

I. В. Ліскіна ПОНЯТТЯ ПРО ПІСЛЯТУБЕРКУЛЬОЗНУ ЛЕГЕНЕВУ ХВОРОБУ В КОНТЕКСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЛЕГЕНЬ

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

ПОНЯТТЯ ПРО ПІСЛЯТУБЕРКУЛЬОЗНУ ЛЕГЕНЕВУ ХВОРОБУ В КОНТЕКСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЛЕГЕНЬ

I. V. Liskina

Резюме

Туберкульоз (ТБ) залишається одним із найбільш загрозливих інфекційних захворювань в усьому світі, зі значним впливом на громадську охорону здоров'я та соціально-економічний розвиток. Незважаючи на значний прогрес зусиль в контролі за ТБ у більшості країн світу, хвороба залишається серйозною проблемою, особливо в умовах обмежених ресурсів. Однак туберкульоз виліковний та його можна запобігти. Хоча його ефективне лікування зазвичай приводить до абацилювання та зникнення клінічних симптомів хвороби, але досить часто після завершення лікування залишаються ознаки резидуального ушкодження легень. Такі наслідки наразі мають назву післятуберкульозної хвороби легень (ПТХЛ) та охоплюють значний спектр патологічних змін тканини легень, серед яких найбільш відомими є фіброз, бронхоектази та кавітація (залишкові порожнини). ПТХЛ може проявитися через місяці та роки після завершення лікування ТБ і, таким чином, зазначена патологія становить серйозну клінічну проблему внаслідок варіабельності часу розвитку проявів, значної різноманітності та неспецифічності симптомів та часто — прихованого поточкового розвитку.

У статті представлено сучасне визначення післятуберкульозної хвороби легень, наведені дані щодо відомих причин її розвитку та чинники, пов'язані з різноманітністю її клінічних проявів, перебігу та наслідків. Окреслені перспективи подолання негативних наслідків для організму людини внаслідок лікування ТБ легень.

Ключові слова: післятуберкульозна хвороба легень, патогенез, клініка, наслідки.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(2):31–36.

Ліскіна Ірина Валентинівна
ДУ "Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України"
Завідувачка лабораторії патоморфології
доктор мед. наук, старший науковий співробітник
10, вул. М. Амосова, 03038, Київ,
Tel.: 380979962212, liskina@ifp.kiev.ua
ORCID: 0000-0001-8879-2345

THE CONCEPT OF POST-TUBERCULOSIS LUNG DISEASE IN THE CONTEXT OF PATHOMORPHOLOGY CHANGES

I. V. Liskina

Abstract

Tuberculosis (TB) remains one of the most threatening infectious diseases worldwide, with a significant impact on public health and socio-economic development. Despite of significant progress in TB control efforts in most countries of the world, the disease remains a serious problem, especially in resource-limited settings. However, TB is curable and preventable. Although effective treatment usually leads to a microbiological cure and resolution of clinical symptoms, the signs of residual lung damage quite often remain after treatment completion. These sequelae are now termed as post-tuberculous lung disease (PTLD) and encompass a wide range of pathological changes in the lung tissue such as fibrosis, bronchiectasis and cavitation (residual cavities). PTLD can manifest months and years after the completion of TB treatment and, therefore, it represents a serious clinical problem due to the variability in the time of onset, the significant variety and non-specificity of symptoms and the often latent initial development.

The article presents the modern definition of post-tuberculosis lung disease, provides data on the known causes of its development and factors associated with the diversity of its clinical manifestations, the course, and the outcomes. The prospects for overcoming the negative outcomes for the human body as a result of the treatment of pulmonary TB are outlined.

Key words: post-tuberculosis lung disease, pathogenesis, clinical signs, outcomes.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(2):31–36.

Iryna V. Liskina
SO "National scientific center of phthisiatry, pulmonology
and allergology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine"
Head of Pathomorphology Department
Doctor of medicine, senior researcher
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv
Tel.: 380979962212, liskina@ifp.kiev.ua
ORCID: 0000-0001-8879-2345

Туберкульоз (ТБ) залишається одним із найбільш загрозливих інфекційних захворювань в усьому світі, зі значним впливом на громадську охорону здоров'я та соціально-економічний розвиток. Незважаючи на значний прогрес зусиль в контролі за ТБ у більшості країн світу, хвороба залишається серйозною проблемою, особливо в умовах обмежених ресурсів [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більш ніж 10 мільйонів людей щорічно захворюють на активну форму ТБ, та щорічно ця хвороба призводить в середньому до 1,5 мільйонів смертей [2]. До того ж, поява лікарсько-стійких штамів *Mycobacterium tuberculosis*

(Mtb) ще більш ускладнює лікування та контроль за ситуацією з ТБ [3].

