the Armed Forces of Ukraine.

The study employed the following methods: systemic approach and system analysis, historical-informational methods, semantic evaluation of scientific documents, observation, and structural-logical analysis.

This approach clearly delineated the relationship between the object and the subject of the study, allowing for a comprehensive assessment of the object, identification of influencing factors, and determination of directions for creating a database and methods for processing the obtained information.

Results and discussion

The development of national defence capabilities in military policy within the medical support system

of the Armed Forces of Ukraine (AFU) and other military institutions focuses on modernising the military healthcare system. This involves concentrating efforts on medical support for troops in potential conflicts while integrating military and civilian healthcare systems in alignment with global best practices.

Further military cooperation facilitates Ukraine's strategic goal of Euro-Atlantic integration by gradually adopting NATO (North Atlantic Treaty Organization) standards and procedures and enhancing interoperability between the AFU and NATO. This includes implementing partnership goals and responding to crisis scenarios within the NATO framework. Accordingly, the military medical support system increasingly requires the unification of procedures, principles, and standards with those of NATO. Importantly, this unification should not be a mechanical replication but rather involve analysis, synthesis, and critical evaluation of NATO's experience. Its application must be judicious, considering the AFU's unique characteristics, medical support needs, the real political situation, and the state's economic capacities [11].

Hygienic and sanitary measures, together with anti-epidemic measures, form a unified system aimed at preserving and improving the health of military personnel, enhancing combat readiness, and preventing and controlling infectious diseases in the forces. These measures are usually conducted as a cohesive set of activities, but they can be divided into sanitary-hygienic and anti-epidemic measures based on their scope, required specialists, and resources. In wartime, organising and implementing such measures becomes critically important. Historical experience demonstrates that epidemics are a constant and inseparable companion of all wars.

The prevention and control of diseases are outlined in the Association Agreement between Ukraine and the European Union, the European Atomic Energy Community, and their member states (Article 427, Chapter 22, «Public Health», Section V, «Economic and Sectoral Cooperation»).

Ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the civilian population involves creating optimal living conditions that ensure low morbidity rates, eliminate harmful environmental impacts on health, and prevent the occurrence and spread of infectious diseases.

The development of healthcare and public health systems focuses on preventing diseases, injuries, disabilities, and premature mortality, increasing life expectancy, promoting healthy lifestyles, and maintaining a healthy environment for current and future generations. Public health indirectly influences overall healthcare policy, resource allocation, and the organisa-

tion and management of healthcare systems. It is comprehensive in its goals, addressing both community-wide measures and individual health needs.

Certain public health measures aim to improve living environments, reduce risk factors contributing to significant disease and mortality burdens, and stimulate factors that strengthen and maintain health. Achieving these objectives at the national level is possible, among other things, through a well-structured and developed public health system. This system comprises public and private sector entities that implement a range of health-promotion, disease-prevention, and initiatives to increase life expectancy.

In recent decades, European countries have transitioned from traditional sanitary oversight and infectious disease control to a «new» public health model. This model emphasises health promotion, disease prevention, and cross-sectoral collaboration beyond the healthcare system. This shift has allowed European Union countries to achieve significant progress in public health, with an average life expectancy of 72 years for men and 80 years for women.

In Ukraine, life expectancy indicators have remained stagnant over the past 20 years and are, on average, five years lower than European averages. Ukrainian men live, on average, 66 years, and women 76 years. Analytical reports reveal that the preventive healthcare system, largely associated with the sanitary-epidemiological service, began to fail in the early 1990s. Additionally, legislation in the field of sanitary and epidemiological welfare has not undergone systematic updates since the late 1990s. Portions of the legislative framework were harmonised with European standards sporadically and inconsistently, some sections were eliminated, and the remainder became outdated and incompatible with current scientific advancements, the evolving relations among business entities, and the decentralisation of governance.

These issues prompted the adoption of Resolution No. 442 by the Cabinet of Ministers of Ukraine on September 10, 2014, «On Optimising the System of Central Executive Bodies». This resolution initiated the reorganisation of the State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine, the liquidation of the State Service of Ukraine for Counteracting HIV/AIDS and Other Socially Dangerous Diseases, and the creation of the State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection.

The modernisation and comprehensive harmonisation of sanitary legislation with European standards have become imperative. Current state policy emphasises minimising government and official interference in business activities, transferring accountability for outcomes from permitting and supervisory bodies to business entities themselves,

decentralising state governance, granting greater powers to local authorities, and transferring responsibilities for ensuring sanitary and epidemiological welfare to local governments.

According to the Law of Ukraine «On the Public Health System» (2023), public health policy is to be developed by building a system that includes tools, procedures, and measures implemented by state and non-state institutions to promote population health, prevent diseases, extend active working life, and encourage healthy lifestyles through collective societal efforts.

Key Principles of the Public Health System:

- *Legality*: Adherence to the Constitution, laws of Ukraine, and international agreements.
- *Equity*: Ensuring the right to health for all and equal access to healthcare services throughout life.
- *Holistic Approach*: Recognising the interconnectedness of physical, mental, psychological, spiritual, and social health aspects.
- *Population-Centric*: Prioritizing public health and safety in organising and delivering healthcare services.
- *Harm Reduction*: Systematically eliminating or mitigating health risks arising from various behaviours and activities.
- *Participation and Accountability*: Engaging society in public health operations and ensuring shared responsibility between individuals and the state.
- *Timeliness*: Rapid implementation of measures to safeguard health and address potential risks to public health and epidemiological welfare.
- *Intersectoral Collaboration*: Coordinating activities across government and local authorities in public health.
- *Adoption of Global Practices*: Embracing evidence-based global practices in public health through international cooperation.
- *Decision Justification*: Making public health decisions based on thorough analysis, including economic, safety, and strategic implications.
- *Anti-Discrimination in Health*: Preventing discrimination based on disability or health status and reducing stigma against individuals with illnesses [4].

The outlined principles serve as the foundation for developing an effective and modern public health system capable of addressing Ukraine's unique challenges while aligning with international standards.

In 2024, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe jointly developed the European Respiratory Virus Integrated Surveillance Summary (ERVISS). ERVISS provides weekly integrated epidemiological reports on influenza, respiratory syncytial virus

(RSV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for the European Union/European Economic Area (EU/EEA) and the WHO European Region.

Acute respiratory viral infections (ARVIs) are a group of viral infections characterised by general intoxication syndrome and predominant involvement of the respiratory tract mucosa. Coronavirus infection is an acute viral disease primarily affecting the respiratory and gastrointestinal systems.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), formerly known as the novel coronavirus 2019 (2019-nCoV), is a single-stranded RNA-containing strain of the SARS-CoV species, genus Betacoronavirus, first genetically identified in 2019.

In 2019, the incidence of influenza-like illnesses (ILI) and/or acute respiratory infections (ARI) exceeded baseline levels in 3 of 20 countries and regions in the WHO European Region. The SARS-CoV-2 positivity rate continues to decline at a regional level, although variations exist between countries and regions, with older age groups accounting for the majority of cases. Influenza and RSV activity remain low.

In 2019, the proportion of positive samples among patients in sentinel ILI/ARI surveillance programmes showed:

- An average positivity rate of 0 % (range: 0 %–36 %) across 18 countries and territories, with only one reporting at least 10 % positivity (United Kingdom – Northern Ireland: 36 %).
- An average SARS-CoV-2 positivity rate of 8 % (range: 0 %–24 %) in 18 countries and regions.
- An average RSV positivity rate of 0 % (range: 0 %–9 %) in 17 countries and regions.

Most detected influenza viruses (74 %) were type A. Among subtyped A viruses, 57 % were A(H1)pdm09, and 43 % were A(H3).

Among the 20 reporting countries and regions, none recorded moderate or higher influenza intensity, and 19 reported regional or widespread influenza circulation.

