

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Chaban I. V.: <https://orcid.org/0009-0001-1953-3523>^{ABCD}

Marushchak M. I.: <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>^{EF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Marushchak Mariya Ivanivna / Марущак Марія Іванівна

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Ukraine, 46001, Ternopil, 1 Majdan Voli / Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1

Tel.: +380979981202 / Тел.: +380979981202

E-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 25.01.2024 / Стаття надійшла 25.01.2024 року
Accepted 01.05.2024 / Стаття прийнята до друку 01.05.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-294-301

UDC 616.24-002-002.5-006.03-071

Yareshko A. G., Kaidashev I. P., Loban G. A., Kravchenko V. G., Vorodyukhina A. K.

**TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF FOCAL PNEUMONIA, TUBERCULOSIS
AND SARCOIDOSIS (CLINICAL CASE)**

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

a.yareshko@pdmu.edu.ua

Despite the significant advances in modern medicine, the issue of differential diagnosis of diseases of the bronchopulmonary system remains a complex and urgent problem in the practical work of physicians. Of particular importance are the pathological processes that are part of the "pulmonary dissemination syndrome", which, according to the literature, includes more than 200 diseases. Most of them are not common in clinical practice, but this syndrome also includes pulmonary dissemination, which is most common in clinical practice. These include focal pneumonia, disseminated pulmonary tuberculosis, and sarcoidosis, which are united by an X-ray pattern of dissemination for the differential diagnosis of which clinical manifestations are not enough, and more accurate examination methods are required.

This clinical observation is a clear illustration of how difficult it is to manage a patient in the absence of etiological confirmation of the diagnosis. In such circumstances, only adherence to the differential diagnostic algorithm, based on the choice of a working diagnosis based on the frequency of the pathological process among similar diseases, makes it possible to avoid serious consequences. The lack of effect from the treatment of focal pneumonia was a criterion for the erroneousness of the first working diagnosis, which was the basis for the diagnosis of disseminated tuberculosis. The effectiveness of anti-TB therapy was the only confirmation of the correctness of the diagnosis. It was only the repeated early relapse of the disease that gave rise to the suspicion that the patient had sarcoidosis. An in-depth histological examination of biopsies of lymph nodes, bronchial mucosa and lung tissues, combined with molecular genetic testing of the patient, confirmed that the patient had a combination, and possibly an etiological relationship, of these two granulomatoses.

Adherence to the algorithm of differential diagnostic management of the patient made it possible to identify such a complex combination of diseases on time and prescribe a complete treatment.

Key words: pneumonia, tuberculosis, sarcoidosis, differential diagnosis.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the SRW «To study the effectiveness of pathogenetic agents in the treatment of sensitive and resistant pulmonary tuberculosis» (state registration number 0122U202028).

Introduction.

Modern knowledge of medical science has reached such a level that there is every reason to believe that it is sufficient for the accurate diagnosis and treatment of many diseases that a doctor often encounters in their work. However, despite seemingly straightforward

phenomena, clinical practice always carries complex problems of accurate recognition and effective treatment of diseases [1, 2, 3, 4]. Such a difficult example is diseases with manifestations of pulmonary dissemination, which combine such common diseases as focal pneumonia, disseminated tuberculosis, sarcoidosis and many others [5, 6, 7, 8].

Pulmonary dissemination syndrome is an X-ray syndrome that combines more than 200 diseases of different nature and is characterised by the development of focal and reticular-focal shadows in the lungs with a prevalence of more than two lung

segments and requires differential diagnosis based on the results of clinical, laboratory, bacteriological, molecular genetic and histological examination of the patient [9, 10]. 95% of cases of pulmonary dissemination syndrome are primarily caused by focal pneumonia, tuberculosis, sarcoidosis, silicosis and carcinomatosis [11]. Dissemination syndrome is diagnosed during an X-ray examination of patients when focal shadows up to 10 mm in size, monomorphic, polymorphic, of varying intensity with clear or indistinct contours, located along the course of blood vessels or randomly in different parts of the lungs are found in the lungs [12, 13]. The clinical example that we will consider is a convincing illustration of how a differential diagnostic algorithm for managing such patients should be used in the absence of accurate confirmation of the diagnosis.

The aim of the study.

To conduct a retrospective analysis of the clinical case of the complexity of diagnosing the combination of pulmonary tuberculosis and sarcoidosis with the definition of the main differential diagnostic criteria.

Object and research methods.

The study used data from the anamnesis, examination methods (clinical, laboratory, bacteriological, X-ray, molecular genetic, endoscopic, cytological and histological), medical records and outpatient records of a patient with pulmonary tuberculosis combined with sarcoidosis.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration for the Protection of Human Rights and Principles of Biomedicine, the relevant laws of Ukraine, and the Council of Europe Convention on Human Rights. The patient provided written informed consent for the study, collection and processing of the data.

Research results and their discussion.

Patient P, born in 1984, on February 17, 2021, sought medical care from a primary care physician with complaints of feeling unwell, weakness, cough, shortness of breath, and fever. The examination revealed a weakening of vesicular respiration. A digital fluoroscopy dated 1.03.2021 revealed focal shadows of moderate intensity in both lungs. The roots are reactive. The heart is unremarkable. The sinuses are free. Conclusion: bilateral focal pneumonia. Antibiotic therapy for three weeks was not effective, and the patient was referred for consultation to the TB dispensary, where it was found he denies tuberculosis in himself and his family. The general condition of the patient is satisfactory, body temperature – 37.5 °C, skin is dry, mucous membranes are clean, peripheral lymph nodes are not enlarged, blood pressure – 140/100 mm Hg, RR – 26/min, decreased vesicular breathing over the lungs, hard, tympanic tone of percussion sound. Heart sounds are muffled, pulse – 72/min, rhythmic, satisfactory filling. Sputum tests for acid-fastness: smear negative, culture – no growth. Chest CT scan dated 16.03.2021: focal shadows, not draining, of medium intensity, are detected in the upper and middle sections of both lungs (sections 6.8 cm). The roots of the lungs are reactive. The heart is unremarkable. The sinuses are free. Conclusion: more data for a specific process.