Однак туберкульоз виліковний та його можна запобігти. З 2000 року, завдяки належній діагностиці та лікуванню ТБ було врятовано приблизно 74 мільйони життів. У 2020 році, за різними оцінками, у світі проживало 155 мільйонів людей, які раніше перохворіли на туберкульоз [4].

Хоча ефективне лікування ТБ зазвичай приводить до абацилювання (зникнення мікробактерій) та зникнення клінічних симптомів хвороби, але досить часто після завершення лікування залишаються ознаки резидуального ушкодження легень [5]. Такі наслідки наразі мають назву після туберкульозної хвороби легень (ПТХЛ) та охоплюють значний спектр патологічних змін тканини легень, серед яких найбільш відомими є фіброз, бронхо-

ектази та кавітація (залишкові порожнини) [6]. ПТХЛ може проявитися через місяці та роки після завершення лікування ТБ і, таким чином, зазначена патологія становить серйозну клінічну проблему внаслідок варіабельності часу розвитку проявів, значної різноманітності та неспецифічності симптомів і часто — прихованого початкового розвитку.

Згідно до іншого визначення, післятуберкульозне захворювання легень — це хвороба легень, яка є наслідком попередньо існуючого та вилікуваного ТБ легень, але із залишковими патологічними змінами легеневої паренхіми та/або бронхів. ПТХЛ може переважно уражувати дихальні шляхи, легеневу паренхіму, судинне русло легень та плевру [6, 7]. Та може викликати або ні клінічні симптоми у пацієнтів [4].

Поняття щодо ПТХЛ тривалий час ігнорувалось у сенсі вагомості причини розвитку хронічних захворювань легень. В минулому сторіччі багато уваги науковців та практичних лікарів було приділено післятуберкульозним ускладненням. Але з розробкою та появою ефективних хіміотерапевтичних протитуберкульозних препаратів у фокусі міжнародних досліджень ТБ та клінічного товариства опинилися діагностика та протитуберкульозне лікування, з метою покращання виживаності при цій інфекції.

Наразі ситуація стала змінюватися, в останнє десятиріччя знову відродилася значна увага до високого тягаря та руйнівного впливу наслідків ТБ тривалого перебігу, як для окремих пацієнтів, так їх родин та спільноти таких пацієнтів. У 2019 році був проведений Перший міжнародний післятуберкульозний симпозиум (www.post-tuberculosis.com) з метою об'єднання пацієнтів, лікарів та дослідників, що працюють в цій сфері, перш за все, для підтримки пацієнтів, що страждають від післятуберкульозних ускладнень, висвітлення наявних знань та прогалин в розумінні патогенезу та лікуванні цих порушень [7].

Розповсюдженість ПТХЛ наразі зростає в світовому масштабі, паралельно зі зростанням захворюваності на ТБ [7].

Науково-практичні дослідження останніх десятиліть показують, що у значного відсотку пацієнтів, які вилікували ТБ, розвивається ПТХЛ, за різними оцінками, від 20 % до 60 %, залежно від таких чинників, як важкість (форма) перенесеного ТБ, прихильність до лікування та імунна реакція хазяїна [8]. Відповідно до того, як покращуються та стають більш ефективними зусилля в подоланні ТБ та все більше людей виліковується від цієї недуги, довгострокові наслідки ПТХЛ стають більш очевидними, що підкреслює важливість розуміння та вирішення цього патологічного стану [9]. ПТХЛ може серйозно впливати на якість життя уражених осіб, а саме призводити до погіршення функції легень, зниження фізичної працездатності та сприяти рецидивуючим респіраторним інфекціям [5].