The WHO recommends the use of trivalent vaccines for the 2024/2025 influenza season. In Ukraine, the epidemic season began in October 2024. Between October 2, 2023, and January 21, 2024, over 2,288,634 people contracted influenza and ARVIs, a 25 % increase compared to the same period in 2022/2023. Children comprised 54.4 % of cases. During the first week of October, 2024, 114,487 ARVI cases were registered, with 2,826 hospitalisations (59 % were children). The week also saw 11 fatalities from COVID-19 complications among unvaccinated adults. These data underscore the importance of continued surveillance, vaccina-

tion, and public health interventions to mitigate the spread of respiratory viruses [6].

The most effective prevention of COVID-19 and influenza is annual vaccination, particularly for individuals in high-risk groups. It is important to note that the influenza vaccine does not protect against COVID-19 and vice versa. However, vaccines for both illnesses can be administered on the same day or with a minimal interval. Vaccination against COVID-19 remains free of charge for the population. Currently, healthcare professionals are administering Omicron-specific Comirnaty vaccines from Pfizer for both adults and children.

Updated COVID-19 Vaccination Recommendations:

- For most individuals, a single dose of the COVID-19 vaccine is sufficient.
- Booster vaccination every 6–12 months is recommended for high-risk groups:
 - Adults and children with weakened immune systems, comorbidities, or severe chronic diseases.
 - Pregnant women.
 - Individuals aged 60 years and older.
 - Adults and children at risk of severe outcomes or death from COVID-19.
 - Members of professional high-risk groups, such as healthcare workers, teachers, and military personnel.

Severe influenza cases can lead to dangerous complications, including damage to the heart, lungs, and kidneys. Annual vaccination against influenza is highly recommended, although it is not included in the list of free vaccines in Ukraine.

During the 2023/2024 epidemic season, 4,715,963 Ukrainians were infected with ARVIs, influenza, and COVID-19. A total of 1,028 deaths were reported due to complications from these diseases:

- 82 deaths from influenza complications.
- 946 deaths among individuals who tested positive for COVID-19.

Among primary healthcare visits and hospitalisations in the AFU, respiratory diseases rank first (41 and 31 %, respectively), followed by digestive system diseases (11 % in both cases). While musculoskeletal and connective tissue diseases rank third in primary healthcare visits; they occupy fourth place in hospitalisations. These illnesses can negatively impact the course of combat-related injuries, just as combat trauma can exacerbate the progression of these diseases, highlighting the relevance of this research [7, 8, 9, 13].

In 2019, Ukraine introduced influenza vaccination for military personnel in the Joint Forces Operation (JFO) zone, marking the first such practice in the AFU.

Priority influenza vaccination is provided to military personnel in high-risk groups:

- Staff and students at military educational institutions (teachers, cadets, and lyceum students).
- Medical personnel.
- Service members operating in command and control centers.
- Personnel with prolonged assignments in enclosed spaces.
- Service members scheduled for deployment to active combat zones.

This proactive vaccination strategy ensures the health and operational readiness of the military forces.

Influenza vaccination is most effective when administered 3–4 weeks before the start of the epidemic season. This timeframe allows the immune system to generate protective antibodies, a process that typically requires about two weeks. Vaccination is the most reliable method to prevent influenza and its severe complications, providing protection for the entire flu season against the most prevalent and dangerous strains with a single dose.

Vaccinations for military personnel are carried out only after a thorough medical examination by trained specialists. These vaccinations are administered by healthcare workers with specialised training from the Ukrainian Military Medical Academy. These professionals are well-versed in vaccination protocols and prepared to provide emergency medical assistance in case of post-vaccination complications.

In 2019, specialised QR codes were introduced to ensure that military personnel could access various medical, health, and prevention topics at any time. By scanning a QR code with a smartphone, service members can instantly download (in PDF format) materials such as methodological guidelines, battle reports, manuals, informational cards, and other resources [3].

In connection with the above, let us consider one of the elements of medical support of the AFU – the organisation and conduct of sanitary and epidemiological reconnaissance. Sanitary and epidemiological reconnaissance is the continuous and timely receipt of reliable data on the sanitary and epidemiological state of the territory where troops are operating (or will have to operate). This refers to possible sources of infection in the troops from the civilian population, other non-military contingents and from natural foci, and in the course of hostilities – from enemy troops. Sanitary and epidemiological reconnaissance is carried out during the redeployment of troops and any movement of troops, and in war-time – during the preparation of troops for combat operations, during combat operations and after their completion. The results of sanitary-epidemiological

intelligence are used to determine targeted measures to prevent the introduction of infection into the troops and the spread of infectious diseases among the personnel, as well as for the rational allocation of medical service forces and means and local resources in the interests of anti-epidemic support of the troops.

Army sanitary and epidemiological reconnaissance covers the entire territory and settlements from the military to the army rear and is conducted by the medical service of all rear units and formations under army command. The effectiveness of sanitary and epidemiological intelligence is determined by the fact that, firstly, its results are used in planning measures to provide anti-epidemic support to troops and, secondly, by the rapid and effective impact on identified epidemic foci. To this end, when organising sanitary and epidemiological reconnaissance, one should not be limited to general guidelines on the need to conduct it. It should be specifically determined who, when, on what issues, to what extent and at what facilities will conduct reconnaissance, while providing for clear deadlines and forms of reports/information, as well as methods of their delivery/implementation [10, 12].

In operational calculations, the probable number of patients is determined by the following formula

$$SL = N \cdot I \cdot (1 - H) \cdot (1 - P) \cdot E,$$

where SL – sanitary losses of the population, persons; N – the number of possible infected persons from the population (up to 0.5 (50 %) for highly contagious infections, up to 0.1–0.2 or 10–20 % for contagious and low-contagious infections); I – infectiousness index (proportion of patients among those infected – from 0.01 to 0.99); H – the non-specific protection coefficient (reflects the level of anti-epidemic preparedness of the population and/or the completeness and timeliness of anti-epidemic non-vaccine measures: no measures were taken, the population is poorly prepared – 0.1–0.2; the population is satisfactorily prepared – 0.5; measures were fully implemented – 0.9); P – the coefficient of specific protection: up to 0.95 in case of vaccination, i.e. the level of collective immunity; if no vaccinations were carried out, it is assumed to be 0.5; E – the coefficient of emergency prophylaxis (antibiotic prophylaxis, seroprophylaxis, etc.); if emergency prophylaxis was not performed, it is equal to 1 [1, 2].

Sanitary and epidemiological reconnaissance aims to establish:

- the number, size and sanitary condition of residential and public administrative buildings;
- availability of water supply sources;
- availability of sewers, pit latrines, garbage bins;
- sanitary condition of the territory;

- infectious morbidity among the population and epizootics among livestock, wild animals and rodents, activity of natural disease centers;
- availability and condition of local institutions that can be used for sanitary and hygienic and anti-epidemic support of troops and the affected population.

Sanitary and epidemiological reconnaissance should assess the sanitary and epidemiological state of the troops and the area of their action, which, according to the theoretical provisions adopted in military epidemiology, is defined as: favorable, unstable, unfavorable and emergency [9].

The technology for assessing the sanitary and epidemiological situation should provide for an integrated assessment of all components of the epidemic process: biological, natural, and social. Determination of threshold (control) morbidity rates. A simple and reliable method for determining threshold (control) levels of morbidity (or mortality) is to determine the boundaries of the confidence intervals of the average values of weekly and/or monthly morbidity rates for 5 years or more.

Conclusions

The ongoing armed aggression against Ukraine has a significant impact on the availability of data and the ability to analyse it, in particular in terms of the inaccessibility of demographic indicators of population reproduction and mortality. The epi-

dem process in Ukraine, as in previous years, manifested itself in the form of sporadic morbidity, group diseases and outbreaks.

In terms of the incidence of infectious diseases, the greatest impact on public health is made by acute respiratory viral infections, which account for up to 98 % of the total infectious disease incidence, as well as viral hepatitis, tuberculosis, and infections controlled by specific immunoprophylaxis.