Since previous therapy was not effective, the diagnosis was made based on an X-ray examination: Newly diagnosed tuberculosis (16.03.2021) of both lungs (disseminated) destruction-, MBT-, M-, C-, MBT resistance 0, histology 0, cohort 1 (2021). He was hospitalized in the

inpatient department of the regional TB dispensary and received isoniazid 0.3 g, rifampicin 0.6 g, pyrazinamide 2.0 g and ethambutol 1.2 g, a total of 62 doses during the intensive phase of treatment (2 months – March, April, May), after which pyrazinamide and ethambutol were discontinued according to the protocol and treatment with isoniazid and rifampicin continued. He received 208 doses from 17.03. to 8.08.2021. He was discharged with the result «cured». During the next preventive examination on 5.03.2022, a deterioration in health and negative X-ray dynamics were found, which gave grounds to diagnose a relapse of tuberculosis. He was admitted to the inpatient department of the TB clinic. From 6.03.2022 to 14.08.2022, he was treated with isoniazid 0.3 + rifampicin 0.6 + ethambutol 1.2 + streptomycin 1.0 (60 doses) + pyrazinamide 2.0 (90 doses) in the intensive phase. In the maintenance phase, he received isoniazid 0.3 + rifampicin 0.6 + ethambutol 1.2, a total of 150 doses. He was discharged with the result «cured». In June 2023, the patient's condition deteriorated again, with an increase in body temperature, shortness of breath, and cough. With suspicion of sarcoidosis, the patient was referred for a consultation at the State organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology, named after F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine», where he was examined from 25.07 to 16.08.2023, medical history No. 4272. Upon admission, the patient's general condition was moderate, blood pressure – 140/100 mm Hg, RR – 22/min, HR – 62 per 1 min. Complaints of severe weakness, shortness of breath, subfebrile temperature, cough with mucopurulent sputum. There is a box percussion sound over the lungs, and auscultation reveals decreased breathing.

Blood test dated 26.07.2023: WBC – $7.2 \times 10^9/l$, RBC – $5.91 \times 10^{12}/l$, HGB – 166 g/l, LMPH – 25%, MID – 12%, GRAN – 63%, PLT – $260 \times 10^9/l$, ESR – 4 mm/h.

Biochemical examination (29.07. 2023): total bilirubin – 12.8 $\mu\text{mol/l}$, direct – 2.4 $\mu\text{mol/l}$, indirect – 10.4 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 4.8 $\mu\text{mol/l}$, ALT – 25.8 $\mu\text{mol/l}$, AST – 27.7 $\mu\text{mol/l}$, urea – 6.01 $\mu\text{mol/l}$, GGT – 23.5 g, creatinine – 99.7 $\mu\text{mol/l}$ and total protein – 86.9 g/l.

Sputum test dated 26.07.2023: AFB(-) absent on 300 fields of view.

GeneXpert MBT/RIF (8.08.2023) of bronchial lavage water #3824: M. tuberculosis DNA detected.

General sputum analysis (26.07.2023): yellow, mucopurulent, viscous, leukocytes throughout the field of view, eosinophils 20-25 in the field of view, bronchial epithelium in places throughout the field of view, alveolar cells throughout the field of view, fibrin.

Urine test (26.07.2023): light yellow, turbid, 100.0 ml, alkaline reaction, 1012, no protein, leukocytes – 12-15-18 in the field of view, squamous epithelium – one in the field of view, polymorphic – 1-2 in the field of view, ammonium phosphate salts.

Electrocardiogram (26.07.23): sinus rhythm 60 beats/min, electrical axis not deviated, diffuse myocardial metabolic changes, PQ 0.16 s.

FBS video under 10% lidocaine solution and IV sedation (6.08.2023). TBNA of bifurcation lymph nodes under TBUS control was performed. NBBL S₂ S₆ of the right lung and a direct biopsy of the mucosa of the lower lobe bronchus of the left lung (tuberous changes) were performed. The material was sent for histological examination.

6.08.2023 Cytological examination No. 8833 puncture: epithelioid cells were detected against the background of erythrocytes and lymphocytes. Direct biopsy No. 8861: multinucleated cells of the Pirogov-Langhans type and epithelioid cells were detected against the background of cylindrical epithelial cells. Conclusion: granulomatous process.

Chest X-ray (24.07.2023) + chest CT (26.07.2023): bilateral lung enhancement and gross deformation of the lung pattern, separate areas of lung tissue compaction, areas of fibrosis, multiple small-nodular dissemination. No changes in the dynamics since 2021. No destruction cavities or calcifications were detected. The intrathoracic lymph nodes (paratracheal, para-aortic, bifurcation and bronchopulmonary) are slightly enlarged. There is no fluid. The heart and blood vessels are normal.

Conclusion: sarcoidosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes.

Treatment was prescribed: 60 days of isoniazid 0.3, rifampicin 0.45, vitamin B6 2.0 ml, dexamethasone 8 mg, Ringer's solution 200.0 ml, rheosorbilact 200.0 ml, carcyl 1 tablet x 3 p/day, omeprazole 20 mg, medrol 16 mg, verospiron 50 mg, asparcam 1 tablet x day.

Repeated consultation at the institute on 21.10. to 29.10.2023. Dyspnoea, cough with mucous sputum, weakness, fatigue. General condition of moderate severity, blood pressure – 140/100 mm Hg, RR – 24/min, heart rate – 64/min, oxygen saturation – 98%. Auscultation revealed decreased vesicular respiration and percussion sound with a boxy tone.

Blood test on 22.10.2023: WBC – $9.8 \times 10^9/l$, RDC – $5.67 \times 10^{12}/l$, HGB – 168 g/l, LYMPH – 21.9%, MID – 11.1%, GRAN – 67%, PLT – $227 \times 10^9/l$, ESR – 2 mm/h.