В патогенезі ПТХЛ принципове значення мають складні взаємодії імунної відповіді організму хазяїна, мікробні чинники, та процеси перебудови тканини легень під час та на момент завершення лікування ТБ [10, 11, 12]. Більш того, гетерогенність ушкодження тканини

легень, яка спостерігається у пацієнтів з легеневим ТБ, саме й може бути пояснена варіаціями в природі та ступені важкості імунних реакцій в окремих випадках, характеристиками патогену (МБТ) та взаємодією хазяїн-патоген [11].

Розуміння патофізіологічних змін, які відбуваються в легенях, необхідне для з'ясування механізмів, які лежать в основі розвитку ПТХЛ. Відповідно до сучасних уявлень щодо розвитку ПТХЛ, виділяють декілька ключових положень [7].

Найбільш поширений шлях зараження туберкульозною інфекцією — повітряно-крапельний. Після вдихання *M. tuberculosis* мають уникнути вроджений імунний захист дихальних шляхів для розвитку захворювання. Після проникнення крізь клітини епітелію слизової бронхіального дерева мікобактерії можуть інфікувати фагоцити, такі як дендритні клітини та альвеолярні макрофаги, в яких вони не тільки виживають, але й розмножуються [13]. Такі процеси ініціюють протизапальну реакцію, яка блокує реактивну продукцію проміжних кисню та азоту, та знижує кислотність фагосом, тоді як остання призначена намагатися стримувати бацили [14]. Альвеолярний макрофаг надалі руйнується під час вивільнення бактерій після їх реплікації, що призводить до залучення інших клітин запалення, зокрема, нейтрофілів.

Водночас уже відомо, що антиген-презентуючі дендритні клітини потрапляють у лімфатичні вузли лише за 6–8 тижнів від моменту інфікування, з метою активації та залучення Т-лімфоцитів, які мігрують до осередку інфекції для проліферації та формування ранніх гранульом [15].

Гетерогенність ураження легень, яка спостерігається у людей із пролікованим ТБ легень, може пояснюватися взаємодією організму хазяїна і патогену та, можливо, мінливістю генного кодування складного комплексу імунних реакцій людського організму [11]. Важливо нагадати у зв'язку з цим, що швидкий початок ефективної протитуберкульозної терапії може «пом'якшити» пошкодження легень шляхом вилучення ініціюючого стимулу [16]. Тим не менш, не дивлячись на відповідне лікування, у деяких пацієнтів виникають кавітація, бронхоектази, фіброз та інші незворотні структурні зміни тканини легень.

Хоча точні механізми пошкодження легень ще повністю не вивчені, можливо виділити 4 важливих (принципових) компоненти: 1) процес формування і подальшого розвитку гранульоми; 2) продукція цитокінів, у тому числі — фактору некрозу пухлини α та інтерлейкінів; 3) фактори транскрипції, у тому числі — фактор індукції гіпоксії; і 4) ферменти, зокрема матриксні металопротеїнази (ММП) [7, 11].

Відомо, що гранульоми — це складні структури, що представлені компактним скупченням певних клітин, серед яких наявні натуральні клітини-кілери, нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, які зазвичай оточують центральну ділянку некротизованої тканини. Некрозу піддаються інфіковані альвеолярні макрофаги. У гранульомі може бути багато або мало бацил, та від низки умов залежить, чи гранульома може виконувати

ти захисну функцію із стримування розмноження інфекції, або навпаки, буде сприяти проліферації мікобактерій та руйнуванню легеневої тканини [17]. В останні роки з'явилося багато досліджень щодо ролі саме нейтрофілів у перебігу туберкульозного процесу в плані ушкодження структур легеневої тканини та впливу на розвиток ПТХЛ [10, 18, 19].

Дослідження на тваринах доводять, що фактор некрозу пухлини α може сприяти розвитку некрозу, але при його низькому рівні знижується активність макрофагів [20]. ММП складають групу з 28 різних протеаз, які приймають участь у пошкодженні легень та процесах ремоделювання шляхом деградації компонентів позаклітинного матриксу. Також було встановлено, що в умовах гіпоксії відбувається порушення регуляції ММП-1 за сприяння фактору індукції гіпоксії. Це може частково пояснити посилену деструкцію тканини легень, яка спостерігається у пацієнтів з ТБ та кавітацією [21].