However, the actual level of infectious diseases exceeds the official statistical reporting data due to a number of factors, including the ongoing armed aggression against Ukraine, which has led to the destruction of infrastructure, including medical and epidemic protection services; significant migration processes associated with the growing number of temporarily displaced persons, refugees and evacuees the lack of information on the morbidity of the population, including in the temporarily occupied territories of Ukraine, since 2014; an increase in the number of injuries related to active hostilities, as well as self-medication of patients due to insufficient access to medical care, etc.

Thus, the proper organisation of sanitary and hygienic measures among the population and military personnel of the AFU allows to preserve and strengthen the health of personnel (affected civilians), maintain a sufficient level of combat capability of the military personnel and the ability of the civilian population to work.

There is no conflict of interest.

Participation of authors: owns the idea of writing the article, collecting and processing primary documentation, preparing conclusions and shaping the article for publication — O.G. Shekera; responsible for processing and analyzing primary documentation, preparing article materials for publication, and translating generalized data into a foreign language — A.V. Tsarenko; engaged in formulating the purpose, materials and methods of the research, processing and analyzing primary documentation, preparing the materials of the article for publication — N.V. Medvedovska.

References

1. Андрейчин МА, Копча ВС, Крушельницький ОД, Нарожнов ВВ. Епідеміологія екстремальних умов з курсом військової епідеміології: підручник. Тернопіль: Укрмедкнига; 2002. 284 с.
2. Виноград НО, Василюшин ЗП, Козак ЛП, Романенко ТА. Загальна епідеміологія: навч. посібник. К: Медицина; 2013. 176 с.
3. Барикіна АС. Програмні засоби впровадження доповненої реальності у навчальні друковані видання. Сучасні проблеми науки: тези доповідей XXII міжнар. наук.-практ. конф. здобувачів вищої освіти і молодих учених. К., 2022. С. 231–233.
4. Закон України «Про систему громадського здоров'я». Відомості Верховної Ради України. 2023;26:93. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>.
5. Закон України «Про Статут внутрішньої служби Збройних Сил України». Розділ 6. Збереження і зміцнення здоров'я військовослужбовців. Редакція від 18.12.2024. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/548-14#Text>.
6. Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні. Центр громадського здоров'я в Україні. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan-inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
7. Индекс здоровья. Украина-2018. Результаты заглонационального исследования. Укл. Степурко Т.Г. та ін. К.; 2018. 172 с. https://health-index.com.ua/zvit_index_2018_ukr.pdf.
8. Нагорна АМ, Басанець АВ, Кононова ІГ, Медведовська НВ, Гвоздецький ВА. Стан здоров'я населення працездатного віку та ефективність функціонування системи охорони здоров'я України. Україна. Здоров'я нації. 2021;1:5-22. <http://healty-nation.uzhnu.edu.ua/article/view/227145>.
9. Наказ МО України № 41 від 08.02.2022 р. «Про затвердження Комплексного плану заходів щодо забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя особового складу ЗС України на 2022–2026 роки». <https://lexinform.com.ua/militarylex/nakaz-41-vid-08-02-2022-pro-zatverdzhennya-kompleksnogo-planu-zahodiv-shhodo-zabezpechennya-sanitarnogo-ta-epidemichnogo-blagopoluchchya-osobovogo-skladu-zbrojnyh-syl-ukrayiny-na-2022-2026-roky>.
10. Санітарно-епідеміологічна служба Міністерства оборони України. Санітарно-епідеміологічна розвідка, її організація та оформлення результатів. <https://studfile.net/preview/9944052/>.
11. Сучасні аспекти військової медицини. 2021;28:2:18. https://emed.library.gov.ua/wp-content/uploads/tainacan-items/8476/26811/Suchasni-aspekty-viyskovoi-medysyny-Vyp.28_CH.2.pdf.
12. Трихліб ВІ, Ткачук СІ, Майданюк ВП. Інфекційні захворювання серед військовослужбовців у зоні АТО. Інфекційні

хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Суми, 15-16 червня 2016 р. Суми: СумДУ; 2016. 196-199 с. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/45533>.

13. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-

епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / Ред. кол.: ПС Мельник, ГО Слабкий, ОМ Дзюба та ін. К.: МОЗ України, 2017. 516 с. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/20687>.

О.Г. Шекера¹, А.В. Царенко¹, Н.В. Медведовська²

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

²Національна академія медичних наук України, Київ

Забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя цивільного населення та Збройних сил України (огляд літератури)

Мета роботи — проаналізувати особливості сучасного забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя цивільного населення та Збройних сил України.

Матеріали та методи. Проведено аналіз нормативних документів, що формують законодавчу базу України з питань державної оборони, охорони здоров'я цивільного населення та військовиків, наукових публікацій, аналітичних звітів, методичних рекомендацій і статей з питань медичного забезпечення Збройних сил України. У дослідженні використовували системний підхід і аналіз, історико-інформаційні методи, семантичну оцінку наукових документів, спостереження та структурно-логічний аналіз.

Результати та обговорення. Сучасні системи охорони здоров'я та громадського здоров'я зосереджені на профілактиці захворювань, зменшенні травматизму та інвалідності, запобіганні передчасній смертності, збільшенні тривалості життя, пропаганді здорового способу життя, забезпеченні здорового довкілля для нинішнього та майбутніх поколінь. Вирішальним чинником для гармонізації законодавчої бази України з європейськими стандартами є сучасна державна політика, спрямована на мінімізацію державного втручання в діяльність підприємств, децентралізацію управління та покладання відповідальності на місцеві органи влади, зокрема на забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя населення. Коли йдеться про гострі респіраторні вірусні інфекції та коронавірусну інфекцію, які переважно вражають дихальну й шлунково-кишкову системи, щорічна вакцинація є найефективнішим профілактичним заходом, особливо для груп ризику. Вакцинація проти грипу не захищає від коронавірусної хвороби-2019, але щеплення від цих захворювань можна проводити в той самий день або з мінімальним інтервалом. Одним із аспектів медичного забезпечення Збройних сил України є організація та проведення санітарно-епідеміологічної розвідки, результати якої мають вирішальне значення для розробки заходів щодо запобігання інфекціям у військових частинах, зменшення поширення інфекційних захворювань серед особового складу, оптимізації розподілу медичних ресурсів і місцевих засобів для боротьби з епідемією.

Висновки. Широкомасштабна збройна агресія РФ проти України, що триває, суттєво впливає на доступність і аналіз демографічних даних, зокрема показників народжуваності та смертності. Епідемічна ситуація в Україні продовжує характеризуватися спорадичними випадками, груповими спалахами та епідемічними піками. Серед інфекційних захворювань на частку гострих респіраторних вірусних інфекцій припадає до 98 % поряд з вірусним гепатитом, туберкульозом та вакцинопрофілактичними захворюваннями, які мають найбільший вплив на здоров'я населення. Результати дослідження свідчать про важливість вивчення комбінованого впливу сучасної бойової травми та супутніх інфекцій.

Ключові слова: здоров'я населення, здоров'я військовослужбовців, громадське здоров'я, гострі респіраторні вірусні інфекції, санітарно-епідеміологічна розвідка.

Контактна інформація / Corresponding author

Шекера Олег Григорович, д. мед. н., проф., полковник медичної служби у відставці
<https://orcid.org/0000-0002-5430-3379>
 E-mail: associomed@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 25.11.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Shekera OG, Tsarenko AV, Medvedovska NV. Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Civilian Population and Armed Forces of Ukraine (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:106-112. doi: 10.30978/TB2025-2-106.
- Shekera OG, Tsarenko AV, Medvedovska NV. Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Civilian Population and Armed Forces of Ukraine (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:106-112. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-106>.



М.М. Кужко¹, Д.О. Бутов², Л.Д. Тодоріко³,
М.І. Гуменюк¹, Р.Л. Любевич¹

¹ ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² Харківський національний медичний університет

³ Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Невдача лікування хворих на туберкульоз легень. Важливі причини та можливі шляхи їхнього усунення (огляд літератури)

Мета роботи — визначити основні причини невдачі лікування туберкульозу легень та оцінити ефективність парентерального введення протитуберкульозних препаратів (ПТП) з урахуванням їхньої фармакокінетики, біодоступності та проникнення в патологічно змінені тканини.