Urine analysis on 22.10.2023: straw yellow, specific gravity – 1015, alkaline, squamous epithelium – ones in the field of view, transitional epithelium – ones in the field of view, leukocytes – ones in the field of view, ammonium phosphate salts – a small amount.

General sputum analysis on 22.10.2023: leukocytes 35-60 in the field of view, eosinophils – up to 20 in the field of view, bronchial epithelium – ones in the field of view, alveolocytes – up to 15 in the field of view.

ECG on 22.10.2023: the electrical axis did not deviate, sinus rhythm 60 beats/min, PQ 0.14/s. Subepicardial myocardial hypoxia.

Clinical diagnosis: Sarcoidosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes, stage III, active phase. Extensive residual changes after pulmonary tuberculosis. Pneumofibrosis. Emphysema. RF of II-III degree.

Treatment: omes 20 mg, medrol 16 mg, inhalation with herbs No. 7, with nebutamol 2.0, IV latren 200.0 ml. Recommendations:

1. erespal 80 mg x 3 p/day for 1 month, inhalation with nebutamol 2.0 ml No. 5, vit. E 200 U x 2 p/day for 1 month.

2. Continue taking medrol in a dose of 16 mg for 2 months, omes 20 mg

3. After 2 months, reduce the dose of medrol to 12 mg, take for 1 month

4. Consultation at the institute in 3 months.

As the above clinical example shows, in the absence of etiological or histological confirmation of the cause of the disease, patient management deliberately allows for the possibility of an erroneous working diagnosis. In our case, the patient's management corresponds to the algorithm of differential diagnosis by the frequency of diseases, when at the first stage of medical care, an

X-ray diagnosis of focal pneumonia was made, which, according to the clinical features of the course, allowed for such a possibility. The lack of effect of non-specific therapy was a criterion for removing the diagnosis of pneumonia and conducting a more in-depth examination in a tuberculosis clinic, where, based on the ineffectiveness of non-specific treatment and clinical and radiological examination data, a diagnosis of tuberculosis was made, which was etiologically confirmed only at State organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology, named after F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine» by molecular genetic method (GeneXpert MBT/RIF №3824 of 8.08.2023), DNA of mycobacterium tuberculosis was detected in the bronchial lavage water. The anti-tuberculosis therapy had a short-term effect. A year later, he had an exacerbation of the disease, which was classified as an early relapse of tuberculosis, and again underwent a more intensive course of treatment. A new exacerbation seven months later was a reason to suspect sarcoidosis, confirmed by a histological examination of the patient at the State organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology, named after F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine». But the mycobacterial DNA detected by the molecular genetic method left doubts, and only two years after the positive effect of the sarcoidosis treatment was obtained, the final clinical diagnosis was made: Sarcoidosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes, stage III, active phase. Extensive residual changes after pulmonary tuberculosis. Pneumofibrosis. Emphysema. RF II-III degree. A pulmonologist carried out further monitoring of the patient's condition.

Focal pneumonia (bronchopneumonia) is a clinical form of pneumonia characterised by nonspecific inflammation of the broncho-lobular structures of the lungs. In the structure of pneumonia, focal forms account for 2/3 of the disease. Since small structures of the lungs are affected, the clinical course is often gradual with fever, cough with a small amount of mucous sputum, and general weakness. Focal pneumonia is diagnosed based on anamnesis (usually a provoking factor), X-ray examination, complete blood count and sputum. The primary effective treatment is broad-spectrum antibiotics in combination with symptomatic agents. The ineffectiveness of a 3-week treatment course is the basis for changing the working diagnosis.

The second most frequent disease with a similar x-ray pattern is disseminated pulmonary tuberculosis, a clinical form of primary or secondary tuberculosis characterised by haematogenous or lymphogenous spread of mycobacteria with the formation of focal lesions in the lungs in more than two segments. The nature of the radiological pattern in the patient's lungs and the clinical course of the disease is more similar to subacute disseminated tuberculosis. It is characterised by large-focal shadows, medium intensity with a tendency to merge and rapid formation of small stamped cavities, resulting in subacute onset of the disease, temperature of 380C, cough with sputum, haemoptysis, and bleeding. In our patient, the radiological and clinical picture is entirely different and more closely resembles that of sarcoidosis, a granulomatous disease of unknown aetiology, which is clinically manifested by shortness of breath, cough, chest pain, fever and manifests itself first with the involvement of intrathoracic lymph nodes (phase I), then the involvement spreads to broncho-pulmonary

lymph nodes and lung tissues in the form of focal dissemination (phase II) and later with the development of conglomerate pneumofibrosis (phase III). The morphological changes of sarcoidosis begin with alveolitis, the trigger for which can be explained by the action of cytokines produced by tissue (alveolar) macrophages in response to an unknown agent. This is the beginning of allergic inflammation, based on an imbalance of Th_1/Th_2 with a predominant Th_2 response, with Th_1 predominating in sarcoidosis. Alveolitis, with thickening of the inter-alveolar interstitium, goes into the second phase of accumulation of macrophages, lymphocytes, and release of monocytes into the tissues, which transform into epithelioid cells and form nonspecific granulomas, in which giant multinucleated Pirogov-Langhans cells with asteroid bodies appear, sometimes with caseous necrosis. In sarcoidosis granulomas, sinusoidal and capillary vessels are found, which is not valid in tuberculosis granulomas. In the third phase of the disease, sarcoid granulomas resolve or transform into hyaline fibrosis, elastic fibres and blood vessels disappear, and coarse-fibrous collagen fibrosis grows with the formation of small nodules. Almost half of the patients develop coarse conglomerate or severe fibrosis, and slightly more than half may have mild or no fibrosis. Sarcoidosis develops as a systemic disease with interstitial involvement. Granulomatous changes are found in all organs and tissues of the body.