Поглиблення відомостей та розуміння імунопатогенезу і підлеглих генетичних чинників, які регулюють генетичний вплив на регуляцію імунних реакцій, має привести до покращання респіраторних наслідків при ПТХЛ, якщо будуть впроваджені імуномодулюючі терапії у конкретних пацієнтів в комплексній терапії туберкульозу легень. Нарешті, чинники зовнішнього середовища та інгаляційного характеру (у т. ч. тютюнопаління) можуть мати поки що неуточнений вплив на взаємодію хазяїн-патоген, погіршуючи наслідки вже завершеного лікування ТБ.

Під час медикаментозного лікування ТБ імунна система піддається динамічним змінам, зокрема від її стану при активній інфекції, та при зменшенні популяції і зникненні МБТ. Однак досить часто в перебігу ТБ відбуваються порушення імунної регуляції, що призводить до стійкого запального процесу та, як наслідок, ушкодження тканинних структур. Порушені цитокінові профілі, зокрема, підвищені рівні фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α) і трансформуючого фактору росту бета (TGF- β) задіяні в патогенезі ПТХЛ, оскільки сприяють фіброгенезу та порушують репаративні механізми відновлення тканини [6]. Навпаки, регуляторні Т клітини (Tregs) та протизапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-10 (IL-10), сприяють пригніченню надмірних імунних реакцій та загоєнню паренхіми легень після лікування ТБ [6, 22]. Баланс між прозапальними та протизапальними реакціями може порушуватися при ПТХЛ, що обумовлює тривале пошкодження тканини легень та посилене фіброзування [6]. Загалом патогенез ПТХЛ є мультифакторіальним, та охоплює складну взаємодію запальних, імунологічних процесів у поєднанні з триваючими процесами перебудови тканини легень.

Метою лікування ТБ є знищення МБТ та мінімізація ушкодження тканини легень. Однак, незважаючи на успішне лікування, досить часто зберігається залишкове ураження легень, створюючи передумови для ПТЛП [6]. Однією з важливих ознак ПТЛД є формування легеневого фіброзу — процесу, що характеризується надмірним розвитком та відкладеннями колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. Фіброз розвивається як наслідок хронічного запалення та репара-

тивних процесів тканини, які розпочинаються ще під час активної туберкульозної інфекції. Стійке запалення у поєднанні з нерегульованими, патологічними реакціями на загоєння ураженої паренхіми легень призводить до прогресуючого розростання та накопичення рубцевої тканини, порушуючи функцію легень і сприяючи респіраторним ускладненням [6, 23]. Бронхоектатична хвороба, ще один поширений прояв-ознака ПТХЛ, виникає внаслідок руйнування бронхіальних стінок і розширення стінок бронхів і бронхіол [24.]. Кавітація, яка спостерігається в деяких випадках туберкульозу, сприяє розвитку бронхоектазів, викликаючи структурні пошкодження дихальних шляхів і сприяючи формуванню бронхоплевральних норниць [6]. Зазначені анатомічні аномалії сприяють затримці слизу, хронічній бактеріальній колонізації та рецидивуючим респіраторним інфекціям, що ще більше посилює пошкодження легень при ПТХЛ [25]. Також частим проявом ПТХЛ є потовщення плеври, як вісцеральна, так і парієтальна, у випадках з перенесенням ТБ плеври [4].

У якості узагальнення, можливо виділити низку основних чинників, які спричиняють розвиток пост-туберкульозної легеневої хвороби [26]:

- Ураження тканини легень в перебігу ТБ: надмірний розвиток фіброзу; формування порожнин (каверн) та бронхоектазів.
- Тривала наявність туберкульозної інфекції, мультирезистентний туберкульоз.
- Ускладнення при лікуванні: хірургічні ускладнення, медикаментозне ураження легень.
- Особливості організму людини: імунний статус, супутня патологія.
- Чинники оточуючого середовища та соціальні: умови проживання, доступність медичної допомоги.
- Індивідуальні особливості людського організму: генетична прихильність, вік пацієнта.