Матеріали та методи. Проведено огляд публікацій із баз даних PubMed, УкрІНТЕІ та Наукової періодики України та світу. Досліджено концентрації рифампіцину (перорально) та рифаміцину SV внутрішньовенно (в/в) у сироватці крові 20 пацієнтів із туберкульозом, визначено бактеріостатичну активність крові, мінімальну інгібувальну концентрацію препаратів. Оцінено ефективність в/в ізоніазиду та етамбутолу в 54 пацієнтів із коінфекцією туберкульозу та вірусу імунодефіциту людини. У дослідженні також взяли участь 73 пацієнти з уперше діагнованим туберкульозом і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми туберкульозу.

Результати та обговорення. Уведення рифаміцину SV в/в забезпечувало в 2,5 разу вищу пікову концентрацію в крові та в 10 разів нижчу мінімальну інгібувальну концентрацію порівняно з пероральним рифампіцином. Вміст ПТП у патологічних вогнищах (каверни, лімфовузли, туберкуломи) значно варіював залежно від препарату й шляху введення. У групі пацієнтів, які отримували ПТП в/в, частота клінічного поліпшення, конверсії мокротиння та закриття порожнин деструкції була статистично значущо більшою, а частота розвитку резистентності — меншою ($p < 0,05$).

Висновки. Парентеральне введення ПТП дає змогу досягти терапевтичних концентрацій у крові й уражених тканинах, підвищує ефективність лікування та знижує ризик розвитку резистентності. Рекомендується індивідуалізований підхід з моніторингом концентрацій препаратів у пацієнтів із порушеним кишковим всмоктуванням або невдачею лікування після інтенсивної фази.

Ключові слова

Туберкульоз, МЛС-ТБ, ефективність лікування, концентрація препаратів, парентеральне лікування.

Туберкульоз (ТБ) — це захворювання, якому можна запобігти і яке зазвичай піддається лікуванню. Проте у 2023 р. ТБ знову став провідною причиною смертності у світі серед інфекційних хвороб, випередивши коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), яка посідала перше місце протягом трьох попередніх років. Туберкульоз спричинив майже вдвічі більше смертей, ніж вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдром набутого імунодефіциту. Щорічно понад 10 млн осіб захворюють на ТБ, з 2021 р. цей показник має тенденцію до зростання.

Сучасна методологія лікування хворих на ТБ легень не завжди дає змогу отримати очікувані результати [7, 8, 13]. Причинами, що призводять до невдачі лікування, прийнято вважати такі: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносність лікування, розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), наявність супутньої патології, що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та уражених тканинах достатньої концентрації препаратів

унаслідок як порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), так і швидкої інактивації тощо [9, 11].

Однією з важливих причин невдачі лікування та розвитку медикаментозної стійкості штамів МБТ є низька концентрація протитуберкульозних препаратів (ПТП) у крові та тканинах хворих [9–11]. Лише в невеликій кількості робіт визначали концентрацію ПТП у крові, ефективність та безпечності їхнього застосування, корекцію доз для досягнення терапевтичних рівнів у крові. При пероральному застосуванні ПТП слід ураховувати чинники, що можуть впливати на зменшення їхньої біодоступності (блювання, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний стан ШКТ) [5, 9, 10].

З огляду на наведене вище і наш попередній досвід застосування внутрішньовенної хіміотерапії у хворих на туберкульоз [9] можна стверджувати, що моніторинг концентрації антимікобактеріальних препаратів у крові та зонах ураження відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування. Оптимальне парентеральне введення ПТП забезпечує 100 % біодоступність, сприяє інтенсифікації терапії, дає змогу здійснювати повний контроль лікувального процесу, запобігти розвитку резистентності МБТ, а також знижує ризик побічних ефектів, поліпшуючи переносність хіміотерапії для пацієнтів.

Мета роботи — провести аналіз наукової літератури для оцінки ефективності та біодоступності різних режимів введення протитуберкульозних препаратів першого ряду, визначити їхній вплив на концентрацію препаратів у крові та тканинах, зокрема для виявлення оптимальних підходів до парентерального введення, щоб підвищити ефективність лікування, запобігти розвитку резистентності МБТ та знизити ризик побічних ефектів.

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

Матеріали та методи

Огляд літератури проведено з використанням бази даних PubMed, яка є провідним міжнародним джерелом наукової інформації в галузі медицини та суміжних наук. Для пошуку використано комбінації ключових слів: туберкульоз, внутрішньовенне введення, протитуберкульозні препарати, ізоніазид, етамбутол, біодоступність, резистентність мікобактерій, фармакокінетика, ефективність лікування. Крім того, проаналізовано наукові праці, доступні в українських національних ресурсах, таких як платформа «Наукова періодика України» та бази даних Державної наукової установи «Український інститут науко-

во-технічної експертизи та інформації». Для підвищення якості аналізу в огляд були залучені найцитованіші статті за даною тематикою, які відповідають критеріям доказовості та методологічної достовірності.

Нами проведено дослідження двох препаратів із числа ансаміцинів: рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій («Ріфонат»®, «Юрія-Фарм», Україна), і рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг («Рифампіцин», Lupin Ltd., Індія).

Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові визначали за допомогою хроматографічного методу (на вискоефективному рідинному хроматографі виробництва Perkin Elmer, США). Обчислювали дані 80 зразків крові, взятих у 20 пацієнтів.

Окрім того, проведено порівняння бактеріостатичної активності крові (БАК) щодо лабораторного штаму H37Rv за 42 зразками крові, взятими у 14 пацієнтів [9].

Дослідження мінімальної інгібувальної концентрації «Рифампіцину» та «Ріфонату»® на рідкому живильному середовищі Плоскауера—Бека з додаванням до нього *ex tempore* нормальної конячої сироватки проводили на тест-штамі H37Rv. Порівнювали два режими застосування препаратів — пероральний і парентеральний. Пацієнти отримували одноразово «Ріфонат»® у дозі 450–600 мг внутрішньовенно крапельно. Через кілька днів хворі отримували препарат «Рифампіцин» у капсулах у дозі 600 мг одноразово перорально. Вибір термінів обстеження був зумовлений характеристиками фармакодинаміки препаратів, особливостями розмноження МБТ, необхідністю створення високих пікових концентрацій препаратів у крові та відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на ТБ [14, 17].

У дослідженнях Л.Д. Тодоріко в пацієнтів із порушенням усмоктувальної функції ШКТ визначали показник кишкового проникнення за концентрацією лактулози та манітолу в сечі (лактулозо-манітоловий тест). Установлено три ступені тяжкості: легкий (манітол — 4,17 (1,92–5,46) ммоль/л, лактулоза — 2,15 (1,41–2,7) ммоль/л), тяжкий (манітол — 2,52 (0,17–4,30) ммоль/л, лактулоза — 1,91 (1,22–2,38) ммоль/л) і без порушення кишкового проникнення (манітол — 4,89 (4,11–5,86) ммоль/л, лактулоза — 2,23 (1,60–3,10) ммоль/л) [6].

У дослідженні взяли участь 73 пацієнти з уперше діагностованим ТБ і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми ТБ [10].

Таблиця 1. Мінімальна інгібувальна концентрація «Ріфонату»® та «Рифампіцину» щодо штаму

Препарат	Концентрація, мкг/мл									
	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03	0,015	Контроль
Рифампіцин	—	—	—	—	—	++	+++	++++	++++	++++
Ріфонат	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++++

У спільному дослідженні ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» та Харківського національного медичного університету оцінено ефективність внутрішньовенного введення ізоніазиду та етамбутолу в пацієнтів із чутливим до ПТП ТБ легень, туберкульозним менінгоенцефалітом та ВІЛ (коінфекцією). У дослідженні взяли участь 54 пацієнти, розподілені на дві групи: перша отримувала ізоніазид і етамбутол внутрішньовенно, друга — ПТП перорально.

