МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра фтизіатрії та пульмонології

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ КОМОРБІДНОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

За ред. Л.Д. Тодоріко

Чернівці, 2022

Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № від червня 20__ р.)

Рецензенти:

Л.А. Грищук – професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та туберкульозу, Тернопільського національного медичного університету.

М.М. Островський – завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб, професор, Івано-Франківського національного медичного університету.

Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету / за ред. проф. Л. Д. Тодоріко. – Чернівці, Буковинський державний медичний університет, 2022. – 130 с.

Автори: Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, І.О. Сем'янів, О.В. Підвербецька, В.І. Сливка, О.Я. Підвербецький, Я.І . Тодеріка, Л. В. Березовський

Монографія присвячена одній з актуальних проблем респіраторної медицини – чинників та механізмів формування обтяжливого впливу супутньої патології на патогенез туберкульозу легень, зменшення відсотку формування побічних реакцій та невдач лікування, зниження формування хіміорезистентності та поширення лікарсько-стійкого туберкульозу, у цілому.

Монографія розрахована на широке коло читачів і спрямована на вирішення актуального завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування коморбідної патології та контролю за туберкульозом у рамках досягнення основного завдання Глобальної стратегії «Покласти край ТБ» на період 2016-2035 рр. – звільнення світу від туберкульозу.

УДК: 616.24-002.5:616.379-008.64]-036.1-085:615.065

П 84

© Під редакцією професора Л.Д. Тодоріко
(Л. Тодоріко, І. Єременчук, І. Семянів, О. Підвербецька, В. Сливка)

© Буковинський державний медичний університет, 2022

ЗМІСТ

Сторінки

Перелік умовних скорочень 4

ВСТУП 5

Розділ 1. Епідеміологія туберкульозу в умовах коронавірусної хвороби в Україні у 2020-2021 роках……. 14

1.1. Особливості туберкульозу в період пандемії COVID 19..... 14

1.2. Особливості епідеміологічної ситуації по туберкульозу в Україні та Чернівецькій області під час пандемії коронавірусної хвороби……. 23

1.3. Особливості клінічного перебігу туберкульозу легень на фоні коронавірусної хвороби……..... 31

Розділ 2. Аналіз струкури побічних реакцій при туберкульозі легень та коморбідній патології……. 37

2.1. Оцінка поширеності побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати при туберкульозі легень…….. 37

2.2. Визначення варіантів поширеності побічних реакцій при коморбідності ВІЛ/ТБ…… 49

Розділ 3. Структура формування побічних реакцій при вперше діагностованому тб легень залежно від варіанту поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків глутатіонтрансферази (Т1 і М1)…… 55

Розділ 4. Дослідження поширеності побічних реакцій при туберкульозі легень залежно від спектру фармакорезистентності та супутньої патології.. 65

Розділ 5. Шляхи упередження розвитку побічних реакцій при фармакотерапії туберкульозу залежно від варіанту алельного поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків глутатіонтрансферази та характеру наявної супутньої патології…….. 80

Розділ 6. Спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом…….. 95

Список використаних джерел …….…….... 103

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	–	аланін амінотрансфераза
АсАТ	–	Аспартатамінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВН	–	вірусне навантаження
ДТК	–	дисбіоз/дисбактеріоз товстої кишки
ІМТ	–	індекс маси тіла
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
Г-П-Б	–	гепато-панкреато-біліарна система
ІФ	–	інтенсивна фаза
КНП	–	коефцієнт відновлення паренхіми
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ОКХТ	–	основний курс хіміотерапії
ПР	–	побічні реакції
ПТТ	–	протитуберкульозна терапія
ПФ	–	підтримуюча фаза
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
ТБ	–	Туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
Р	–	критерій Стьюдента
R	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
КУО/г	–	десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць на грам
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
GSTT1	–	глутатіон-S-трансфераза класу Т1

ВСТУП

Проблема захворюваності на туберкульоз (ТБ) залишається актуальною проблемою сьогодення. Загальна кількість хворих на ТБ в останні роки була відносно стабільною, хоча тягар поширеності хвороби сильно різниться серед сукупності країн: від меншої кількості у країнах з високим рівнем економіки – більше 5 та до понад 500 нових випадків на 100 тис. населення на рік у країнах з низьким економічним рівнем розвитку. Середній показник у світі становить близько 130 на 100 тис. населення. Статистичний аналіз, опублікований у рапорті ВООЗ 2020 році показав, що в усьому світі у 2019 році захворіли на ТБ майже 10,0 млн осіб (діапазон 9,0-11,1 млн).

Україна входить у топ 10 країн з найвищим тягарем ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у світі: Азербайджан, Білорусь, Казахстан, Киргизстан, Республіка Молдова, Російська Федерація, Сомалі, Таджикистан, Україна та Узбекистан. За розрахунковим показником частки (%) нового випадку МЛС/ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) Україна посідає п’яте місце у світі: Білорусь (38), Російська Федерація (35), Республіка Молдова (33), Таджикистан і Киргизстан (29) та Україна (27) поряд із Казахстаном (27). Крім того, Україна належить до групи з 18-ти високопріоритетних країн (18 ГВК) Європейського регіону поряд з Вірменією, Азербайджаном, Білоруссю, Болгарією, Естонією, Грузією, Казахстаном, Киргизстаном, Латвією, Литвою, Республікою Молдова, Румунією, Російською Федерацією, Таджикистаном, Туреччиною, Туркменістаном та Узбекистаном через наявність високого тягаря ТБ. Близько 83 % передбачуваних випадків ТБ у

регіоні припадає на 18 ГВК, де оціночна захворюваність на ТБ становила 50 випадків на 100 000 населення, що майже у 5 разів вище за середні показники у ЄС. Україна посідає п'яте місце у регіоні за показником реєстрації нових та повторних випадків ТБ (57,7), поступаючись Киргизстану (95,7), Республіці Молдова (69,5), Казахстану (67,4) і Таджикистану (61,7).

Найбільшу кількість випадків ТБ в абсолютних числах було відзначено 2019 р. у шести країнах регіону: Російська Федерація (73 000), Україна (34 000), Узбекистан (22 000), Румунія (13 000), Туреччина (13 000) та Казахстан (13 000). Показники смертності від ТБ у регіоні були найвищими у Туркменістані (10,0 смертей на 100 000), Таджикистані (7,9) та Україні (7,3). Рівень захворюваності та смертності у країні значно перевищує показник по регіону.

У 2019 р. в Європейському регіоні було зареєстровано виникнення 88 % передбачуваних нових випадків та рецидивів ТБ, що значно перевищує глобальний показник виявлення ТБ (71 %). За рівнем захворюваності на 100 000 населення Україна посідає четверте місце, поступаючись Киргизстану (110 на 100 000 населення), Таджикистану (83) та Республіці Молдова (80).

Поширеність ВІЛ-інфекції серед пацієнтів з ТБ у 2019 р. становила 12,0 %, що спртяло третій рік зупинки зростання після безпрецедентного збільшення з 3,0 до 12,0 % у період 2007–2016 рр. За підрахунками, у регіоні зареєстровано 30 000 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і ТБ, причому найбільший тягар коінфекції припадає на Російську Федерацію (56,7 %) та Україну (26,0 %). Позитивним є показник обізнаності пацієнтів щодо свого ВІЛ-статусу в Україні та перевищує такий показник у регіоні.

В Україні відзначено стабільний прогрес за показником

ефективності лікування, виявлення нових випадків та рецидиву захворювання, а також усіх випадків ТБ, що перевищує середньоєвропейські показники, проте залишається все ще нижчим за усереднені показники у 18 ГВК. У глобальному звіті ВООЗ наголошується, що Україна входить у топ п'яти країн з найменшим розривом між оціночним числом випадків МЛС/ШЛС-ТБ та кількістю людей, які отримали лікування у 2019 р. (Казахстан, Білорусь, Російська Федерація, Україна та Азербайджан). Також у глобальному звіті відзначено, що Україна входить у топ чотирьох країн (Індія, Південна Африка, Російська Федерація та Україна) з охопленням у 68 % пацієнтів, які отримували бедаквілін у 2019 р.

До позитивних результатів виконання програми боротьби з ТБ за лабораторними показниками слід віднести: охоплення швидкими методами діагностики – 96 %, проведення тестування на стійкість до рифампіцину – 97 % та бактеріологічного підтвердження – 72 %. Крім того, відзначено позитивну динаміку за індикаторами ВІЛ/ТБ. Так, наприклад, поінформованість пацієнтів щодо особистого ВІЛ-статусу становить 99 %, показник надання АРТ – 91 %. Також відзначено відносно непоганий результат за показником надання превентивного лікування серед осіб з позитивним ВІЛ-статусом – 73 %. Деякі прогалини відзначено у діагностики та лікуванні ТБ у дітей. Показник виявлення ТБ у дітей становив 2 %. Проте відзначено прогрес у наданні ПЛ ТБІ – 79,8 %, хоча і цей показник можливо покращити. Також необхідно докласти зусиль для підвищення показників лікування: показник діагностики та лікування МЛС-ТБ становив 46,4 %, а діагностики та лікування ТБ – 64,7 %. Враховуючи проміжні цілі ліквідації ТБ, було досягнуто зниження рівня захворюваності на 19,8 % порівняно до показників 2015 р., але

все ще недостатнім є зниження показників смертності. Так, наприклад, зниження показників смертності становило 18 %, проте, за оцінками ВООЗ, повинно було становили 35 %. Для досягнення глобальних цілей необхідним є щорічне зниження рівня захворюваності не менше ніж на 17 %, а показників смертності – не менше ніж на 5 %.