Клінічна маніфестація

ПТХЛ пов'язана з цілим спектром симптомів та клінічних проявів (ознак), які відображують різноманітні патологічні зміни, що відбуваються в легенях під час і в результаті лікування ТБ [26]. Розпізнавання такої клінічної маніфестації має вирішальне значення для своєчасної діагностики та лікування ПТХЛ. Загальні симптоми ПТХЛ включають хронічний кашель, який може бути продуктивним або непродуктивним; та який часто триває багато місяців та роками після завершеного лікування ТБ [27]. Можуть виникнути кровохаркання, кашель із домішкою крові внаслідок ерозії бронхів та поряд розташованих судин, що є вторинним процесом при наявності бронхоектазів та порожнин (каверн) [28]. Задихка, утруднене дихання можуть розвинути як прояв поступового погіршення дихальної функції легень в результаті прогресуючого фіброзування паренхіми та обструкції дихальних шляхів. Досить поширені рецидивуючі респіраторні інфекції, що є наслідком порушеного мукоциліарного кліренсу та схильності бактеріальної колонізації саме в структурно пошкоджених дихальних шляхах [5].

Сучасні радіологічні дослідження, зокрема, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (КТ ОГП), відіграють головну роль в оцінці вираженості ПТХЛ. Саме на рентгенограмах та сканах КТ (томограмах) виявляються характерні ознаки структурних змін легень, такі як фіброзні зміни, включаючи лінійні та ретикулярні затемнення, тракційні бронхоектази та ознаки «стільникової легені», як свідчення просунутого фіброзного процесу [6].

Бронхоектази, проявами яких є розширені та потовщені стінки бронхів, можуть виглядати як «трамвайна колія» або у формі «каблучки» на зображеннях. Вогнищеві, нодулярні затемнення можуть бути проявом залишкових структур гранульом або лімфатичних вузлів зі звапненням, і також можуть спостерігатися, особливо в зонах легень з попереднім туберкульозним ураженням. Але досі немає клінічних критеріїв аналізу рентгенограм або томограм, які б всебічно визначали ПТХЛ [6]. Досить часто буває, що невизначеність змін у легенях за даними рентгенологічного дослідження призводить до непотрібного повторного лікування протитуберкульозними препаратами [5].

Узагальнені клінічні прояви та варіанти ПТХЛ з їх верифікацією за радіологічними та іншими дослідженнями представлені в таблиці, цитується за [7].

Різноманітність та мінливість проявів ПТХЛ залежить від важкості, об'єму та виразності ураження легень, які можуть широко варіювати у різних пацієнтів [11]. Тобто у той час, коли деякі пацієнти можуть бути безсимптомними, або мати незначні респіраторні симптоми, в інших осіб може виникати прогресуюча легенева дисфункція та дихальна недостатність, що показано в багатьох дослідженнях за останні десятиріччя, зокрема за результатами спірометрії [29]. Такі чинники як тривалість та активність ТБ інфекції, адекватність медикаментозного лікування, наявність супутньої патології та особливості імунної відповіді організму людини сприяють такій мінливості [8, 11].

Віддалені наслідки та прогноз

Прогноз ПТХЛ, залежно власне від різноманітності та мінливості її проявів, залежить від сили силенної чинників, і також обумовлений об'ємом тканинного враження, наявністю супутньої патології та доступністю послуг і ресурсів медичної сфери. Розуміння такої ситуації має вирішальне значення для прогнозування можливості прогресування хвороби, а також оптимізації результату лікування в кожному випадку. В останні роки постало й питання розробки заходів щодо оптимізації реабілітації пацієнтів з успішно пролікованим ТБ новітніми препаратами, але із залишковими змінами легень [30].

Наразі вже існують та застосовуються офіційні документи щодо ведення ПТХЛ, та розроблені певні клінічні стандарти окремими національними торакальними товариствами [31, 32, 33].

Загальний об'єм, розповсюдженість та важкість ураження легень відіграють ключову роль у визначенні прогнозу ПТХЛ. Пацієнти з поширеним фіброзом, бронхоектазами та наявністю каверн мають найбільший ризик респіраторних порушень, повторних інфекцій та прогресуючої функціональної легеневої недостатності [6]. Наявна супутня патологія, така як ХОЗЛ, серцево-судинні хвороби та цукровий діабет ускладнюють лікування ПТХЛ та можуть погіршувати прогноз.