У пацієнтів першої групи зареєстрували виразніше клінічне та рентгенологічне поліпшення, швидшу конверсію мокротиння ($p = 0,003$) і нижчий рівень смертності ($p = 0,023$) порівняно з другою групою. Вищі концентрації препаратів у сироватці крові підтвердили перевагу внутрішньовенного введення. Таким чином, внутрішньовенна терапія ізоніазидом і етамбутолом є ефективнішою за пероральну в пацієнтів із ТБ легень, туберкульозним менінгоенцефалітом та ВІЛ (коінфекцією) [9].

Визначення концентрацій досліджуваних препаратів

За результатами досліджень попередніх років, антимікробний ефект препаратів, що містять рифампіцин, залежить лише від їхньої максимальної концентрації, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. З огляду на це нами проведено дослідження фармакокінетики препаратів залежно від методу їхнього застосування [5].

Максимальна концентрація рифампіцину SV натрієвої солі після внутрішньовенного введення становила ($22,9 \pm 2,3$) мкг/мл, що значно перевищувало ($p < 0,05$) концентрацію рифампіцину в капсулах у разі прийому в дозі 450–600 мг ($(8,9 \pm 1,3)$ мкг/мл).

Визначення мінімальної інгібувальної концентрації

Мінімальна інгібувальна концентрація «Ріфонату»® в 10 разів менша за таку «Рифампіцину» — 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно (табл. 1).

Бактеріостатична активність крові

Порівнювали два режими застосування препаратів: «Ріфонат»® — внутрішньовенно (основна група (ОГ)), «Рифампіцин» — перорально

(контрольна група (КГ)). Через одну годину дослідження в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. В ОГ високі показники БАК через одну годину дослідження реєстрували значно частіше: у ($87,5 \pm 11,7$) % пацієнтів порівняно з ($33,3 \pm 19,2$) % у КГ ($p < 0,05$).

Через 3 год після застосування препаратів проводили повторне визначення рівнів БАК. В ОГ високі рівні БАК зареєстровано в ($62,5 \pm 17,1$) % пацієнтів, середні — в ($37,5 \pm 17,13$) %, у КГ високі рівні БАК — у ($50,0 \pm 20,4$) % пацієнтів. Хоча сумарно високі та середні рівні БАК в обох групах зафіксували в 100 % випадків, кількість хворих, у яких зареєстрували високий рівень БАК, була більшою в ОГ (див. табл. 1). Через 6 год в обох групах відзначено подальше зменшення БАК: її низькі рівні виявили в ($37,5 \pm 17,1$) та ($33,3 \pm 19,2$) % хворих в ОГ і КГ відповідно. У групі перорального використання «Рифампіцину» в жодному випадку не зафіксували високих рівнів БАК, а середні рівні виявлено в ($66,7 \pm 19,2$) % хворих. Сумарний показник середніх і високих рівнів БАК у групі внутрішньовенного застосування «Ріфонату»® був дещо нижчим порівняно з групою перорального використання «Рифампіцину» — ($62,5 \pm 17,1$) та ($66,7 \pm 19,2$) % відповідно, але в цій групі в ($50,0 \pm 17,7$) % випадків зафіксували високі рівні БАК на відміну від КГ, де таких випадків не було.

З огляду на отримані дані як препарат вибору для лікування хворих на ТБ легень можна рекомендувати рифаміцин SV натрієву сіль (на тестштамі H37Rv у 10 разів активніший за рифампіцин) для внутрішньовенного введення, що забезпечує високий рівень БАК та в 2,5 разу вищу пікову концентрацію в сироватці крові хворих, аніж у разі перорального застосування рифампіцину.

Результати та обговорення

У всіх учасників виявили порушення кишкової проникності, тоді як у групі відносно здорових донорів цих змін не спостерігали. У 2-й групі концентрація ПТП була статистично значущо нижчою за середню терапевтичну в 1-й групі ($p < 0,05$). Різниця між 1-ю та 2-ю групами за кількістю пацієнтів, які приймали ізоніазид, була статистично незначущою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Результати дослідження концентрацій рифампіцину ($M \pm m$) [2]

Досліджуваний матеріал	Час прийому препарату, год								
	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
Кров	7,74 $\pm$ 0,89	6,23 $\pm$ 0,87	6,06 $\pm$ 1,78	5,72 $\pm$ 0,90	4,89 $\pm$ 1,43	4,55 $\pm$ 1,74	—	4,4 $\pm$ 0	0,767 $\pm$ 0,370
Незмінена легенева тканина	2,28 $\pm$ 0,38	2,58 $\pm$ 1,12	2,60 $\pm$ 1,03	2,91 $\pm$ 1,37	3,18 $\pm$ 0,36	2,36 $\pm$ 0,82	1,67 $\pm$ 0,39	1,61 $\pm$ 0,86	0,58 $\pm$ 0,35
Лімфатичні вузли	—	—	0,90 $\pm$ 0,58	1,56 $\pm$ 0,87	2,06 $\pm$ 0,53	—	1,16 $\pm$ 0,91	0,75 $\pm$ 0,00	0,57 $\pm$ 0,28
Стінка каверни	—	0,34 $\pm$ 0,04	—	1,33 $\pm$ 0,54	1,88 $\pm$ 0,26	—	0,83 $\pm$ 0,46	—	0,22 $\pm$ 0,00
Вміст каверни	—	—	0,37 $\pm$ 0,00	0,52 $\pm$ 0,18	1,75 $\pm$ 0,68	—	0,55 $\pm$ 0,00	—	—
Туберкуломи	0,25 $\pm$ 0,10	0,56 $\pm$ 0,17	0,80 $\pm$ 0,29	0,51 $\pm$ 0,30	—	0,19 $\pm$ 0,00	—	—	—

У разі невдалого лікування проводили повторну хіміотерапію ПТП. Ці пацієнти були рандомізовані на ОГ та КГ. У хворих ОГ після інтенсивної фази лікування показники ефективності терапії були статистично значущо вищими, ніж у хворих КГ: частота зникнення клінічних симптомів — 18 (90,00 $\pm$ 6,88) % і 16 (55,17 $\pm$ 9,40) % ($p < 0,05$), припинення бактеріовиділення — 16 (80 $\pm$ 9,18) % та 13 (44,83 $\pm$ 9,40) % ($p < 0,05$), розсмоктування інфільтративних змін і закриття порожнин деструкції в легенях — 11 (55 $\pm$ 11,41) % і 8 (27,59 $\pm$ 8,45) % ($p < 0,05$). Після завершення інтенсивної фази за невдачею лікування у хворих із виразними виявами синдрому мальабсорбції та низькою концентрацією ПТП у сироватці крові виявлено різні форми резистентності ТБ до ПТП першого ряду: у 1-й групі — у 2 (10,00 $\pm$ 6,88) % пацієнтів, у 2-й групі — у 11 (37,93 $\pm$ 9,17) % хворих ($p < 0,05$).

Ефективність лікування ТБ легень значною мірою залежить від ступеня проникнення ПТП у вогнище ураження [2–4, 9, 15], тому важливо вивчити концентрацію ПТП і тривалість їхнього збереження в уражених органах і тканинах. Завдяки розвитку фтизіохірургії з'явилася можливість дослідити концентрацію ПТП не лише в крові, а й у вогнищах ураження.