Thus, in our patient, according to all clinical, morphological, laboratory and radiological examinations and treatment results, we can assume that the diagnosis of sarcoidosis was confirmed. However, detecting tuberculosis DNA in the bronchial lavage water by molecular genetic methods confirmed that the patient's diagnosis of tuberculosis was also valid. It suggests that in our clinical case, there was a rare combination of tuberculosis and sarcoidosis, which was also convincingly confirmed by histological examination of biopsies of lymph nodes, bronchial mucosa and lung tissue. It was this complex combination of diseases that caused the clinical complexity of the course and the insufficient effectiveness of anti-TB therapy with the development of early relapse after successful treatment.

Conclusions.

The combination of various lung diseases causes the complexity of their differential diagnosis, insufficient effectiveness of the prescribed treatment and often the development of early relapse. Adherence to the algorithm of differential diagnostic management of the patient makes it possible to identify such a complex combination of diseases on time and formulate a complete treatment.

Prospects for further research.

It is to develop a differential diagnostic algorithm for managing patients with combined lung pathology.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-294-301

УДК 616.24-002-002.5-006.03-071

Ярешко А. Г., Кайдашев І. П., Лобань Г. А., Кравченко В. Г., Воробушка А. К.

ДО ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВОГНИЩЕВОЇ ПНЕВМОНІЇ, ТУБЕРКУЛЬОЗУ І САРКОЇДОЗУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

a.yareshko@pdmu.edu.ua

Питання диференціальної діагностики захворювань бронхо-легеневої системи, незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, залишаються в практичній роботі лікарів складною актуальною проблемою. Особливо важливе значення мають патологічні процеси, що входять до «синдрому легеневої дисемінації», який, за даними літератури, включає понад 200 захворювань. Більшість із них в клінічній практиці зустрічаються не часто, але до цього синдрому відносять і такі легеневі дисемінації, які зустрічаються в клінічній практиці найбільш часто. До них належать вогнищева пневмонія, дисемінований туберкульоз легень, саркоїдоз, які об'єднані х-променевою картиною дисемінації, для диференціальної діагностики яких недостатньо клінічних проявів, а необхідне застосування більш точних методів обстеження.

Наведене клінічне спостереження є наглядною ілюстрацією того, як складно вести хворого при відсутності етіологічного підтвердження діагнозу. За таких умов тільки дотримання диференціально-діагностичного алгоритму, в основі якого лежить вибір робочого діагнозу за частотою патологічного процесу серед схожих захворювань, дає можливість уникнути тяжких наслідків. Відсутність ефекту від проведеного лікування вогнищевої пневмонії було критерієм помилковості першого робочого діагнозу, що стало підставою виставити діагноз дисемінованого туберкульозу. Ефективність протитуберкульозної терапії була єдиним підтвердженням правильності вибраного діагнозу. І тільки повторний ранній рецидив хвороби став підставою запідозрити, що у пацієнта саркоїдоз. Поглибленим гістологічним дослідженням біоптатів лімфатичних вузлів, слизової оболонки бронха і легеневої тканини в поєднанні з молекулярно-генетичним обстеження хворого було підтверджено, що у пацієнта має місце поєднання, а можливо і етіологічна спорідненість цих двох гранулематозів.

Дотримання алгоритму диференціально-діагностичного ведення пацієнта дало можливість своєчасно визначити таке складне поєднання захворювань і призначити повноцінне лікування.

Ключові слова: пневмонія, туберкульоз, саркоїдоз, диференціальна діагностика.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Вивчити ефективність патогенетичних засобів у лікуванні чутливого і резистентного туберкульозу легень» (державний реєстраційний номер 0122U202028).

Вступ.

Сучасні знання медичної науки досягли такого рівня, що є всі підстави вважати їх достатніми для безпомилкової діагностики і лікування багатьох захворювань, з якими часто зустрічається в своїй роботі лікар. Але, не зважаючи на здавалось би зрозумілі

явища, клінічна практика завжди несе в собі складні проблеми точного розпізнавання і ефективного лікування захворювань [1, 2, 3, 4]. Таким не простим прикладом можуть бути захворювання з проявами легеневого дисемінацій, в яких поєднані такі поширені захворювання, як вогнищева пневмонія, дисемінований туберкульоз, саркоїдоз і багато інших [5, 6, 7, 8].

Синдром легеневого дисемінацій – це х-променевий синдром, який об'єднує понад 200 захворювань різної природи і характеризується розвитком в легенях вогнищевих та сітчасто-вогнищевих тіней з поширеністю більше, ніж у двох сегментах легень і потребують диференціальної діагностики на основі результатів клінічного, лабораторного, бактеріологічного, молекулярно-генетичного та гістологічного обстеження хворого [9, 10]. 95% випадків синдрому легеневого дисемінацій складають в першу чергу вогнищеві пневмонії, туберкульоз, саркоїдоз, силікоз і карциноматоз [11]. Синдром дисемінації діагностують при х-променевому обстеженні пацієнтів, коли знаходять в легенях вогнищеві тіні розмірами до 10 мм, мономорфні, поліморфні, різної інтенсивності з чіткими або не чіткими контурами, розташовані по ходу судин або хаотично в різних ділянках легень [12, 13]. Клінічний приклад, який ми розглянемо є переконливою ілюстрацією того, як при відсутності точного підтвердження діагнозу, потрібно застосовувати диференціально-діагностичний алгоритм ведення таких хворих.

Мета дослідження.

Провести ретроспективний аналіз клінічного випадку складності діагностики поєднання туберкульозу легень і саркоїдозу з визначенням основних диференціально-діагностичних критеріїв.

Об'єкт і методи дослідження.

В дослідженні були використані дані анамнезу, методів обстеження (клінічного, лабораторного, бактеріологічного, х-променевого, молекулярно-генетичного, ендоскопічного, цитологічного та гістологічного), історій хвороби та амбулаторної картки пацієнта з туберкульозом легень, поєднаним з саркоїдозом.