Висновки

З'ясування деталей патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку та прогресування ПТХЛ, має першочергове значення для визначення нових терапевтичних цілей та втручань. Зусилля сучасних досліджень мають бути зосереджені на ретельній характеристиці імунологічних, запальних та патологічних репаративних процесів (зокрема, надмірному фіброзуванню), які визначають патогенез ПТХЛ, включаючи роль взаємодії хазяїн-патоген, порушення імунної регуляції та структурну перебудову тканини легень [6, 32, 34]. Вивчення природ-

Таблиця

Клінічні варіанти ПТХЛ

Зона ураження (компаратмент)	Клінічний варіант	Визначення патології (різні обстеження)
Повітроносні (дихальні) шляхи	Туберкульоз-асоційована обструктивна хвороба легень	Обструкція дихальних шляхів (співвідношення FEV1/FVC < 0,7 АБО < LLN), яка в основному пов'язана з бронхами та бронхіолами малого калібру
	Бронхоектази	КТ визначення — ознаки дилатації повітроносних (дихальних) шляхів, які мають більший діаметр ніж сусідні судини, або відсутність звуження Або рентген-дослідження — ознаки тіней типу «округлої каблучки» та трамвайних колій
Паренхіма легень	Кавітація	Виповнений газом простір у зоні легеневої консолидації або оточений тонкою стінкою
	Деструкція паренхіми (ділянки розпаду)	Масивне руйнування легеневої тканини із заповненням газом простором/колабованою паренхімою, що займає об'єм ≥ 1 частки легені
	Фіброзні зміни	Ділянки рубцевих змін паренхіми в асоціації із втратою об'єму
	Захворювання легень, пов'язане з аспергилами	Ознаки аспергіломи або хронічного легеневого аспергильозу на зображеннях КТ або рентгенограми та тестування крові
Плевра	Хронічний плеврит	Ознаки очевидного потовщення плевири на КТ або рентгенограми
Судинна система легень	Легенева гіпертензія	Підвищений тиск у легеневій артерії, визначений за допомогою доплерівської ехокардіографії або виміряний під час катетеризації правого шлуночка серця

Примітки: ПТХЛ — після туберкульозна хвороба легень; FEV1 — об'єм форсованого видиху в 1 с; КТ — комп'ютерна томографія.

ного перебігу ПТХЛ, у тому числі — віддалених наслідків та прогностичних чинників, є базисом для розуміння прогресування захворювання та ідентифікації предикторів несприятливих наслідків.

Тривалі проспективні спостереження пацієнтів з ПТХЛ допоможуть отримати уявлення щодо траєкторії динамічного зниження функції легень, загострень хвороби та летальних наслідків. Що допоможе удосконалити алгоритм клінічного менеджменту та оптимізувати розподіл наявних медико-соціальних ресурсів [32,