Деякі автори (Н.А. Кисліцина й О.М. Іванюта) вже вивчали концентрації рифампіцину в крові, а також у патологічних вогнищах резеційованих легень і бронхопульмональних лімфатичних вузлів [2, 3, 10]. Концентрація рифампіцину в крові та патологічних утвореннях визначалася методом дифузії в агар упродовж доби. Як тест-мікроб застосовували високочутливий до препарату золотистий стафілокок (0,01–0,015 мкг/мл). Готували контрольні концентрації туберкулостатичного препарату та визначали спричинені ним затримки зони росту тест-мікроба 4 рази. Хворі отримували рифампіцин перорально одноразово

в дозі 10 мг на 1 кг ваги за 1, 2, 3, 4, 5, 6 год до резекції легень (а також у проміжках між цими строками). Також Н.А. Кисліцина та Н.І. Котова вивчали концентрацію рифампіцину в крові 82 хворих на туберкульоз легень, у гіперплазованих бронхопульмональних лімфатичних вузлах 32 хворих, у різних патологічних вогнищах резеційованих легень 75 хворих (у стінці каверни — 21, у вмісті каверни — 11, у туберкуломах — 43), у казеозно-некротичних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах 4 хворих, у макроскопічно незмінених ділянках легеневої тканини резеційованих легень 87 хворих. Результати дослідження концентрацій препарату наведено в табл. 2.

У крові пік концентрації рифампіцину зареєстровано через 2 год після введення. Надалі концентрація препарату в крові поступово зменшувалася. Концентрація рифампіцину в незмінній легеневій тканині була нижчою, ніж у крові, а її пікова концентрація зафіксована дещо пізніше (через 4 год). Потім концентрація препарату поступово зменшувалася. У гіперплазованих бронхопульмональних лімфатичних вузлах концентрація рифампіцину була ще нижчою, ніж у незмінній легеневій тканині (максимальна концентрація зареєстрована через 4 год). Установлено, що в патологічних утвореннях концентрація рифампіцину була набагато нижчою, ніж у крові, незмінній легеневій тканині та бронхопульмональних лімфатичних вузлах, але вона перевищувала мінімальну туберкулостатичну концентрацію препарату, яка, за даними різних авторів, становить 0,01–1,00 мкг/мл, за нашими даними, — 0,01–0,015 мкг/мл. У стінці каверни пік концентрації відзначено через 4 год. Установлено, що через 6 год після введення препарату його бактеріостатична кількість була достатньою. У вмісті каверни препарат виявлявся в меншій концентрації, пік зареєстровано через 4 год.

Таблиця 3. Концентрація рифампіцину в патологічних вогнищах легень [2]

Об'єкт дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Кількість досліджень	Концентрація рифампіцину ($M \pm m$)
Туберкульозні вогнища	243	121	$17,6 \pm 2,4$
Туберкуломи	194	101	$9,3 \pm 0,43$
Стінка каверни	117	117	$15,3 \pm 0,88$
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	405	405	$21,3 \pm 10,4$
Вміст каверни	106	106	$8,5 \pm 0,7$
Циротична тканина легені	120	120	$15,7 \pm 4,8$

Рифампіцин виявлявся в казеозно-некротичному вмісті туберкулом і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. У туберкуломах максимальна концентрація препарату зареєстрована через 3 год, потім вона знижувалася, але залишалася в межах мінімальної туберкулоstaticної активності. За даними різних авторів, після введення рифампіцину в дозі 600–900 мг максимальну концентрацію в крові виявляли через 1,5–3,0 год ($8,8$ – $16,2$ мкг/мл). В інших дослідженнях максимальна концентрація (через 2 год) була меншою — в середньому ($7,74 \pm 0,89$) мкг/мл. Це можна пояснити повільнішою дифузією препарату в пацієнтів, які перенесли оперативне втручання [1–3, 10]. Отже, рифампіцин досить швидко проникає в кров і виявляється в ній упродовж усього дослідження (через 2–6 год після введення). У нормальній легеневій тканині препарат виявляється, але в менших концентраціях, аніж у крові. Ще меншим був його вміст у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах. У хворих на фіброзно-кавернозний ТБ легень у стінках і вмісті каверн рифампіцин визначався в нижчій концентрації, ніж у гіперплазованих бронхопальмональних лімфатичних вузлах, але туберкулоstaticна активність його була вищою за мінімальну.

Рифампіцин має високі дифузні можливості, визначається в казеозно-некротичному вмісті туберкулом і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Це дає змогу рекомендувати препарат у разі лікування хворих не лише на фіброзно-кавернозний ТБ легень, а й зі значними залишковими туберкульозними змінами в легенях для стерилізації інкапсульованих вогнищ казеозу. Однак проникнення цих ПТП у патологічні вогнища у хворих на ТБ легень вивчено недостатньо чи на малій кількості матеріалу.

Н.А. Кисліцина та Н.І. Котова провели дослідження концентрації рифампіцину й ізоніазиду в легенях у хворих на активний ТБ (129 і 140 пацієнтів відповідно) віком від 12 до 60 років. Частка осіб жіночої статі становила 19,3 та 17,1 % відповідно. Використана тест-доза препаратів — 10 мг/кг маси тіла одноразово перорально за

2,0–5,5 год до резекції легень. За добу до дослідження хворі не отримували ПТП. Концентрацію препаратів визначали за допомогою мікробіологічного методу з використанням як тест-мікроорганізму золотистого стафілококу для рифампіцину та лабораторного штаму МБТ АКАДЕМІЯ для ізоніазиду. Мінімальна інгібувальна концентрація для рифампіцину (після 4-разових контрольних досліджень рядів розведення) та ізоніазиду (після 8-разових контрольних досліджень рядів розведення) становила 0,01 мкг/мл. Отримані дані оброблені з використанням критерію Ст'юдента. Показники концентрації рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резектованих легень хворих на ТБ у період від 2,0 до 5,5 год після введення препаратів наведено в табл. 3 та 4.

Порівняння вірогідно різних показників концентрації кожного з препаратів (коливання крайніх рівнів концентрації, виражених у концентрації препарату (КП), мінімальної гальмівної концентрації, КП мінімальних туберкулоstaticних концентрацій у період достовірних максимальних пікових концентрацій, середнє значення концентраційних градієнтів тканина/кров) у патологічних вогнищах легені дає змогу оцінити здатність препаратів проникати в них (табл. 5).

Здатність рифампіцину й ізоніазиду проникати в різні патологічні вогнища легень хворих на ТБ неоднакова. Рифампіцин та ізоніазид характеризуються різною здатністю проникнення в однакові патологічні фокуси. Вищий ступінь проникнення рифампіцину відзначається в казеозних лімфатичних вузлах, ізоніазиду — у циротичних тканинах легень. Установлено нижчий ступінь проникнення рифампіцину в туберкуломи і вміст каверн, а ізоніазиду — в туберкуломи, вміст каверн і казеозні лімфатичні вузли. З огляду на високу концентрацію рифампіцину й ізоніазиду в патологічних вогнищах резектованих легень хворих на туберкульоз (яка перевищує мінімальну туберкулоstaticну концентрацію в 50–100 разів і більше), можна розраховувати на високу концентрацію препаратів. Оскільки ступінь проникнення препаратів у різні вогнища

Таблиця 4. Показники концентрації ізоніазиду в патологічних вогнищах легень [3, 4]

Об'єкт дослідження	Чоловіки	Жінки	Кількість досліджень	Концентрація ізоніазиду ($M \pm m$)
Туберкульозні вогнища	80	36	60	$14,4 \pm 0,53$
Туберкуломи	49	18	49	$8,6 \pm 0,34$
Стінка каверни	85	18	85	$11,0 \pm 0,53$
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	86	2	86	$4,8 \pm 1,77$
Вміст каверни	56	29	56	$9,6 \pm 0,61$
Циротична тканина легені	390	27	390	$42,2 \pm 6,6$

Таблиця 5. Здатність рифампіцину та ізоніазиду проникати в патологічні вогнища легень [3, 4]

Об'єкт дослідження	Рифампін, год	Ізоніазид, год
Туберкульозні вогнища	2	2
Туберкуломи	3	3
Стінка каверни	2	2
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	1	3
Вміст каверни	3	3
Циротична тканина легені	2	1

ураження неоднаковий, доцільно при їхньому призначенні враховувати характер туберкульозного процесу: встановлено вищий ступінь проникнення рифампіцину в казеозні некротичні лімфатичні вузли, дещо менше — у туберкульозні вогнища, стінки каверн і циротичну тканину легень, ізоніазиду — у циротичну тканину легень, туберкульозні вогнища і стінку каверн.