Пандемія COVID-19 перевернула роки прогресу в наданні основних послуг з ТБ та зменшенні захворюваності на ТБ тягар. Глобальні цілі щодо боротьби з ТБ здебільшого не досягнуті, хоча є певні історії успіху в країнах та регіонах. Найочевиднішим впливом є значне глобальне зниження кількості людей, які вперше виявили ТБ і про які повідомили. Скорочення з 7,1 мільйона в 2019 році до 5,8 мільйона в 2020 році, що на 18 % зменшилося до рівня 2012 року і набагато менше, ніж у 2020 році. 93 % цього скорочення припало на 16 країн, найбільше постраждали Індія, Індонезія та Філіппіни.

Зменшення доступу до діагностики та лікування ТБ призвело до збільшення смертності від ТБ. Так на 2020 рік зареєстровано 1,3 мільйона смертей від ТБ серед ВІЛ-негативних людей (з 1,2 мільйона у 2019 році) і ще 214 000 серед ВІЛ-негативних людей. ВІЛ-позитивні люди (з 209 000 у 2019 році), загальна кількість повернулася до рівня 2017 року. Зниження захворюваності на ТБ (кількість людей, що страждають на ТБ щороку), досягнута в попередні роки, майже зупинилася.

За прогнозами, ці впливи будуть значно гіршими у 2022 та 2023 роках. Інші наслідки включають скорочення між 2019 і 2020 роками кількості людей, які отримують лікування в наслідок резистентних форм (-15%, від 177 100 до 150 359, приблизно 1 з 3 тих, хто потребує) та профілактичне лікування туберкульозу (-21%, з 3,6

мільйонів до 2,8 мільйонів), а також падіння глобальних витрат на послуги з діагностики, лікування та профілактики ТБ (з 5,8 млрд доларів США до 5,3 млрд доларів США, менше половини необхідного). Невідкладно потрібні дії для пом'якшення та усунення цих наслідків. Безпосереднім пріоритетом є відновлення доступу до і надання основних послуг з ТБ, щоб рівень виявлення та лікування туберкульозу міг відновитися щонайменше рівня 2019 року, особливо в найбільш постраждалих країнах.

В Україні, порівняно до показників 2019 р., кількість повідомлень про нові випадки ТБ скоротилася на 31 %, а кількість повідомлень про випадки ЛС-ТБ – на 47 %. Україна входить у топ 16 країн із найбільшою питомою вагою зниження показників реєстрації нових випадків ТБ у світі в 2020 р. Це обумовлює значне зниження рівня захворюваності, але, за підрахунками, очікується ще більш суттєве зниження показників захворюваності у 2021 та 2022 рр. За даними моделювання наслідків пандемії, проведеного ВООЗ для згаданих 16 країн, найбільше підвищення показників смертності від ТБ очікується у 2021 р., а найбільше підвищення рівня захворюваності – у 2022 р. В усіх 16 країнах у 2021 р. прогнозується набагато вищий рівень смертності від ТБ, ніж у 2020 р., а до 2022 р. рівень захворюваності на ТБ у більшості з них перевищуватиме показники 2020 р.

За оцінками ВООЗ, захворюваність на ТБ у 2020 р. становила 73 (діапазон: 49–102) нових випадки і рецидиви на 100 000 населення. Середньорічне зниження оціночних показників захворюваності на ТБ протягом останніх п'яти років становить близько 4,0%, що на 5,6% нижче спостережуваного середньорічного зниження цього показника у 18 пріоритетних країнах Європейського

регіону ВООЗ за той самий період. За даними поточного епіднагляду, рівень захворюваності на ТБ у 2020 р. становить 42,2 на 100 000 населення. Отже, в Україні у 2020 р. було недовиявлено близько 42% випадків ТБ.

В усіх регіонах України спостерігається значне зниження рівня захворюваності на ТБ. Найвищі показники захворюваності на ТБ зареєстровано в Одеській (91,8), Дніпропетровській (63,2), Херсонській (59,6) та Кіровоградській (55,5) областях; нижчі показники – у Чернівецькій (22,8), Тернопільській (21,6) областях та у м. Києві (28,0). Для реалізації Стратегії ліквідації ТБ Україна повинна досягнути до 2035 р. зниження показника захворюваності на ТБ на 90% порівняно до такого у 2015 р. (з 70,5 до 7,1 на 100 000 населення).

Хіміорезистентний туберкульоз продовжує залишатися загрозою громадському здоров'ю в цілому світі. У 2018 році було зареєстровано близько півмільйона нових випадків стійкого до рифампіцину ТБ (з них 78 % - МЛС-ТБ). В усьому світі 3,4 % нових випадків ТБ і 18 % випадків раніше лікованого – це ТБ із розширеною хіміорезистентністю (РРТБ) або стійкий до рифампіцину (Риф-ТБ), з найвищими пропорціями (> 50 % у раніше виявлених випадках) у країнах пострадянського простору. На такі показники ТБ суттєву корекцію вносить коморбідна соматична патологія, яка останніми роками суттєво зростає.

За прогнозами ВООЗ, до 2035 року житимуть з діабетом вже майже 592 млн. людей. Зважаючи на те, що за оціночними даними щороку в світі хворіють на ТБ 11 млн. осіб, подвійне захворювання туберкульоз/цукровий діабет (ТБ/ЦД) загрожує перетворитися на глобальну проблему громадського здоров'я.

Наразі, викликають занепокоєння темпи приросту подвійної інфекції цукрового діабету і туберкульозу (ЦД/ТБ): від 16 до 46 % пацієнтів з маніфестною туберкульозною інфекцією мають супутні ознаки порушеного вуглеводного обміну та цукрового діабету. Вплив діабету на розвиток, тяжкість перебігу, ефективність лікування ТБ та складні взаємозв'язки між харчуванням, ожирінням, діабетом та запальним туберкульозним патоморфозом постають новими проблемами в клінічній медицині не тільки країн третього світу, а й високо розвинених країн з потужним когнітивно-креативним потенціалом.

Доведено, що ЦД може призводити до підвищеної сприйнятливості до ТБ за механізмами, які безпосередньо пов'язані з гіперглікемією та клітинною інсулінорезистентністю, а також непрямим впливом на функцію макрофагів та лімфоцитів, що призводить до зменшення опірної здатності організму. Окремі дослідження доводять, що патофізіологічні прояви діабету впливають на хемотаксис, фагоцитоз, активацію та презентацію антигенів фагоцитами у відповідь на агресію МБТ.

Збільшення тривалості життя та питомої ваги населення літнього та старечого віку, зміни в життєвому стилі, соціально-економічні чинники та зростання чисельності населення призводять до збільшення поширеності ЦД, зокрема ЦД 2 типу.

Отже, попри позитивні результати, досягнуті в питанні подолання туберкульозної інфекції (ТІ), епідеміологічна ситуація з ТБ у світі та в Україні залишається складною та на сьогодні має певні особливості, а прогноз щодо її подолання найближчим часом є досить сумнівним.

Цілі стратегії боротьби з протидії та боротьби з ТБ, установлені на 2030 рік, не можуть бути досягнутими без інтенсифікації наукових досліджень та розробок. Потрібні такі технологічні прориви до 2025 року, щоб щорічне зниження глобальної захворюваності на ТБ було прискореним в середньому до 17 % на рік. Пріоритети включають розробку і впровадження вакцин для зниження ризику зараження, нові схеми медикаментозного лікування, щоб підвищити показник ефективності лікування до моніторингових значень і зменшити ризик захворювання на туберкульоз.

Враховуючи, що 1,7 мільярда людей уже є носіями ЛТІ, швидка діагностика є важливою для широкого використання, оскільки дозволить ширше застосувати короткі медикаментозні схеми лікування МРТБ. Діагностичний конвеєр виглядає надійним з точки зору рівня кількості тестів, але жодна нова технологія не з’явилася.

Отже, лідери всіх держав-членів ООН взяли на себе зобов’язання "припинити глобальну епідемію туберкульозу" до 2030 року, що підкріплені конкретними віхами та цілями. Досягнутий проміжний прогрес, який супроводжується зниженням глобальних показників щодо кількості випадків та випадків смерті від туберкульозу, покращанням доступу до профілактики та догляду за туберкульозом та збільшенням об’ємів фінансування.

Країни з високим тягарем ТБ знаходяться на шляху до досягнення важливих етапів 2020 року для зменшення випадків захворювання на туберкульоз та випадків смерті. Однак, темпи прогресу в усьому світі, зокрема в окремих регіонах ВООЗ та деяких країнах є недостатніми.

Удосконалення існуючих програм та покращення фективності лікування може реалізуватися через оптимізацію патогенетичної

терапії у комплексному лікуванні хворих на ТБ та упередження розвитку побічних реакцій в процесі лікування як ТБ, так і коморбідної патології.