Дослідження проводили відповідно Гельсінської декларації охорони прав людини та принципів біомедицини, відповідних законів України, конвенції Ради Європи про права людини. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на проведення дослідження, збір та обробку отриманих даних.

Результати дослідження та їх обговорення.

Пацієнт П, 1984 року народження, 17 лютого 2021 року звернувся за медичною допомогою до лікаря первинної ланки із скаргами на погане самопочуття, слабкість, кашель, задишку, підвищення температури тіла. При обстеженні встановлено ослаблення везикулярного дихання. На цифровій флюорограмі від 1.03.2021 р. виявлено в обох легенях вогнищеві тіні середньої інтенсивності. Корені реактивні. Серце без особливостей. Синуси вільні. Висновок: двостороння вогнищева пневмонія. Антибактеріальна терапія протягом 3-х тижнів була не ефективною і пацієнт направлений на консультацію в протитуберкульозний диспансер, де встановлено: туберкульоз у себе і в сім'ї заперечує, загальний стан пацієнта задовільний, температура тіла – 37,5°C, шкірні покриви сухі, слизові оболонки чисті, периферичні лімфатичні вузли не збільшені, АТ-140/100 мм рт. ст., ЧД – 26/хв, над легеньми ослаблене везикулярне дихання,

жорстке, тимпанічний відтінок перкуторного звуку. Тони серця приглушені, пульс – 72/хв, ритмічний, задовільного наповнення. Аналізи мокроти на КСП: мазок негативний, культуральне дослідження – росту немає. КТ органів грудної клітки (ОГК) від 16.03.2021 р: в верхніх і середніх відділах обох легень (зрізи 6, 8 см) визначаються вогнищеві тіні, не зливні, середньої інтенсивності. Корені легень реактивні. Серце без особливостей. Синуси вільні. Висновок: більше даних за специфічний процес.

Оскільки попередня терапія була не ефективною, за даними х-променевого обстеження був поставлений діагноз: Вперше діагностований туберкульоз (16.03.2021) обох легень (дисемінований) деструкція-, МБТ-, М-, К-, резистентність МБТ 0, гістологія 0, когорта 1 (2021). Був госпіталізований в стаціонарне відділення обласного протитуберкульозного диспансеру, отримав ізоніазид 0,3 г, рифампіцин 0,6 г, піразинамід 2,0 г і етамбутол 1,2 г, сумарна кількість 62 дози в інтенсивну фазу лікування (2 місяці – березень, квітень, травень), після чого піразинамід і етамбутол були відмінені відповідно до протоколу і продовжено лікування ізоніазидом і рифампіцином. Отримав 208 доз з 17.03. по 8.08.2021 р. Був виписаний з результатом «вилікуваний». Під час чергового профілактичного обстеження 5.03.2022 р. було встановлено погіршення самопочуття і негативну х-променеву динаміку, що дало підстави діагностувати рецидив туберкульозу. Був госпіталізований в стаціонарне відділення тубдиспансеру. З 6.03. по 14.08.2022 р. проведено лікування: ізоніазид 0,3+рифампіцин 0,6+етамбутол 1,2+стрептоміцин 1,0 (60 доз)+ піразинамід 2,0 (90 доз) в інтенсивну фазу. В підтримуючу фазу – ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6+етамбутол 1,2, сумарно отримав 150 доз. Виписаний з результатом «вилікуваний». У червні 2023 року стан пацієнта знову погіршився, підвищилась температура тіла, посилились задишка, кашель. З підозрою на саркоїдоз пацієнт був направлений на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», де проходив обстеження з 25.07 по 16.08.2023 р., історія хвороби № 4272. При госпіталізації загальний стан пацієнта середньої тяжкості, АТ – 140/100 мм рт. ст., ЧД – 22/хв. ЧСС – 62 за 1 хв. Скарги на виражену слабкість, задишку, субфебрильну температуру, кашель з виділенням слизово-гнійної мокроти. Над легеньми коробковий перкуторний звук, при аускультатії вислуховується ослаблення дихання.

Аналіз крові від 26.07.2023: WBC – $7,2 \times 10^9$ /л, RBC – $5,91 \times 10^{12}$ /л, HGB – 166 г/л, LMPH – 25%, MID – 12%, GRAN – 63%, PLT – 260×10^9 /л, ШОЕ – 4 мм/год.

Біохімічне дослідження (29.07.2023): білірубін загальний – 12,8 мкмоль/л, прямий – 2,4 мкмоль/л, непрямої – 10,4 мкмоль/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, АЛТ – 25,8 ммоль/л, АСТ – 27,7 ммоль/л, сечовина – 6,01 ммоль/л, ГГТП – 23,5 г, креатинін – 99,7 ммоль/л і загальний білок – 86,9 г/л.

Аналіз мокроти від 26.07.2023: КСП(-) відсутні на 300 полях зору.

GeneXpert MBT/RIF (8.08.2023) промивних вод бронхів №3824: ДНК M.tuberculosis виявлена.

Загальний аналіз мокроти (26.07.2023): жовта, слизово-гнійна, в'язка, лейкоцити на все поле зору, еозинофіли 20-25 в п/з, епітелій бронхів місцями на все п/з, альвеолярні клітини на все п/з, фібрин.

Аналіз сечі (26.07.2023): с/ж, мутна, 100,0 мл, реакція лужна, 1012, білок відсутній, лейкоцити – 12-15-18 в п/з, плоский епітелій од в п/з, поліморфний – 1-2 в п/з, солі амонію фосфатів.

Електрокардіограма (26.07.23): синусовий ритм 60 уд/хв, електрична вісь не відхилена, дифузні метаболічні зміни міокарда, PQ 0,16 сек

ФБС-відео під 10% розчином лідокаїну та в/в септацією (6.08.2023). Проведено TBNA біфуркаційних лімфвузлів під TBUS контролем. Виконана NBBL S₂ S₆ правої легені та пряму біопсію слизової н/дольового бронху лівої легені (бугоркові зміни). Матеріал направлено на гістологічне дослідження.