Н.А. Кисліциною та співавт. досліджено також концентрації рифампіцину та ізоніазиду в резектованому матеріалі при оперативному втручанні на легенях, адже однією з важливих умов ефективного лікування хворих на ТБ є висока концентрація ПТП у патологічно змінених тканинах. Дослідження концентрації рифампіцину та ізоніазиду проведено в поодиноких роботах, а матеріалом вивчення була лише сироватка крові [2–4].

Автори досліджували концентрацію рифампіцину та ізоніазиду в крові й патологічних фокусах резектованих легень хворих на ТБ при ізолюваному та комбінованому прийомі. Пацієнти отримували препарати перорально в дозі 10 мг/кг маси тіла за 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 і 5,5 год до резекції легень. Концентрацію визначали за допомогою мікробіологічного методу дифузії. Для вивчення рівня рифампіцину використовували як тест-мікроорганізм золотистий стафілокок, для вивчення концентрації ізоніазиду — лабораторний штам МБТ АКАДЕМІЯ. Вміст препаратів у крові досліджували в макроскопічно незмінній легеневій тканині, гіперплазованих лімфатичних вузлах, стінці каверни, туберкуломах, туберкульозних вогнищах і казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах.

При введенні рифампіцину ізолювано та в комбінації з ізоніазидом встановлено: найвища

концентрація препарату як при ізолюваному, так і при комбінованому введенні визначалася в крові (пік концентрації становив $(6,95 \pm 1,26)$ та $(1,19 \pm 0,19)$ мкг/мл відповідно), нижча — в макроскопічно незмінній легеневій тканині ($(2,22 \pm 0,34)$ і $(0,99 \pm 0,16)$ мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах ($(1,14 \pm 0,33)$ та $(0,72 \pm 0,13)$ мкг/мл), ще нижча — у патологічно змінній тканині стінки каверн ($(1,03 \pm 0,82)$ та $(0,39 \pm 0,08)$ мкг/мл), туберкульозних вогнищах ($(2,43 \pm 1,34)$ та $(0,30 \pm 0,07)$ мкг/мл), туберкуломах ($(0,18 \pm 0,16)$ та $(0,12 \pm 0,04)$ мкг/мл) і казеозних лімфатичних вузлах ($(0,03 \pm 0,03)$ та $(0,03 \pm 0,04)$ мкг/мл) ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Статистично значущі зміни концентрації рифампіцину, уведеного ізолювано та в комбінації з ізоніазидом, спостерігалися впродовж 2,0–4,5 год ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Виявлено зміну концентрації рифампіцину в однакові часові проміжки при ізолюваному та комбінованому застосуванні в усіх досліджуваних матеріалах, окрім казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Рифампін, уведений ізолювано, визначався в більшій концентрації (у 2,5–3,5 разу), ніж після комбінованого застосування з ізоніазидом. Лише через 3 год після введення суміші препаратів виявлялася статистично значущо ($p < 0,01$; $p < 0,05$) більша концентрація рифампіцину (у 2,5 разу) і лише в патологічно змінених тканинах. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5–2 рази) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

При дослідженні вмісту ізоніазиду в крові та резектованих легенях найвищий показник виявлено в крові при введенні ізолювано та в комбінації з рифампіцином (пік концентрації —

($4,1 \pm 0,64$) та ($3,20 \pm 0,59$) мкг/мл відповідно), нижчий — у макроскопічно незмінній легеневої тканині ($(0,58 \pm 0,10)$ і $(0,96 \pm 0,13)$ мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах ($(0,53 \pm 0,13)$ та $(0,42 \pm 0,05)$ мкг/мл), ще нижчий — у патологічно змінній тканині: стінці каверни ($(0,59 \pm 0,12)$ і $(0,21 \pm 0,04)$ мкг/мл), туберкульозних вогнищах ($(0,60 \pm 0,09)$ та $(0,45 \pm 0,07)$ мкг/мл), туберкуломах ($(0,49 \pm 0,12)$ і $(0,29 \pm 0,07)$ мкг/мл), казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах ($(0,21 \pm 0,11)$ та $(0,02 \pm 0,02)$ мкг/мл) ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Статистично значущі зміни концентрації ізоніазиду, введеного ізольовано та в комбінації з рифампіцином, виявлялися впродовж 2,5—5,5 год. Спосіб введення ізоніазиду (ізольовано чи комбіновано) впливав на концентрацію препарату в крові та гіперплазованих прикореневих лімфатичних вузлах і майже не відбивався на його концентрації в патологічно змінній та макроскопічно незмінній легеневої тканині. Вміст ізоніазиду знижувався при комбінованому введенні з рифампіцином. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5—2,0 разу) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

Відомо, що зниження концентрації препаратів призводить до зменшення ефективності лікування хворих на ТБ, оскільки основною причиною є дифузна здатність ПТП. Установлено значне зниження концентрації рифампіцину при комбінованому застосуванні з ізоніазидом, тоді як МІК препарату була однаковою при ізольованому та комбінованому введенні. Тому в клінічній практиці доцільно застосовувати ізоніазид і рифампіцин ізольовано з інтервалом між уведеннями не менш ніж 6 год.

Висновки

Основними чинниками, що спричиняють невдачі лікування хворих на ТБ легень при застосуванні ПТП першого ряду, є:

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — М.М. Кужко; збір та опрацювання матеріалу — Д.О. Бутов, Р.Л. Любевич; аналіз отриманих даних — Л.Д. Тодоріко, М.І. Гуменюк; редагування тексту — Д.О. Бутов.

Список літератури

1. Иванюта ОМ, Отрошенко ПГ и др. Концентрация туберкулостатических препаратов в крови и ткани легкого при различных путях их введения. Проблемы туберкулеза. 1980;8:60-63.
2. Кислицина НА, Котова НИ. Концентрация рифампицина в патологических образованиях резецированных легких. Проблемы туберкулеза. 1975;6:79-81.
3. Кислицина НА. Сравнительная оценка проникновения рифампицина и изониазида в патологические очаги легких больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза. 1985;6:55-57.
4. Кислицина НА, Котова НИ. Концентрация рифампицина

1. Порушення режиму терапії пацієнтами: невиконання рекомендацій щодо прийому препаратів, що знижує ефективність лікування.
2. Відсутність контролю за лікуванням: недостатній нагляд за процесом лікування, що може призвести до ускладнень та розвитку резистентності.
3. Побічні реакції на хіміотерапію: сильні побічні ефекти, що виникають через прийом хіміопрепаратів, можуть знижувати їхню ефективність і призводити до відмови пацієнтів від лікування.
4. Погана переносність лікування: недостатня здатність пацієнта переносити препарати, що може призвести до неефективності терапії.
5. Розвиток резистентності МБТ: поява стійких штамів мікобактерій до препаратів, які використовують для лікування.
6. Супутня патологія, що ускладнює лікування: наявність додаткових захворювань (особливо з боку ШКТ), які можуть перешкоджати ефективному лікуванню ТБ.
7. Нemoжливість досягти необхідної концентрації препаратів у крові та тканинах: порушення всмоктування в ШКТ або швидка інактивація препаратів, що призводить до недостатнього надходження препаратів у зону ураження.

З огляду на чинники невдачі лікування наші рекомендації щодо переведення на парентеральне введення при недостатньому рівні концентрації ПТП у сироватці крові є такі:

- при невдачі лікування хворого після 2 міс хіміотерапії необхідно визначити концентрацію ПТП у крові та за потреби перевести хворого на парентеральне введення;
- за наявності у хворого на вперше діагностований ТБ легень супутньої патології з боку ШКТ перед призначенням лікування слід визначити пікові концентрації ПТП у сироватці крові та показник кишкового проникнення (за допомогою лактулозо-манітолового тесту).

и изониазида в крови и резецированных легких больных туберкулезом при комбинированном приеме препаратов. Проблемы туберкулеза. 1980;8:63-65.