РОЗДІЛ 1
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УМОВАХ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ В УКРАЇНІ У 2020-2021 РОКАХ

1.1. Особливості туберкульозу в період пандемії COVID-19

Інфекції дихальних шляхів залишаються основною причиною захворюваності та смертності від інфекційних захворювань у всьому світі. До кінця грудня 2019 року лише три патогени фігурували в списку пріоритетних проектів ВООЗ для досліджень та розробок: коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) (SARS-CoV), коронавірус респіраторного синдрому Близького Сходу (MERS) (MERS-CoV) та Мікобактерії туберкульозу. У січні 2020 року SARS-CoV-2, який є причиною COVID-19, був доданий до списку пріоритетів. З тих пір SARS-CoV-2 поширився за межами Китаю на всі континенти, спричиняючи смерть та економічні кризи, і викликаючи значне занепокоєння серед національних, регіональних та міжнародних спільнот. Соціальний та психологічний вплив епідемії ускладнюється необхідністю суворого соціального дистанціювання та швидким розповсюдженням інформації/ дезінформації як через ЗМІ, так і через соціальні медіа. Уряди країн, що страждають від туберкульозу (ТБ), повинні забезпечити безперервність забезпечення служб боротьби з ТБ під час COVID-19. Сюди входить активність щодо захисту найбільш вразливих груп, включаючи захист від економічних труднощів, ізоляції, стигматизації та дискримінації. Глобальна реакція повинна виявити та пом'якшити потенційні ризики для критичної місії боротьби з ТБ.

Оскільки пандемія COVID-19 поширюється на високі показники навантаження на туберкульоз, країни повинні запровадити стратегії,

щоб послабити тиск на системи охорони здоров'я та пом'якшити порушення в роботі звичайних медичних служб. Сучасні заходи щодо соціального дистанціювання та перебування вдома роблять особливо складним завдання для програм протитуберкульозного діагнозу, лікування та догляду для громад, які постраждали від туберкульозу.

В даний час пандемія COVID-19 обійшла всі інші проблеми охорони здоров'я у всьому світі. Існує безліч способів, якими це вплине на існуючі проблеми охорони здоров’я. Тут ми розмірковуємо про взаємодію між COVID-19 та ТБ, який як і раніше посідає перше місце серед причин смерті від однієї інфекційної хвороби у світі. Це може мати серйозні наслідки для існуючих та недіагностованих хворих на ТБ у всьому світі, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де ТБ ендемічний, а медичні служби погано оснащені.

Програми боротьби з ТБ будуть напруженими через перенаправлення ресурсів та неминучу втрату зосередженості системи охорони здоров’я, так що деякі види діяльності не можуть бути пріоритетними. Це, ймовірно, призведе до зниження якості лікування ТБ. Крім того, у хворих на туберкульоз часто спостерігаються супутні захворювання та пошкодження легенів, що може зробити їх схильними до більш серйозного захворювання COVID-19. Симптоми ТБ та COVID-19 можуть бути подібними, наприклад, кашель та лихоманка. Це не тільки створює діагностичну плутанину, але це може погіршити стигматизацію хворих на ТБ, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, враховуючи страх перед COVID-19.

Який потенційний вплив короткочасних локдаунів (введення жорсткого карантину) на рівень захворюваності на ТБ та смертність протягом наступних 5 років? Для ілюстрації Рисунок демонструє динаміку захворюваності на туберкульоз та смертності внаслідок двомісячного локдауну, за яким слідував двомісячний період відновлення (червона крива), і найгірший сценарій 3-місячного локдауну з подальшим десятимісячним відновленням . У таблиці наведено оцінки надлишкового навантаження на ТБ у кожній із країн. Ці результати ілюструють, що для того, щоб навантаження на туберкульоз повернулося до попереднього рівня, можуть знадобитися роки: надлишкові випадки та смертність від туберкульозу можуть спричинити суттєві збої в припиненні контролю за ТБ у кожній країні.

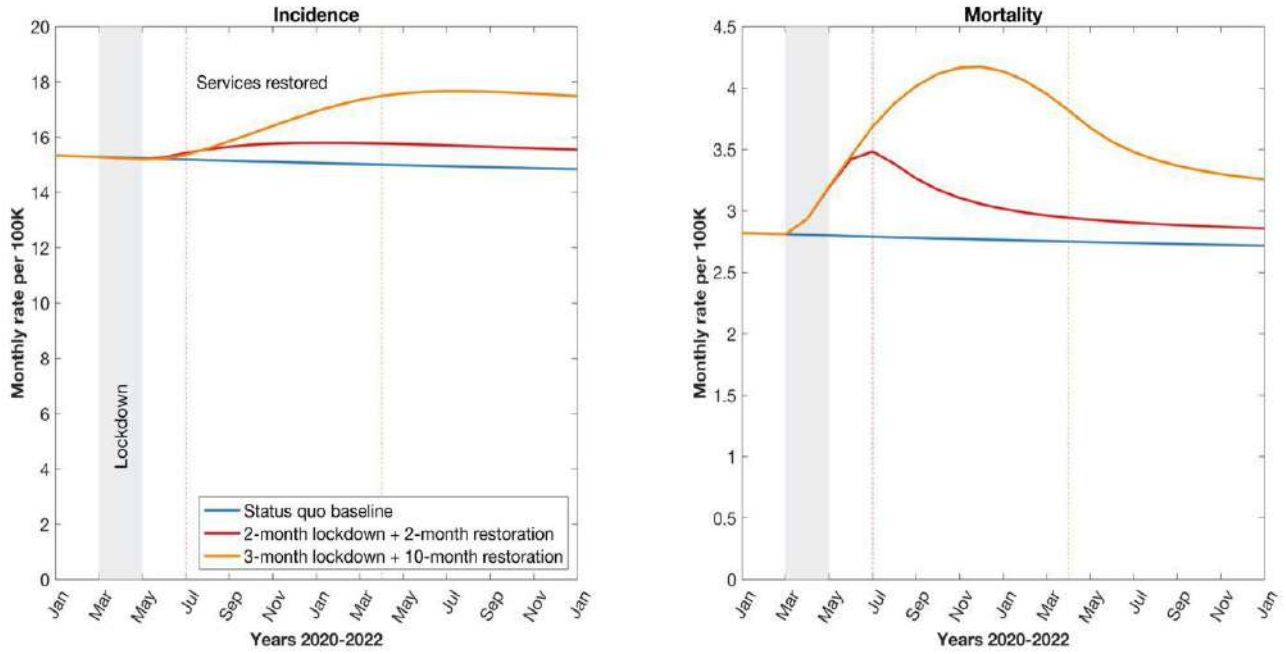

Рис. 1.1.1. Динаміка захворюваності на туберкульоз та смертності після локдауну COVID-19

Незважаючи на те, що жорсткі відповіді на COVID-19 можуть тривати лише місяці, вони матимуть тривалий вплив на ТБ в умовах

високого навантаження, в основному впливаючи на діагностику та лікування ТБ.

У всьому світі 3-місячний локдаун та тривале 10-місячне відновлення можуть призвести до додаткових 6,3 мільйона випадків ТБ в період між 2020 і 2025 роками та ще 1,4 мільйона смертей від туберкульозу за цей час.

Таким чином, загальна захворюваність на ТБ у 2021 р. зросте до рівня, який востаннє спостерігався між 2013 та 2016 рр. Відповідно, що передбачає погіршення щонайменше 5-8 років у боротьбі з ТБ через пандемію COVID-19. На довгострокові результати може сильно вплинути темп короткочасного відновлення.

Таблиця 1.1.1

Модельний прогноз впливу на надлишкові випадки туберкульозу та смертність, які мали б місце в кожній країні, як результат відповіді на COVID-19

Країна	Перевищення випадків між 2020-2025 роками (% збільшити)		Надмірна кількість смертей між 2020-2025 роками (% збільшити)	
	2-місячний локдаун + 2-місячне відновлення	3- місячний локдаун 10 - місячне відновлення	2- місячний локдаун + 2-місячне відновлення	3- місячний локдаун 10 - місячне відновлення
Індія	5140,370(3.55%)	1,788,100(12.32%)	151,120(5.70%)	511,930 (19.31%)
Кенія	12,154 (1.51%)	40,992(5.08%)	4,873(2.15%)	15,800(6.99%)
Україна	2,348(1.19%)	7,589(9.86%)	455(2.40%)	1,578 (8.31%)
Загальний	1,826,400 (3.1%)	6,331,100 (10.7%)	342,500 (4.00%)	1,367,300 (16.0%)

Кожен місяць, необхідний для повернення до нормальних служб ТБ, спричинятиме в Індії додаткові 40 685 смертей між 2020 і

2025 роками; в Кенії ще 1157 смертей; а в Україні ще 137 смертей за цей період.

Щоб відновити здобуток, досягнутий за останні роки за рахунок збільшення зусиль та інвестицій у ТБ, важливо мати додаткові заходи та ресурси для зменшення накопиченого пулу невиявлених людей, хворих на ТБз. Такі заходи можуть включати розгорнуте активне розслідування випадків, поряд з інтенсивним залученням громади та відстеженням контактів для підтримання обізнаності про важливість розпізнавання та реагування на симптоми, що свідчать про туберкульоз, за допомогою цифрових технологій та інших інструментів. Важливим буде забезпечення доступу до безперебійного забезпечення якісного лікування та догляду для кожної людини з ТБ.