34]. Встановлення впливу чинників навколишнього середовища та генетичних факторів на сприйнятливості і прогресування ПТХЛ може стимулювати виявлення нових біомаркерів та терапевтичних мішеней. Генетичні дослідження, спрямовані на визначення чутливих генів організму хазяїна та взаємодії окремих генів із навколишнім середовищем можуть сприяти ідентифікації осіб з підвищеним ризиком розвитку ПТХЛ та, відповідно, забезпечити персоналізовані підходи до лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Tuberculosis. Major Infectious Diseases, 3rd edition. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, Washington (DC). 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525174/>.
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. 2024. Available at: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>.
- Shanmuga KP, Parivakkam MA, Geethalakshmi S, et al. Advancements in artificial intelligence for the diagnosis of multidrug resistance and extensively drug-resistant tuberculosis: a comprehensive review. *Cureus*. 2024;16:e60280. doi: 10.7759/cureus.60280.
- Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Diagnosis and management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol*. 2023;49(2):e20230055. doi: 10.36416/1806-3756/e20230055.
- Yadav S. Understanding the complexities of post-tuberculosis lung disease: implications for global health. *IP Indian J Immunol Respir Med*. 2024;9:1–2. doi: 10.18231/j.ijirm.2024.001.
- Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, et al. Immunologic and imaging signatures in post-tuberculosis lung disease. *Tuberculosis*. 2022;136:102244. doi: 10.1016/j.tube.2022.102244.
- Allwood BW, Byrne A, Meghji J, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021;100:751–763. doi: 10.1159/000512531.
- Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25:846–853. doi: 10.5588/ijtld.21.0278.
- Malefane L, Maarman G. Post-tuberculosis lung disease and inflammatory role players: can we characterize the myriad inflammatory pathways involved to gain a better understanding? *Chem Biol Interact*. 2024;387:110817. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110817.
- Lenaerts A, Barry CE, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunological Reviews*. 2015;264:288–307. doi: 10.1111/immr.12252.
- Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077. doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
- Stek C, Allwood B, Walker NF, et al. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Front Microbiol*. 2018;9:2603. doi: 10.3389/fmicb.2018.02603.
- Martino M, Lodi L, Galli L, et al. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review. *Front Pediatr*. 2019;7:350. doi: 10.3389/fped.2019.00350. eCollection 2019.
- Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun*. 2001;69(7):4195–4201. doi: 10.1128/IAI.69.7.4195-4201.2001.
- Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol*. 2006;208(2):261–269. doi: 10.1002/path.1906.
- Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(5):e37978. doi: 10.1371/journal.pone.0037978. Epub 2012 May 25.
- Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136(1):37–49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014.
- Muefong CN, Owolabi O, Donkor S, et al. Neutrophils Contribute to Severity of Tuberculosis Pathology and Recovery From Lung Damage Pre- and Posttreatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(10):1757–1766. doi: 10.1093/cid/ciab729.
- Santos AP, Rodrigues LS, Rother N, et al. The role of neutrophil response in lung damage and post-tuberculosis lung disease: a translational narrative review. *Front Immunol*. 2025;16:1528074. doi: 10.3389/fimmu.2025.1528074.
- Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*. 2012;148(3):434–446. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023.
- Kubler A, Luna B, Larsson C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J Pathol*. 2015;235(3):431–444. doi: 10.1002/path.4432.
- Ciurkiewicz M, Herder V, Beineke A. Beneficial and detrimental effects of regulatory t cells in neurotropic virus infections. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1705. doi: 10.3390/ijms21051705.
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210. doi: 10.1002/path.2277.
- Bird K, Memon J. Bronchiectasis. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430810/>.
- Hashem MK, Nasim YS, Mohamed-Hussein AA, et al. The clinical and functional characteristics of bronchiectasis among tuberculosis patients in Upper Egypt: a single-center study. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022;16(15):1–10. doi: 10.1186/s43168-022-00112-2.
- Yadav S, Rawal G. Understanding the Spectrum and Management of Post-Tuberculosis Lung Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(6):e63420. doi: 10.7759/cureus.63420.
- Gai X, Cao W, Rao Y, et al. Risk factors and biomarkers for post-tuberculosis lung damage in a Chinese cohort of male smokers and non-smokers: protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*. 2023;13:e065990. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065990.