6.08.2023 р. Цитологічне дослідження № 8833 пункція л/в: на фоні еритроцитів та лімфоцитів виявлені епітеліоїдні клітини. Пряма біопсія № 8861: на фоні клітин циліндричного епітелію виявлені багатоядерні клітини типу Пирогова-Лангханса, епітеліоїдні клітини. Висновок: гранулематозний процес.

Рентгенографія ОГК (24.07.2023) + КТ ОГК (26.07.2023): білатерально в легенях на всьому протязі підсилення та груба деформація легеневого малюнка, окремі ділянки ущільнення легеневої тканини, зони фіброзу, множинна дрібно-вузликоса дисемінація. В динаміці з 2021 року – без змін. Порожнини деструкції та кальцинати не виявлені. Дещо збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли (паратрахеальні, парааортальні, біфуркаційні і бронхопультмональні). Рідина відсутня. Серце, судини в нормі.

Висновок: саркоїдоз легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Призначено лікування: 60 днів ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,45, в/м віт.В6 2,0 мл, дексаметазон 8 мг, р-н Рінгера 200,0 мл, реосорбілакт 200,0 мл, карсіл 1 таб х 3 р/добу, омепразол 20 мг, медрол 16 мг, верошпірон 50 мг, аспаркам 1 таб. х день.

Повторна консультація в інституті 21.10. по 29.10.2023 р. Турбує задишка, кашель з виділенням слизової мокроті, слабкість, відчуття втоми. Загальний стан середньої тяжкості, АТ – 140/100 мм рт. ст., ЧД – 24/хв, ЧСС – 64/хв, сатурація кисню 98%. При аускультатії – ослаблення везикулярного дихання, перкуторний звук з коробковим відтінком.

Аналіз крові 22.10.2023: WBC – 9,8x10⁹/л, RDC – 5,67x10¹²/л, HGB – 168 г/л, LYMPH – 21,9%, MID – 11,1%, GRAN – 67%, PLT – 227 x10⁹/л, ШОЕ – 2 мм/год.

Аналіз сечі 22.10.2023: солом'яно – жовта, питома вага – 1015, лужна, плоский епітелій – одиниці в п/з, перехідний – одиниці в п/з, лейкоцити – одиниці в п/з., солі амонію фосфатів – незначна кількість.

Загальний аналіз мокроті 22.10.2023: лейкоцити 35-60 в п/з, еозинофіли – до 20 в п/з, епітелій бронхів – одиниці в п/з, альвеолоцити – до 15 в п/з.

ЕКГ 22.10.2023: електрична вісь не відхилена, синусовий ритм 60 уд/хв, PQ 0,14/сек. Субепікардіальна гіпоксія міокарду.

Клінічний діагноз: Саркоїдоз легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів III ст., активна фаза. Великі залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень. Пневмофіброз. Емфізема. ДН II-III ст.

Лікування: омез 20 мг, медрол 16 мг, інгаляції з травами № 7, з небутамолом 2,0, в/в латрен 200,0 мл. Рекомендації:

1. ереспал 80 мг х 3 р/добу 1 міс., інгаляції небутамолом 2,0 мл №5, віт. Е 200 Од х 2 р/добу 1 міс.

2. Продовжити прийом медролу в дозі 16 мг 2 місяці, омез 20 мг

3. Через 2 міс знизити дозу медролу до 12 мг, приймати 1 місяць

4. Консультація в інституті через 3 міс.

Як показує наведений клінічний приклад при відсутності етіологічного або гістологічного підтвердження причини захворювання ведення пацієнта завідомо допускає можливість помилкового робочого діагнозу. В нашому випадку ведення пацієнта відповідає алгоритму диференціальної діагностики за частотою захворювань, коли на першому етапі медичної допомоги був виставлений х-променевий діагноз вогнищева пневмонія, який і за клінічними особливостями перебігу допускав таку можливість. Відсутність ефекту від неспецифічної терапії була критерієм для зняття діагнозу пневмонії і проведення більш поглибленого обстеження в тубдиспансері, де на підставі неефективності неспецифічної терапії і даних клініко-рентгенологічного обстеження був виставлений діагноз туберкульозу, який отримав етіологічне підтвердження тільки в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» молекулярно-генетичним методом (GeneXpert MBT/RIF №3824 від 8.08.2023) в промивних водах бронхів була виявлено ДНК мікобактерій туберкульозу. Проведена протитуберкульозна терапія дала короткостроковий ефект. Через рік відбулося загострення захворювання, що було кваліфіковано як ранній рецидив туберкульозу і знову проведено більш інтенсивний курс лікування. Нове загострення через 7 місяців було підставою запідозрити саркоїдоз, що було підтверджено гістологічним обстеженням хворого в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Але виявлена молекулярно-генетичним методом ДНК мікобактерій залишалася сумнівної і тільки через два роки після отримання позитивного ефекту проведеного лікування саркоїдозу, був виставлений кінцевий клінічний діагноз: Саркоїдоз легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів III ст., активна фаза. Великі залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень. Пневмофіброз. Емфізема. ДН II-III ст. Подальший моніторинг стану пацієнта здійснював пульмонолог.

Вогнищева пневмонія (бронхопневмонія) – це клінічна форма пневмонії, для якої характерне неспецифічне запалення бронхо-лобулярних структур легень. В структурі пневмонії вогнищеві форми складають 2/3 захворювань. Оскільки вражаються дрібні структури легень, то і клінічний перебіг частіше має поступовий характер з підвищенням температури, кашлем з невеличкою кількістю слизової мокроті, загальною слабкістю. Діагностують вогнищеву пневмонію на основі даних анамнезу (часто провокуючий фактор), результатів х-променевого обстеження, загального аналізу крові і мокроті. Основне ефективне лікування: антибіотики широкого спектру дії в поєднанні з симптоматичними засобами. Неефективність 3-тижневого курсу лікування є підставою для зміни робочого діагнозу.