Нижче ви можете побачити порівняльні дані щодо захворюваності на ТБ у першій половині 2020 року та першій половині 2019 року (таблиця 1.1.2).

Таблиця 1.1.2

Захворюваність на активний туберкульоз, включаючи рецидив, серед усього населення України у першій половині 2020 року порівняно з аналогічним періодом 2019 року

Адміністративні Території	Всього				± % (рази) до 2019 року
	Абсолютні числа		На 100 тис. населення		
	2019	2020	2019	2020	
АР Крим	-	-	-	-	-
Вінницька	434	280	27,7	18,2	-34,3 %
Волинська	361	295	34,9	28,7	-17,8 %
Дніпропетровська	1 189	1 096	36,8	34,5	-6,2 %
Донецька*	694	567	36,0	29,8	-17,2 %

Житомирська	455	265	36,9	21,9	-40,7 %
Закарпатська	475	382	37,8	30,5	-19,3 %
Запорізька	644	412	37,4	24,4	-34,8 %
Івано-Франківська	379	213	27,6	15,6	-43,5 %
Київська	730	507	41,7	28,6	-31,4 %
Кіровоградська	375	299	39,5	32,3	-18,2 %
Луганська*	229	170	33,0	24,8	-24,8 %
Львівська	884	611	35,2	24,5	-30,4 %
Миколаївська	406	272	35,6	24,3	-31,7 %
Одеська	1 670	1 194	70,4	50,5	-28,3 %
Полтавська	382	281	27,2	20,4	-25,0 %
Рівненська	356	207	30,7	18,0	-41,4 %
Сумська	370	248	33,9	23,3	-31,3 %
Тернопільська	252	130	24,0	12,6	-47,5 %
Харківська	666	493	24,9	18,7	-24,9 %
Херсонська	420	306	40,2	29,8	-25,9 %
Хмельницька	381	266	30,0	21,3	-29,0 %
Черкаська	363	288	29,8	24,2	-18,8 %
Чернівецька	198	101	21,9	11,2	-48,9 %
Чернігівська	334	251	33,0	25,5	-22,7 %
м. Київ	724	466	25,0	15,9	-36,4 %
м. Севастополь	-	-	-	-	-
Україна	**13 371**	**9 600**	**31,7**	**23,0**	**-27,4 %**

У середньому виявлення ТБ в Україні зменшилось на 27,4% (табл. 1.1.2), а захворюваність на туберкульоз серед дітей зменшилась на 34,5% (табл. 1.1.3). Це тривожна цифра, тому що ми добре знаємо, що протягом півроку пацієнтів із ТБ стало не менше, їх просто перестали виявляти.

Таблиця 1.1.3

Захворюваність дітей віком 0-17 років, включаючи активний туберкульоз, включаючи його рецидив, у першій

половині 2020 року порівняно з аналогічним періодом 2019 року

Адміністративні території	Діти віком 0-17 років включно				± % (рази) до 2019 року
	абсолютні числа		на 100 тис. населення		
	2019	2020	2019	2020	
АР Крим	-	-	-	-	-
Вінницька	19	15	6,7	5,3	-20,9%
Волинська	7	11	2,9	4,6	+1,6 раз
Дніпропетровська	48	27	8,3	4,7	-43,4%
Донецька*	18	4	5,9	1,3	-4,5 раз
Житомирська	17	8	7,1	3,4	-2,1 раз
Закарпатська	13	10	4,5	3,4	-24,4 %
Запорізька	29	23	9,9	7,9	-20,2 %
Івано-Франківська	12	6	4,3	2,2	-48,8 %
Київська	38	21	11,0	5,9	-46,4 %
Кіровоградська	10	12	6,0	7,3	+21,7 %
Луганська*	5	1	4,7	1,0	-4,7 раз
Львівська	21	12	4,3	2,5	-41,9 %
Миколаївська	4	9	1,9	4,4	+2,3 раз
Одеська	58	32	12,4	6,8	-45,2 %
Полтавська	5	4	2,1	1,7	-19,0 %
Рівненська	8	3	2,9	1,1	-2,6 раз
Сумська	12	3	7,1	1,8	-3,9 раз
Тернопільська	4	2	2,0	1,0	-2,0 раз
Харківська	22	21	5,1	4,9	-3,9 %
Херсонська	22	8	11,2	4,1	-2,7 раз
Хмельницька	3	1	1,3	0,4	-3,2 раз
Черкаська	11	15	5,5	7,7	+40,0 %
Чернівецька	2	2	1,1	1,1	=
Чернігівська	14	7	8,7	4,4	-49,4 %
м. Київ	16	12	2,9	2,1	-27,6 %
м. Севастополь	-	-	-	-	-

Україна	418	269	5,5	3,6	-34,5 %

Тим часом почнуть реєструватись запущеніші випадки а пацієнти з виділенням бактерій загрожуватимуть всім контактним особам, не знаючи їх патології. Ось яскравий приклад майбутньої проблеми, з якою ми матимемо справу в найближчі роки.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), латентний туберкульоз вже вражає чверть населення світу. Якщо новий коронавірус активує значну частку цих сплячих інфекцій, це може серйозно порушити глобальну ситуацію в галузі охорони здоров'я та економіки.

Багато вірусів, включаючи SARS-CoV-2, спричиняють тимчасовий імунодепресивний ефект, через що сплячі бактеріальні інфекції оживають. Так було з пандемією іспанського грипу 1918-20 років, яка спричинила збільшення кількості випадків ТБ легенів. Найвищий рівень смертності був у підгрупі пацієнтів, які мали грип із ТБ.

Пандемія грипу HIN1 2009 року також продемонструвала ту саму тенденцію, з гіршими результатами у пацієнтів, коінфікованих туберкульозом або МЛС-ТБ. Також виявлено, що у пацієнтів з SARS-інфекцією або MERS-інфекцією частіше розвивається туберкульоз легенів.

Хоча досвід щодо зараження COVID-19 хворими на ТБ залишається обмеженим, передбачається, що люди, які страждають як на ТБ, так і на COVID-19, можуть мати гірші результати лікування, особливо якщо лікування ТБ перервано.

Літній вік, діабет та хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) пов'язані з більш серйозним перебігом COVID-19 і також є факторами ризику для поганих наслідків ТБ.

Хворі на ТБ повинні вживати заходів обережності, як рекомендують органи охорони здоров’я, щоб захиститися від COVID-19 та продовжувати лікування ТБ, як це передбачено.

У людей, хворих на COVID-19 та ТБ, спостерігаються подібні симптоми, такі як кашель, лихоманка та утруднене дихання. Обидва захворювання уражають переважно легені, і хоча обидва біологічні агенти передаються переважно при тісному контакті, інкубаційний період при туберкульозі триваліший, часто з повільним початком.

В умовах широкого обмеження пересування населення у відповідь на пандемію та ізоляцію хворих на COVID-19 слід підтримувати зв'язок зі службами охорони здоров'я, щоб хворі на туберкульоз, особливо найбільш вразливі, могли отримувати основні послуги. Це включає управління побічними реакціями на ліки та супутніми захворюваннями, підтримку харчування та психічного здоров'я та поповнення запасів ліків.

Достатньо протитуберкульозних препаратів пацієнтові або доглядальнику потрібно розподілити до наступного візиту. Це обмежить переривання або непотрібне відвідування клініки. Механізми доставки ліків додому та навіть збору зразків для подальшого тестування можуть стати доцільними. Лікування ТБ вдома обов’язково стане більш поширеним. Альтернативні заходи щодо зменшення кількості відвідувань клініки можуть передбачати обмеження призначень до певного часу, щоб уникнути відвідування інших відвідувачів клініки; використання цифрових технологій для підтримки лікування.

Більша кількість хворих на ТБ, ймовірно, почне своє лікування вдома, і тому важливим є обмеження ризику передачі ТБ в домашніх умовах протягом перших кількох тижнів.

Вразливі верстви населення, які мають поганий доступ до медичного обслуговування, не повинні бути маргіналізованими під час пандемії.

Отже, пріоритетом для всіх урядів у цей непростий час має бути забезпечення безперервності основних медичних послуг, включаючи національні програми з припинення туберкульозу. Під час спалаху Еболи в Західній Африці 2014-2015 рр. додаткові випадки смертності від ТБ (як непрямий наслідок спалаху) перевищили кількість випадків смерті, безпосередньо спричинених Еболою.

Доступ до лікування хворих на ТБ був перерваний через те, що медичні працівники, лікарі та лабораторії присвятили свої сили та ресурси спалаху Еболи. Зараз те саме, ймовірно, трапиться з пандемією COVID-19, але в глобальному масштабі.

Оскільки відносно слабкі системи охорони здоров’я в умовах високого навантаження намагаються реагувати на COVID-19, існує значний ризик того, що програми профілактики та лікування існуючих станів будуть порушені.

1.2. Особливості епідеміологічної ситуації по туберкульозу в Україні та Чернівецькій області під час пандемії коронавірусної хвороби

Аналіз офіційних статистичних даних показав, що захворюваність на ТБ в Україні щорічно поступово знижувалась – у середньому на – 3,8 % (рис. 1.2.1).