5. Кужко ММ, Гульчук НМ та ін. Доклінічні аспекти рифампіцинів у фтизіатрії. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3:104-107.
6. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ та ін. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування: монографія. Чернівці: Буковинський державний медичний університет; 2015. 280 с.
7. Batbold U, et al. Double-blind, placebo-controlled, 1:1 randomized Phase III clinical trial of Immunoxel honey lozenges as an adjunct immunotherapy in 269 patients with pulmonary

- tuberculosis. Immunotherapy. 2017 Jan;9(1):13-24. doi: 10.2217/imt-2016-0079. Epub 2016 Nov 21.
8. Bourinbaiar AS et al. Phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind trial of tableted, therapeutic TB vaccine (V7) containing heat-killed *M. vaccae* administered daily for one month. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2019 Dec 12;18:100141. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100141.
 9. Butov D, Feshchenko Y, et al. Effectiveness of Intravenous Isoniazid and Ethambutol Administration in Patients with Tuberculosis Meningoencephalitis and HIV Infection. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2020 Jan;83(1):96-103. doi: 10.4046/trd.2019.0021.
 10. Butov D, Feshchenko Y, et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Adv Respir Med. 2018 Aug 15. doi: 10.5603/ARM.a2018.0024.
 11. Kuzhko MM, et al. Clinical Case of Using Intravenous Forms of AntiTuberculosis Drugs to Improve the Treatment Efficiency of Tuberculosis in Patients with Malabsorption Syndrome. J Pulm Respir Med. 2015;5:269. <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/85fcd52-04f3-4490-b59d-fb8af04747ef/content>.
 12. Mitnick CD, McGee B, Peloquin CA. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. Expert Opin Pharmacother. 2009 Feb;10(3):381-401. doi: 10.1517/14656560802694564.
 13. Pedersen OS, et al. Treatment outcomes and risk factors for an unsuccessful outcome among patients with highly drug-resistant tuberculosis in Ukraine. Clin Microbiol Infect. 2024 Mar;30(3):360-367. doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.001.
 14. Savic RM, Ruslami R, Hibma JE, et al. Pediatric tuberculous meningitis: Model-based approach to determining optimal doses of the anti-tuberculosis drugs rifampin and levofloxacin for children. Clin Pharmacol Ther. 2015 Dec;98(6):622-9. doi: 10.1002/cpt.202. Epub 2015 Oct 22.
 15. Sensi P. History of the development of rifampin. Rev Infect Dis. 1983 Jul-Aug;5 Suppl 3:S402-6. doi: 10.1093/clinids/5.supplement_3.s402.
 16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
 17. Zhao G, Chen M, Sun L, Xi N. Analysis of influencing factors on the plasma concentration of first-line anti-tuberculosis drugs-a single-center retrospective cohort study. Ann Transl Med. 2022 Apr;10(8):461. doi: 10.21037/atm-22-1341.

M.M. Kuzhko¹, D.O. Butov², L.D. Todoriko³, M.I. Humeniuk¹, R.L. Liubevych¹

¹SI «National Scientific Center of Pulmonology, Phthisiology named after F.G. Yanovskiy NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Bukovinian National Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Failure of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Important Causes and Possible Ways to Eliminate Them (Review)

Objective — to determine the main causes of treatment failure in patients with pulmonary tuberculosis and to assess the effectiveness of parenteral administration of antituberculosis drugs (ATDs), considering their pharmacokinetics, bioavailability, and penetration into pathologically altered tissues.

Materials and methods. A comprehensive literature review was conducted using PubMed, UkrINTEI, and Ukrainian National Scientific Periodicals, and other global databases. Experimental studies assessed serum concentrations, bacteriostatic activity, and minimum inhibitory concentrations (MICs) of oral rifampicin and intravenous rifamycin SV in 20 TB patients. The effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol was evaluated in 54 patients with TB/HIV co-infection meningoencephalitis. The study also included 73 patients with newly diagnosed pulmonary TB who experienced treatment failure after the intensive phase of therapy, as well as 20 healthy donors. All patients had drug-susceptible forms of tuberculosis.

Results and discussion. Intravenous rifamycin SV achieved 2.5-fold higher peak serum concentrations and a tenfold lower MIC compared to oral rifampicin. Drug concentrations in pathological lesions (cavities, lymph nodes, tuberculomas) varied significantly depending on the drug and route of administration. In the group of patients who received intravenous ATDs, the rates of clinical improvement, sputum conversion, and cavity closure were significantly higher, while the rate of drug resistance was lower ($p < 0.05$).

Conclusions. Parenteral administration of ATDs enables the achievement of therapeutic concentrations in blood and affected tissues, enhances treatment effectiveness, and reduces the risk of drug resistance. A personalised treatment approach with drug concentration monitoring is recommended for patients with gastrointestinal malabsorption or treatment failure after the intensive phase.

Keywords: tuberculosis, MDR-TB, effectiveness of treatment, drug concentration, parenteral treatment.

Контактна інформація / Corresponding author

Кужко Михайло Михайлович, д. мед. н., проф., зав. відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз легень
<https://orcid.org/0000-0001-6730-9238>
 E-mail: kuzhko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 17.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 20.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кужко ММ, Бутів ДО, Тодоріко ЛД, Гумениук МІ, Любевіч РЛ. Невдача лікування хворих на туберкульоз легень. Важливі причини та можливі шляхи їхнього усунення (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:113-120. doi: 10.30978/TB2025-2-113.
- Kuzhko MM, Butov DO, Todoriko LD, Humeniuk MI, Liubevych RL. [Failure of Treatment of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Important Causes and Possible Ways to Eliminate Them (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:113-120. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-113>. 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: vitalpol3@gmail.com) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см та роздільною здатністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **двома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, ідентифікатори ORCID, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної

колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

- 1. Подяка (за потреби).** Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.
- 2. Джерела фінансування.** Вкажіть джерела фінансування дослідження. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати номер гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.
- 3. Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини. Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://tubvil.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.
Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення. Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Неангломовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад, Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англомовного резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом

УКПІТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovyk.ua/translit.php>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — оцінюються головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://tubvil.com.ua/about> в розділі «Про журнал».

Рукописи надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
E-mail: vitalpol3@gmail.com; <http://tubvil.com.ua>

Передплату на періодичне друковане видання «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» можна оформити в редакції.

Контакти: 096-702-11-52. E-mail: vitalpol3@gmail.com.
Рекламні матеріали в журналі не друкуються.

Зразки оформлення літератури

Стаття

Clement A, Delage R, Chollier M, Josse L, Gaudry S, Zahar JR, Baubet T, Degos B. Prospective study on a fast-track training in psychiatry for medical students: the psychiatric hat game. BMC Med Educ. 2020 Oct 19;20(1):373. doi: 10.1186/s12909-020-02304-0. PMID: 33076891; PMCID: PMC7574431.

Стаття з Інтернету

Structure and Dynamics: ejournal of Anthropological and Related Sciences [Internet]. Irvine (CA): University of California. Vol. 1, No. 1, 2005 [cited 2007 Jan 25]. Available from: <http://repositories.cdlib.org/imbs/socdyn/sdeas/>.

Матеріали конференції

Von Auer C, Oldenburg J, Krause M, Miesbach W, Scharrer I; PTP-Study Group. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 35th Hemophilia Symposium; 2004; Hamburg, Germany. Berlin: Springer; 2006. p. 201-4.

Дисертація

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Книжка

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/TB2021-1-5.

Lytvynenko NA, Feschenko YuI, Pogrebna MV, et al. [First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2021;1:5-14. <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-5>. Ukrainian.

Книжка

Дужий ІД. Труднощі діагностики захворювань плеври. Суми: ВВІП «Мрія-1» ТОВ; 2008. 560 с.

Duzhyi ID. Trudnoshchi diahnostryky zakhvoryuvan' plevry. Sumy: Mriya-1 TOV; 2008. 560 p. Ukrainian.