REFERENCES

- Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Tuberculosis. Major Infectious Diseases, 3rd edition. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, Washington (DC). 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525174/>.
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. 2024. Available at: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>.
- Shanmuga KP, Parivakkam MA, Geethalakshmi S, et al. Advancements in artificial intelligence for the diagnosis of multidrug resistance and extensively drug-resistant tuberculosis: a comprehensive review. *Cureus*. 2024;16:e60280. doi: 10.7759/cureus.60280.
- Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Diagnosis and management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol*. 2023;49(2):e20230055. doi: 10.36416/1806-3756/e20230055.
- Yadav S. Understanding the complexities of post-tuberculosis lung disease: implications for global health. *IP Indian J Immunol Respir Med*. 2024;9:1–2. doi: 10.18231/j.ijirm.2024.001.
- Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, et al. Immunologic and imaging signatures in post-tuberculosis lung disease. *Tuberculosis*. 2022;136:102244. doi: 10.1016/j.tube.2022.102244.
- Allwood BW, Byrne A, Meghji J, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021;100:751–763. doi: 10.1159/000512531.
- Mpagama SG, Msaji KS, Kaswaga O, et al. The burden and determinants of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25:846–853. doi: 10.5588/ijtld.21.0278.
- Malefane L, Maarman G. Post-tuberculosis lung disease and inflammatory role players: can we characterize the myriad inflammatory pathways involved to gain a better understanding? *Chem Biol Interact*. 2024;387:110817. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110817.
- Lenaerts A, Barry CE, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunological Reviews*. 2015;264:288–307. doi: 10.1111/immr.12252.
- Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170077. doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
- Stek C, Allwood B, Walker NF, et al. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Front Microbiol*. 2018;9:2603. doi: 10.3389/fmicb.2018.02603.
- Martino M, Lodi L, Galli L, et al. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review. *Front Pediatr*. 2019;7:350. doi: 10.3389/fped.2019.00350. eCollection 2019.
- Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun*. 2001;69(7):4195–4201. doi: 10.1128/IAI.69.7.4195-4201.2001.
- Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol*. 2006;208(2):261–269. doi: 10.1002/path.1906.
- Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(5):e37978. doi: 10.1371/journal.pone.0037978. Epub 2012 May 25.
- Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136(1):37–49. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.014.
- Muefong CN, Owolabi O, Donkor S, et al. Neutrophils Contribute to Severity of Tuberculosis Pathology and Recovery From Lung Damage Pre- and Posttreatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(10):1757–1766. doi: 10.1093/cid/ciab729.
- Santos AP, Rodrigues LS, Rother N, et al. The role of neutrophil response in lung damage and post-tuberculosis lung disease: a translational narrative review. *Front Immunol*. 2025;16:1528074. doi: 10.3389/fimmu.2025.1528074.
- Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*. 2012;148(3):434–446. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023.
- Kubler A, Luna B, Larsson C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J Pathol*. 2015;235(3):431–444. doi: 10.1002/path.4432.
- Ciurkiewicz M, Herder V, Beineke A. Beneficial and detrimental effects of regulatory t cells in neurotropic virus infections. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1705. doi: 10.3390/ijms21051705.
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210. doi: 10.1002/path.2277.
- Bird K, Memon J. Bronchiectasis. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430810/>.
- Hashem MK, Nasim YS, Mohamed-Hussein AA, et al. The clinical and functional characteristics of bronchiectasis among tuberculosis patients in Upper Egypt: a single-center study. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022;16(15):1–10. doi: 10.1186/s43168-022-00112-2.
- Yadav S, Rawal G. Understanding the Spectrum and Management of Post-Tuberculosis Lung Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(6):e63420. doi: 10.7759/cureus.63420.
- Gai X, Cao W, Rao Y, et al. Risk factors and biomarkers for post-tuberculosis lung damage in a Chinese cohort of male smokers and non-smokers: protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*. 2023;13:e065990. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065990.

28. Seedat UF, Seedat F. Post-primary pulmonary TB haemoptysis - when there is more than meets the eye. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:96–99. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.07.006.
29. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C, et al. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people. *Eur Respir Rev.* 2023;32:220221. doi: 10.1183/16000617.0221-2022.
30. Meca AD, Mititelu-Tart L, Bogdan M, et al. Mycobacterium tuberculosis and Pulmonary Rehabilitation: From Novel Pharmacotherapeutic Approaches to Management of Post-Tuberculosis Sequelae. *J Pers Med.* 2022;12:569. doi: 10.3390/jpm12040569.
31. Silva DR, Santos AP, Visca D, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol.* 2024;49(6):e20230269. doi: 10.36416/1806-3756/e20230269.
32. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:797–813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425 10.5588/ijtld.21.0425.
33. Seo W, Kim HW, Kim JS, et al. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *Korean J Intern Med.* 2024;39:7–24. doi: 10.3904/kjim.2023.395.
34. Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health.* 2018;3:e000745. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000745.
28. Seedat UF, Seedat F. Post-primary pulmonary TB haemoptysis - when there is more than meets the eye. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:96–99. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.07.006.
29. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C, et al. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people. *Eur Respir Rev.* 2023;32:220221. doi: 10.1183/16000617.0221-2022.
30. Meca AD, Mititelu-Tart L, Bogdan M, et al. Mycobacterium tuberculosis and Pulmonary Rehabilitation: From Novel Pharmacotherapeutic Approaches to Management of Post-Tuberculosis Sequelae. *J Pers Med.* 2022;12:569. doi: 10.3390/jpm12040569.
31. Silva DR, Santos AP, Visca D, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of post-tuberculosis lung disease. *J Bras Pneumol.* 2024;49(6):e20230269. doi: 10.36416/1806-3756/e20230269.
32. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:797–813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425 10.5588/ijtld.21.0425.
33. Seo W, Kim HW, Kim JS, et al. Long term management of people with post-tuberculosis lung disease. *Korean J Intern Med.* 2024;39:7–24. doi: 10.3904/kjim.2023.395.
34. Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health.* 2018;3:e000745. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000745.