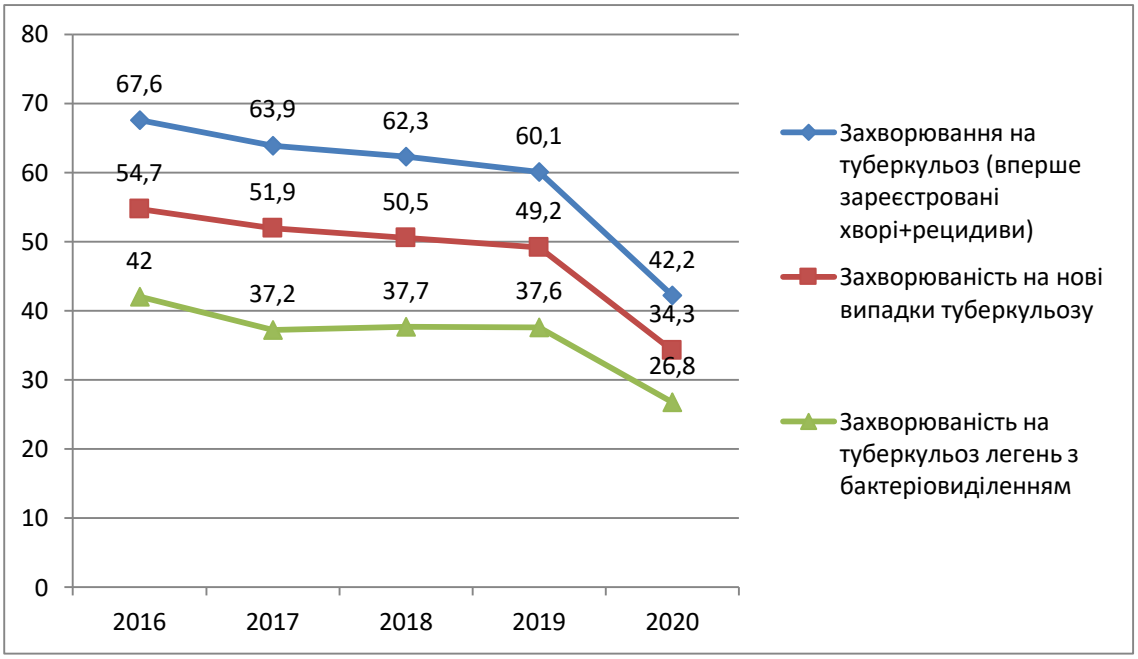

Рис. 1.2.1. Динаміка епідеміологічних показників по туберкульозу в Україні протягом 2016-2020 років

Однак, як демонструє графік, вже у 2020 році стався виражений різкий спад захворювання на ТБ – з різницею на 17,9 випадків на 100 тис. населення менше (-29,8 %) порівняно з 2019 роком ($p<0,05$). Отже, динаміка зниження захворюваності на ТБ у 2020 році майже у 8 разів перевищувала динаміку попередніх років.

Зниження кількості випадків туберкульозу відбувалось в основному за рахунок зменшення виявлення нових випадків ТБ – у середньому на 3,5 % на рік. У 2020 році показник захворюваності на нові випадки ТБ знизився на 30,3 %. Такий від'ємний приріст у 2020 році у 8,7 разів перевищив середній показник за 2016-2019 роки.

Найбільш тривожним фактом є те, що у 2020 році відбувся різкий спад виявлення хворих на легеневий ТБ із бактеріовиділенням. Дана категорія пацієнтів є джерелом інфекції

для осіб із осередку близьких контактів, тому недовиявлення активних бактеріовиділювачів є епідеміологічно небезпечним та може призвести до віддалених негативних наслідків. Захворюваність на ТБ легень із бактеріовиділенням зменшилась у 2020 році порівняно із 2019 роком на 28,7 %, у той час як даний показник залишався майже незмінним протягом 2017-2019 років.

При порівнянні аналогічних статистичних даних у Чернівецькій області протягом 2016-2020 років було встановлено тенденцію показників по Україні (рис. 1.2.2).

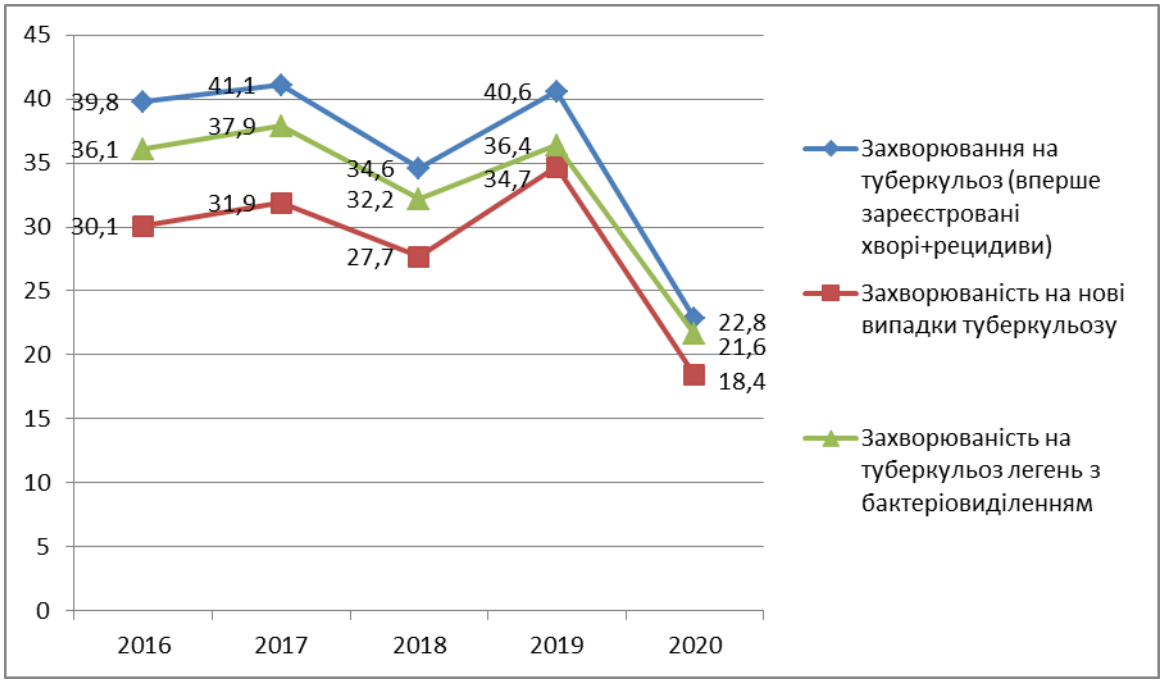

Рис. 1.2.2. Динаміка епідеміологічних показників по туберкульозу в Чернівецькій області протягом 2016-2020 років

Захворювання на ТБ, як і захворюваність на нові випадки ТБ та захворюваність на ТБ легень із бактеріовиділенням у Чернівецькій області мали тенденцію до різкого зниження у 2020 році. Порівнюючи статистичні дані за 2019 та 2020 роки, бачимо, що захворювання на ТБ знизилась на 43,8 %, тобто майже вдвічі ($p<0,05$), захворюваність на нові випадки ТБ – на 46,9 % ($p<0,05$), а

захворюваність на ТБ легень із бактеріовиділенням – на 40,7 % ($p<0,05$).

Різниця показників у Чернівецькій області у 2019 та 2020 роках була більш суттєвою, аніж їх різниця по Україні, що частково пов'язано зі зростанням кількості випадків ТБ у 2019 році.

Ми провели аналіз кількості виявлених випадків ТБ у кожному кварталі року за 2018-2020 роки (рис. 1.2.3).

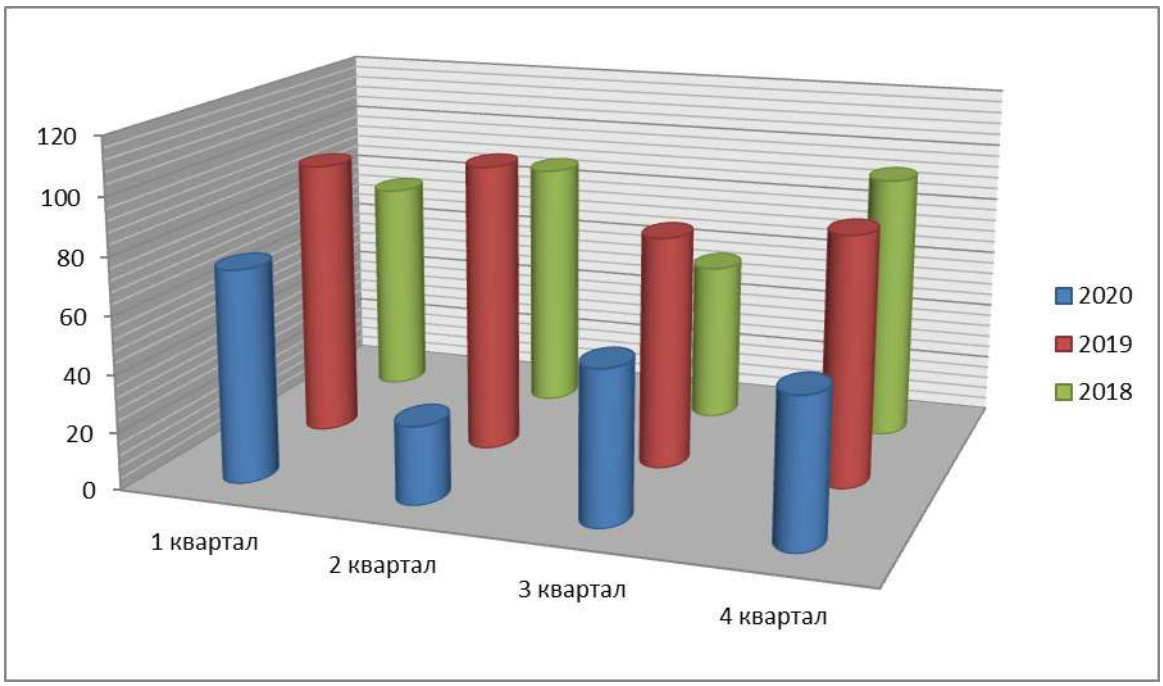

Рис. 1.2.3. Кількість виявлених випадків активного туберкульозу серед населення поквартально у 2018-2020 роках у Чернівецькій області