Другим за частотою захворюванням з аналогічною х-променевою картиною є дисемінований туберкульоз легень – клінічна форма первинного або вторинного туберкульозу, яка характеризується гематогенним або лімфогенним поширенням мікобактерій з формуванням в легенях вогнищевих уражень

більше, ніж в двох сегментах. За характером променевої картини в легенях пацієнта і клінічного перебігу захворювання більше нагадує підгострий дисемінований туберкульоз. Для нього характерні великовогнищеві тіні, середньої інтенсивності з тенденцією до злиття і швидке формування дрібних штампованих каверн, внаслідок чого захворювання починається підгостро, температура 38°C, кашель з мокротою, кровохаркання, кровотеча. У нашого пацієнта промєнева і клінічна картини зовсім інші і більше нагадують картину саркоїдозу – гранулематозне захворювання не встановленої етіології, яке клінічно проявляється задишкою, кашлем, болями в грудях, підвищенням температури і проявляється спочатку враженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (I фаза), потім враження поширюється на бронхо-пульмональні лімфатичні вузли і легеневі тканини у вигляді вогнищевої дисемінації (II фаза) і пізніше розвитком конгломератного пневмофіброзу (III фаза). Морфологічні зміни саркоїдозу починаються з альвеоліту, пусковою ланкою розвитку якого можна пояснити дією цитокінів, які продукують тканинні (альвеолярні) макрофаги у відповідь на дію невідомого агенту. Так починається алергічне запалення, в основі якого лежить порушення балансу Th_1/Th_2 з переважною відповіддю Th_2 , при саркоїдозі переважають Th_1 . Альвеоліт з потовщенням міжальвелярного інтерстицію переходить в другу фазу накопичення макрофагів, лімфоцитів, виходом в тканини моноцитів, які трансформуються в епітеліоїдні клітини і формують неспецифічні гранульоми, в яких потім з'являються гігантські багатоядерні клітини Пирогова-Лангханса з астероїдними тільцями, іноді в них є казеозний некроз. В саркоїдозних гранульомах знаходять судини синусоїдного і капілярного типу, чого не буває в туберкульозних гранульомах. В третій фазі хвороби саркоїдозні гранульоми розсмоктуються або трансформуються в гіаліновий фіброз, зникають еластичні волокна, су-

дини і розростається грубоволокнистий колагеновий фіброз з утворенням дрібних вузликів. Майже у половини хворих розвивається грубий конгломератний або виражений фіброз і трохи більше, ніж у половини фіброз може бути слабо виражений або відсутній. Саркоїдоз розвивається як системне захворювання з ураженням інтерстицію. Гранулематозні зміни знаходяться в усіх органах і тканинах організму.

Отже, у нашого пацієнта за всіма результатами клінічного, морфологічного, лабораторного і променевого обстеження і за результатами лікування можна вважати, що діагноз саркоїдозу був підтверджений. Але виявлення молекулярно-генетичним методом ДНК мікобактерій туберкульозу в промивних водах бронхів було підтвердженням того, що у пацієнта правомірним був і діагноз туберкульозу. Це дає підстави вважати, що в нашому клінічному випадку спостерігалось рідке поєднання туберкульозу і саркоїдозу, який також переконливо підтверджений гістологічним дослідженням біопатів лімфатичних вузлів, слизової оболонки бронха і легеневих тканин. Саме таке складне поєднання хвороб і було причиною клінічної складності перебігу і недостатньої ефективності протитуберкульозної терапії з розвитком раннього рецидиву після успішного лікування.

Висновки.

Поєднання різних захворювань легень є причиною складності їх диференціальної діагностики, недостатньої ефективності призначеного лікування і часто розвитку раннього рецидиву. Дотримання алгоритму диференціально-діагностичного ведення пацієнта дає можливість своєчасно визначити таке складне поєднання захворювань і сформувати повноцінне лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Полягають у розробці диференціально-діагностичного алгоритму ведення пацієнтів з поєднаною патологією легень.

References / Література

1. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Zuberbier T, Kaidashev I, Jutel M. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clinical and Translational Allergy*. 2021;11(4):e12014. DOI: [10.1002/ct2.12014](https://doi.org/10.1002/ct2.12014).
2. Koval T, Syzova L, Prymenko N, Sydorenko A, Kulish M, Ilchenko V, et al. The role of TLR-4 gene in the functioning of the natural human immune system and the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (literature review). *Medicni Perspektivi*. 2022;27(4):43-50. DOI: [10.26641/2307-0404.2022.4.271169](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271169).
3. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, 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;13:2569-2575. DOI: [10.2147/COPD.S164833](https://doi.org/10.2147/COPD.S164833).
4. Yareshko A, Kulish M. Glucocorticoids as immunostimulators in pathogenetic therapy of tuberculosis. *World of medicine and biology*. 2020;73(3):144-8. DOI: [10.26724/2079-8334-2020-3-73-144-148](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-144-148).
5. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, Belyaeva A, Maryniak D. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon*. 2021;7(8):e07863. DOI: [10.1016/j.heliyon.2021.e07863](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07863).
6. Nader F, Mai K, Gangaiah K, Sinan Y. A Case of Coexistent Sarcoidosis and Tuberculosis: A Diagnostic Dilemma. *Cureus*. 2023;15(4):e37667. DOI: [10.7759/cureus.37667](https://doi.org/10.7759/cureus.37667).
7. Vadala R, Bhat MNM, Rabindrarajan E, Ramakrishnan N. Concomitant presentation of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis with ARDS: A diagnostic dilemma and therapeutic challenge. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66(2):314-317. DOI: [10.1016/j.ijtb.2017.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.12.016).
8. Yareshko A, Kulish M. Homeostatic role of glucocorticoids in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(9.1):2108-11. DOI: [10.36740/WLek202209111](https://doi.org/10.36740/WLek202209111).
9. Yareshko AH, Kulish MV, Vorodiukhina AK. Ftyziatriia. Poltava: Astraia; 2021. 186 s. [in Ukrainian].
10. Chong SG, Scallan C, Cox PG. Sarcoidosis and Tuberculosis: A Case Report and Literature Review. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*. 2021;6(2):64-67. DOI: [10.14218/JERP.2020.00040](https://doi.org/10.14218/JERP.2020.00040).
11. Pedrosa A, Ferreira I, Chikura T. Tuberculosis and Sarcoidosis Overlap: A Clinical Challenge From Diagnosis to Treatment. *Cureus*. 2020;12(11):e11662. DOI: [10.7759/cureus.11662](https://doi.org/10.7759/cureus.11662).
12. Zhdan VM, Yareshko AH, Kulish MV, Vorodiukhina AK. Tuberkuloz u praktytsi simeinoho likaria. Poltava: Astraia; 2018. 152 s. [in Ukrainian].
13. Petrenko VI, redaktor. Ftyziatriia. Kyiv: VSV Medytsyna; 2015. 472 s. [in Ukrainian].