Як продемонстровано на діаграмі, у 2020 році найбільш виражений «діагностичний провал» спостерігається у другому кварталі року. Кількість випадків захворювання, яка була виявлена протягом даного періоду часу була у 3,7 рази меншою порівняно із аналогічним періодом 2019 року та у 2,8 разів меншою, ніж у 2018 році: 27 випадків проти 101 та 76 випадків відповідно ($p<0,05$). Імовірно, така динаміка показників є наслідком запровадження

жорстких карантинних обмежень у Чернівецькій області у даний період.

Рис. 1.2.4. Кількість зареєстрованих хворих на ТБ із вперше діагностованим МЛС-ТБ, Риф-ТБ та/або ШЛС-ТБ в Україні у період з 2015 по 2020 рр.

Як продемонстровано на рис. 1.2.4, темп приросту виявлення хворих на МЛС-ТБ, Риф-ТБ та ШЛС-ТБ у 2020 році також був найбільш вираженим.

Захворюваність на ТБ серед дітей в Україні та Чернівецькій області також мала тенденцію до різкого зниження у 2020 році як серед вікової категорії 0-14 років, так і серед дітей 15-17 років (таблиця 1.2.1).

Таблиця 1.2.1

Захворюваність на туберкульоз серед дітей різних вікових груп в Україні та Чернівецькій області

Показник	2016	2017	2018	2019	2020
Захворюваність на туберкульоз (нові випадки+рецидиви) серед дітей віком 0-14 років включно в Україні	8,8	9,3	8,9	9,0	5,9
Захворюваність на туберкульоз серед дітей віком 15-17 років включно (нові випадки+ рецидиви) в Україні	20,4	23,3	19,0	20,0	14,2

Захворюваність на туберкульоз (нові випадки+рецидиви) серед дітей віком 0-14 років включно в Чернівецькій області	2,6	3,2	5,1	1,3	0,6
Захворюваність на туберкульоз серед дітей 15-17 років включно (нові випадки+ рецидиви) в Чернівецькій області	10,0	17,9	10,9	11,2	3,6

Однак, варто зауважити, що темпи зниження показників були вірогідно більш вираженими у Чернівецькій області порівняно із загально-українськими: серед категорії дітей 0-14років – 53,8 % в Чернівецькій області проти 34,4 % в Україні, серед дітей 15-17 років – 67,9 % проти 29 % ($p<0,05$).

Такі різкі темпи зниження захворюваності на ТБ серед дитячого населення у 2020 році може свідчити про недовиявлення випадків ТБ серед дітей. Оцінити даний аспект, за даними ВООЗ, дозволяє аналіз частки захворювання на ТБ серед дитячого населення у структурі усіх випадків ТБ.

Фактичні дані свідчать про те, що у країнах з епідемією ТБ, зокрема в Україні, де відзначають найвищий рівень реєстрації випадків серед молодих вікових груп, а рівень розвитку економіки є невисоким (низький і середній рівень доходу), очікувана частка випадків ТБ у дітей має становити від 5 до 10%.

На регіональному рівні частка виявлення випадків ТБ у дітей у 2020 р. коливалася від 0,5% у Чернівецькій області до 5,8% у Запорізькій області.

Частка нижче 5% передбачає неповний діагноз або неповну звітність про випадки ТБ у дітей. Оскільки останнім часом частка випадків ТБ у дітей на національному рівні постійно була нижчою за очікуваний рівень (принаймні, 5%), можна припустити, що Україна,

зокрема Чернівецька область, потребує покращення діагностики ТБ у дітей.

Частково зменшення виявлення хворих пов’язане зі зниженням показників профілактичних оглядів з метою виявлення хворих на туберкульоз у закладах охорони здоров'я (таблиця 1.2.2).

Таблиця 1.2.2

Показники профілактичних оглядів з метою виявлення хворих на туберкульоз у закладах охорони здоров'я

Флюорографічне обстеження (на 100 осіб віком старше 15 років)					
	2016	2017	2018	2019	2020
Україна	45,9	45,9	44,1	39,7	28,8
Чернівецька область	55,9	58,8	54,6	48,9	29,3
Туберкулінодіагностика (на 100 дітей віком 0-14 років)					
Україна	43,3	37,6	39,2	37,0	30,8
Чернівецька область	45,8	35,2	34,1	21,8	13,3

У 2020 році в Україні показники флюорографічного обстеження знизились на 27,5 %, а туберкулінодіагностики серед дітей – на 16,8 %. У Чернівецькій області динаміка даних обстежень була значно нижчою порівняно із загально-українськими показниками – частота скринінгового флюорографічного обстеження зменшилась на 40 %, а туберкулінодіагностики – на 39 % ($p<0,05$). Така ситуація певною мірою пов’язана із значною тривалістю жорсткого карантину в Чернівецькій області у 2020 році та призвела до зниження активного виявлення хворих на ТБ (рис. 1.2.5).

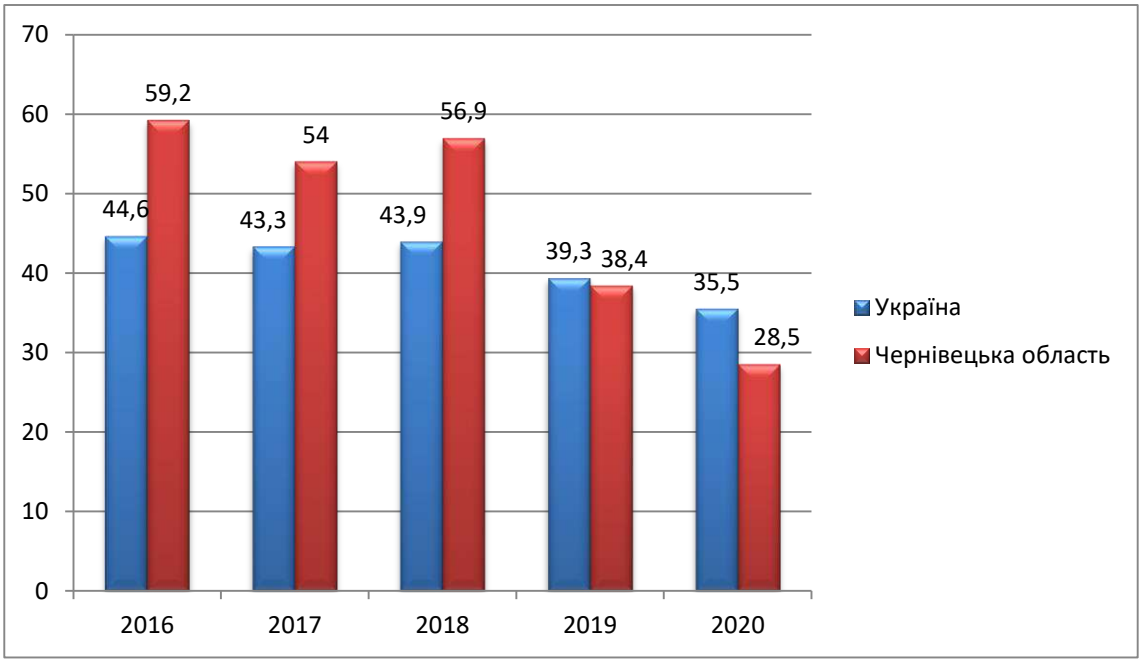

Рис. 1.2.5. Виявлення хворих на туберкульоз при профілактичних оглядах в Україні (% до загальної кількості нових випадків туберкульозу)

Так, у 2020 році відсоток виявлення хворих на ТБ шляхом профілактичних оглядів скоротився в Україні 3,8 %, а у Чернівецькій області – майже на 10 %.

Таким чином, тривалий локдаун з відсутністю доступу хворих до стаціонарної медичної допомоги, транспортного сполучення із районними та обласними центрами стали однією з причин зниження таких епідеміологічних показників по ТБ як захворюваність на нові та повторні випадки ТБ, хіміорезистентний туберкульоз, зменшення частоти виявлення хворих із бактеріовиділенням, скорочення обсягу охоплення населення профілактичними оглядами для скринінгового виявлення ТБ. Дана ситуація може мати негативні віддалені наслідки, оскільки кожен бактеріовиділювач є джерелом туберкульозної інфекції та може стати причиною інфікування 10-15 осіб при активному соціальному житті. Зниження частоти профілактичних оглядів може нести за собою зростання частоти

деструктивних та поширених, важких форм ТБ у хворих. Особливо небезпечною дана ситуація є для дитячого населення.

Динаміка показника смертності від ТБ у 2020 році характеризувалась спадом як в Україні, так і в Чернівецькій області (рис. 1.2.6).

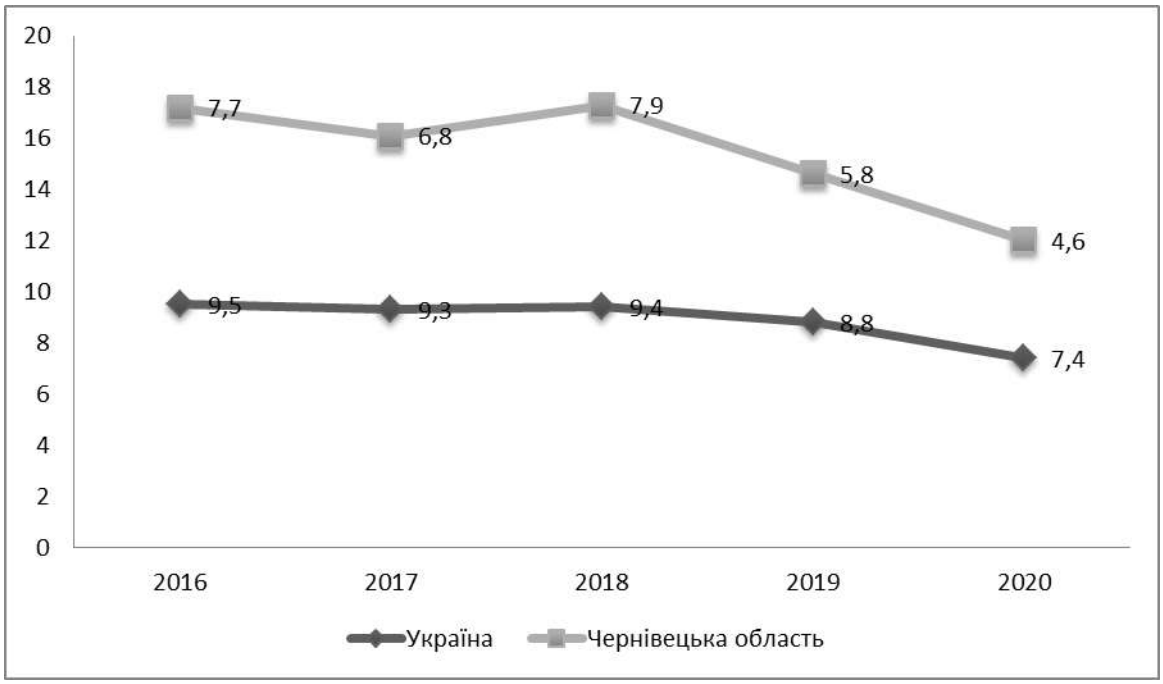

Рис. 1.2.6. Смертність від туберкульозу в Україні та Чернівецькій області у 2016-2020 р.р.

Темп зниження смертності від ТБ в Чернівецькій області складав у 2020 році 20,7 %, що було на 5 % менше порівняно з 2019 роком. Однак, в Україні у 2020 році зниження смертності виявилось дуже суттєвим – 15,9 %, у той час як зниження смертності у попередні роки коливалось в межах 2-6,4 %.

1.3. Особливості клінічного перебігу туберкульозу легень на фоні коронавірусної хвороби

Аналіз клінічних скарг хворих показав, що частота бронхолегеневих та інтоксикаційних скарг після вилікування COVID-19 достовірно не відрізнялась у групах 1 та 2 (p>0,05) (рис. 1.3.1.).

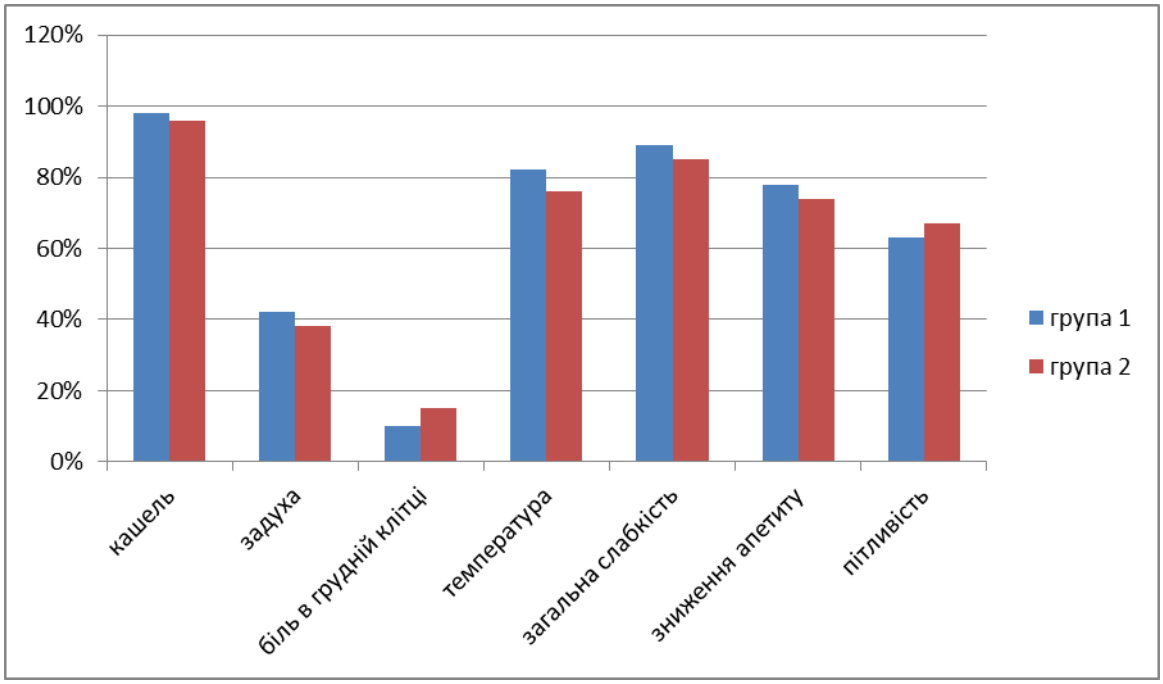

Рис. 1.3.1. Клінічна маніфестація туберкульозу в досліджуваних хворих

Однак, варто зауважити, що тривалість інтоксикаційного синдрому у вигляді загальної слабкості, субфебрилітету, зниження апетиту у групі 1 були значно більш тривалими порівняно з групою 2 – 2,3 ± 0,6 місяці (ДІ 1,3-2,1) проти 1,2 ± 0,4 місяці (ДІ 0,8-1,1) відповідно, що швидше всього пов'язано із розвитком постковідного синдрому у частини пацієнтів групи 1. Тривалість бронхолегеневих скарг достовірно не відрізнялась в групах. Однак у 7 хворих групи 1 після завершення інтенсивної фази лікування спостерігалось збереження доволі вираженої задухи.

Окрім того, у 2 пацієнтів, які перебували в інтенсивній фазі лікування, відновились скарги на виражену загальну слабкість, зниження апетиту. У 1 хворої з даних 2 пацієнтів з'явилась задуха, періодична сухість у роті внаслідок погано контрольованого

підвищення рівня глюкози в крові після лікування глюкокортикостероїдами.

Оцінка загального аналізу крові хворих на ТБ після перенесеної коронавірусної хвороби показала, що на початку інтенсивної фази лікування у групі 1 відносна кількість лімфоцитів була вірогідно нижчою порівняно із групою 2 – 17,3 ± 0,8 % проти 28,2 ± 0,5 % ($p<0,05$). У 6 хворих кількість лімфоцитів була нижче норми, з них – у 3 осіб кількість лімфоцитів була майже вдвічі меншою за норму, у 3 – показник сягав верхньої межі норми. У 2 хворих також було встановлено лейкопенію.

За рештою показників суттєвих відмінностей між групами знайдено не було.

Показники загального аналізу крові в кінці інтенсивної фази лікування нормалізувались у переважної більшості пацієнтів обох груп, однак у групі 1 у 4 осіб вміст лімфоцитів все ще залишався зниженим, 1 пацієнтка продовжила лікування у лікувальному закладі Індії, у зв’язку з чим відстеження динаміки лікування стало неможливим.

Рентгенологічно на початку інтенсивної фази лікування у хворих групи 1 було встановлено дещо вищий відсоток осіб із ураженням більше 3 сегментів легень порівняно із групою 2, однак різниця не була статистично значимою – 58,3 % проти 40 % відповідно ($p>0,05$). У 1 пацієнтки мало місце генералізоване ураження обох легень (міліарний туберкульоз).

При завершенні інтенсивної фази лікування позитивна рентген-динаміка спостерігалась у 72,7 % хворих (серед 11 пацієнтів), що вірогідно не відрізнялось від групи 2 – у 88 % пацієнтів ($p>0,05$). Проте у 63,7 % хворих групи 1 у легеневій тканині сформувались

доволі масивні фіброзні зміни, що було в 1,8 разів частіше, аніж у групі 2 – у 36 % хворих (p<0,05).

Клінічний випадок поєднання туберкульозу та COVID-19 у пацієнтки.