ДО ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВОГНИЩЕВОЇ ПНЕВМОНІЇ, ТУБЕРКУЛЬОЗУ І САРКОЇДОЗУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Ярешко А. Г., Кайдашев І. П., Лобань Г. А., Кравченко В. Г., Вородюхіна А. К.

Резюме. Сучасні знання медичної науки досягли такого рівня, що є всі підстави вважати їх достатніми для безпомилкової діагностики і лікування багатьох захворювань, з якими часто зустрічається в своїй роботі лікар.

Але, не зважаючи на здавалось би зрозумілі явища, клінічна практика завжди несе в собі складні проблеми точного розпізнавання і ефективного лікування захворювань. Таким не простим прикладом можуть бути захворювання з проявами легеневих дисемінацій.

Синдром легеневих дисемінацій – це х-променевий синдром, який об'єднує понад 200 захворювань різної природи, 95% випадків серед них складають в першу чергу вогнищеві пневмонії, туберкульоз, саркоїдоз, силікоз і карциноматоз.

У наведеному в статті клінічному прикладі за всіма результатами клінічного, морфологічного, лабораторного і променевого обстеження і за результатами лікування можна було вважати, що діагноз саркоїдозу у пацієнта був підтверджений. Але виявлення молекулярно-генетичним методом ДНК мікобактерій туберкульозу в промивних водах бронхів було підтвердженням того, що у пацієнта правомірним був і діагноз туберкульозу. Це дало підстави вважати, що в описаному клінічному випадку спостерігалось рідке поєднання туберкульозу і саркоїдозу, який також був переконливо підтверджений гістологічним дослідженням біоптатів лімфатичних вузлів, слизової оболонки бронха і легеневої тканини.

Саме таке складне поєднання хвороб і було причиною клінічної складності перебігу і недостатньої ефективності протитуберкульозної терапії з розвитком раннього рецидиву після успішного лікування.

Поєднання різних захворювань легень є причиною складності їх диференціальної діагностики, недостатньої ефективності призначеного лікування і часто розвитку раннього рецидиву. Дотримання алгоритму диференціально-діагностичного ведення пацієнта дає можливість своєчасно визначити таке складне поєднання захворювань і сформувати повноцінне лікування.

Ключові слова: пневмонія, туберкульоз, саркоїдоз, диференціальна діагностика

TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF FOCAL PNEUMONIA, TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS (CLINICAL CASE)

Yareshko A. G., Kaidashev I. P., Loban G. A., Kravchenko V. G., Vorodyukhina A. K.

Abstract. Modern knowledge of medical science has reached such a level that there is every reason to consider it sufficient for error-free diagnosis and treatment of many diseases that a doctor often encounters in his work. But, regardless of seemingly understandable phenomena, clinical practice always involves complex problems of accurate recognition and effective treatment of diseases. Such a difficult example can be diseases with manifestations of pulmonary dissemination.

Pulmonary dissemination syndrome is an x-ray syndrome that unites more than 200 diseases of various nature, 95% of cases among them are primarily focal pneumonia, tuberculosis, sarcoidosis, silicosis and carcinomatosis.

In the clinical example given in the article, based on all the results of clinical, morphological, laboratory and radiological examination and the results of treatment, it could be assumed that the patient's diagnosis of sarcoidosis was confirmed. However, the detection by molecular genetic method of the DNA of mycobacterium tuberculosis in the lavage waters of the bronchi was a confirmation that the patient had a legitimate diagnosis of tuberculosis. This gave reason to believe that in the described clinical case a rare combination of tuberculosis and sarcoidosis was observed, which was also convincingly confirmed by histological examination of biopsies of lymph nodes, bronchial mucosa and lung tissues.

This complex combination of diseases was the reason for the clinical complexity of the course and insufficient effectiveness of anti-tuberculosis therapy with the development of early relapse after successful treatment.

The combination of various lung diseases is the reason for the complexity of their differential diagnosis, insufficient effectiveness of the prescribed treatment and often the development of early relapse. Adherence to the algorithm of differential diagnostic management of the patient makes it possible to timely determine such a complex combination of diseases and to form a full-fledged treatment.

Key words: pneumonia, tuberculosis, sarcoidosis, differential diagnosis.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Yareshko A. G.: <https://orcid.org/0000-0002-5790-3329>^{ABCDEF}

Kaidashev I. P.: <https://orcid.org/0000-0002-4708-0859>^{ABDE}

Loban G. A.: <https://orcid.org/0000-0003-0055-7696>^{DE}

Kravchenko V. G.: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>^{DE}

Vorodyukhina A. K.: <https://orcid.org/0000-0003-3947-5153>^{DE}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Yareshko Anatolii Gryhorovych / Ярешко Анатолій Григорович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380505007236 / Тел.: +380505007236

E-mail: a.yareshko@pdmu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 12.12.2023 / Стаття надійшла 12.12.2023 року

Accepted 25.04.2024 / Стаття прийнята до друку 25.04.2024 року