Хвора 1999 року народження була госпіталізована у Чернівецьку обласну клінічну лікарню 12.04.2020 року зі скаргами на виражену слабкість, втому, біль в грудній клітці, задуху при незначному фізичному навантаженні, підвищення температури до фебрильних та субфебрильних цифр.

14.04.2020 року діагностовано підгострий міокардит з важким перебігом, ексудативний перикардит СН II А ФК III. Двобічний гідроторакс, полісегментарне ураження легень (рис. 1.3.2).

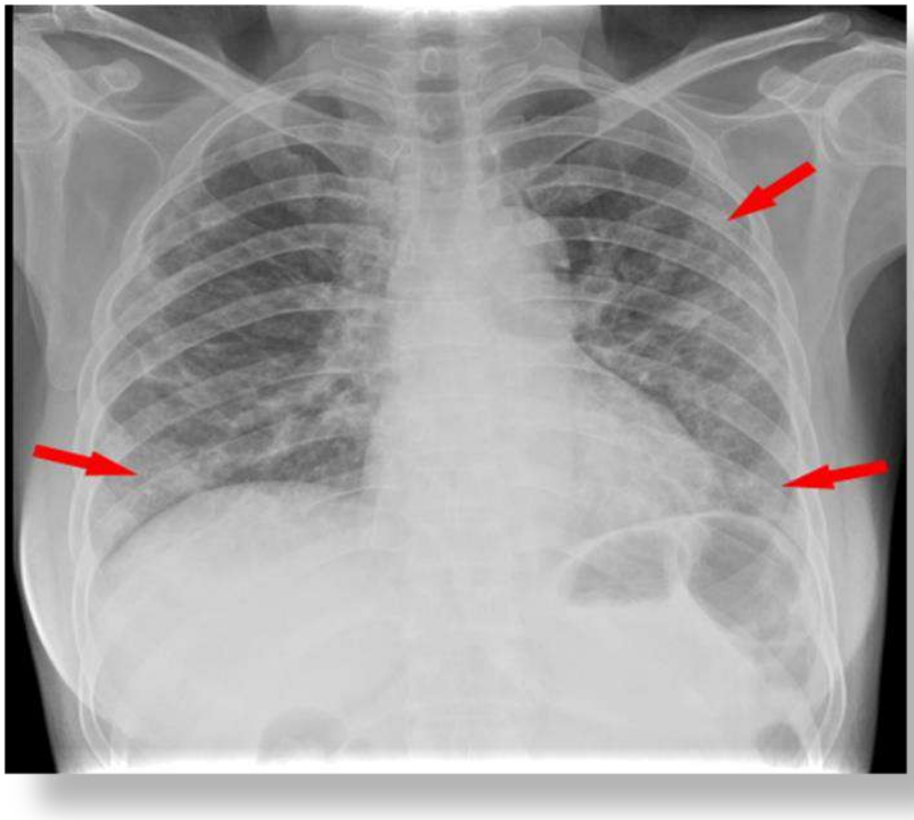

Рис. 1.3.2. Рентгенографія органів грудної клітки: двобічна полісегментарна пневмонія, розширення тіні серця

22.04.2020 року було отримано позитивний ПЛР-тест, який засвідчив наявність коронавірусної хвороби у даної пацієнтки.

Однак, незважаючи на проведене лікування, стан хворої залишався практично без динаміки.

14.05.2020 року у зв'язку з відсутністю клінічної динаміки та появи міліарної дисемінації в легенях хвора була скерована до протитуберкульозного диспансеру (рис. 1.3.3).

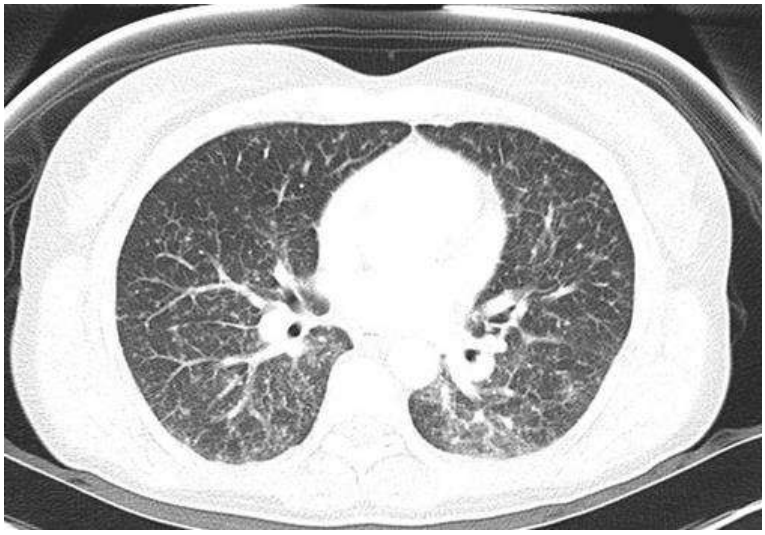

Рис.1.3.3. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки (14.05.2020): міліарна дисемінація в обох легенях

В протитуберкульозному диспансері пацієнтка пройшла повне лабораторне обстеження на предмет діагностики ТБ. Незважаючи на негативний результат мікроскопічного та молекулярно-генетичного досліджень, хворій було призначено антимікобактеріальну терапію.

У зв'язку із послабленням карантину та покращенням загального стану хвора повернулась в Індію, де продовжила лікування ТБ. У той час 5.06.2020 року було отримано позитивний результат бактеріологічного дослідження мокроти.

Даний випадок яскраво демонструє усю складність поєднання та диференційної діагностики двох інфекційних захворювань. У даному випадку можна припустити, що саме коронавірусна хвороба

стала пусковим моментом розвитку саме гострої гематогенної форми ТБ на фоні «ковідної» імуносупресії.

Отже, у 2020 році епідеміологічна ситуація по туберкульозу в Україні та Чернівецькій області характеризувалась різким спадом захворювання на туберкульоз – на 29,8 % та 43,8 % відповідно, збільшенням від'ємного приросту нових випадків туберкульозу в Україні у 8,7 разів, зменшенням показників флюорографічного обстеження та туберкулінодіагностики в Україні – на 27,5 % та 16,8 %, у Чернівецькій області – на 40 % та 39 % відповідно зі зменшенням частки хворих на ТБ, виявлених активним шляхом на фоні зниження показника смертності на 15,9 % в Україні та 20,7 % у Чернівецькій області.

2. Туберкульоз легень на фоні перенесеної коронавірусної хвороби протікав із пролонгацією інтоксикаційного синдрому у 1,9 раза ($p<0,05$), на фоні лімфопенії та підвищення частоти формування фіброзних змін в легеневій тканині в кінці інтенсивної фази лікування у 1,8 раза ($p<0,05$).

Розділ 2
АНАЛІЗ СТРУКУРИ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ТА КОМОРБІДНІЙ ПАТОЛОГІЇ

2.1. Оцінка поширеності побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати при туберкульозі легень

Проблема ефективної та безпечної фармакотерапії є актуальною у всьому світі. Лікування хворого на ТБ – один з основних розділів фтизіатричної науки. Розвиток поширених, деструктивних, резистентних форм ТБ, виникнення важких побічних реакцій (ПР) в процесі лікування – є основною проблемою у боротьбі з цією недугою. Основним компонентом лікування ТБ на сучасному етапі є поліхіміотерапія – тривале одночасне призначення кількох протитуберкульозних препаратів (ПТП), більшість з яких є потенційно гепатотоксичним. Частота лікарсько-індукованих уражень печінки на фоні протитуберкульозної поліхіміотерапії варіює в межах 5,4-67,7 %. При використанні режимів хіміотерапії (ХТ), що включають тільки препарати першого ряду, частота небажаних ПР коливається від 8 до 61 % при застосуванні резервних препаратів ці показники досягають 92 %. Щорічно збільшується кількість хворих, у яких проведення хіміотерапії важко через побічні явищ, тому досі заслуговують на увагу відомості про частоту ПР у хворих на ТБ різних категорій, виявлення факторів, що сприяють їх розвитку, виявлення факторів впливу ПР на ефективність лікування.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, небажана побічна реакція (НПР) – це «будь-яка ненавмисна, шкідлива для

організму людини реакція, що виникає при призначенні лікарського препарату у звичайних дозах з метою профілактики, лікування та діагностики». Розвиток НПР на тлі протитуберкульозної терапії знижує ефективність останньої та завдає додаткової шкоди здоров'ю та життю пацієнта. У структурі НПР одне з перших місць займають лікарські ураження печінки, частота яких коливається у межах – від 7 до 74 %.

Незважаючи на розвиток цієї потужної схеми, лікування ТБ продовжує залишатися проблемою у пацієнтів, які не переносять ці препарати. Як не дивно, хоча існує велика кількість доказів адитивної токсичності трьох стандартних препаратів у людей, частота серйозних побічних ефектів, пов’язаних з трьома основними препаратами, була низькою за результатами мета-аналізу та в більшості опублікованих контрольованих досліджень. Однак, якщо серйозні побічні ефекти все-таки виникнуть і лікування одним із трьох препаратів має бути остаточно припинено, пацієнт більше не отримує найкраще доступне лікування і може мати більший ризик невдачі лікування та рецидиву.

Оскільки ми помітили розбіжність між переносимістю стандартної терапії, як було визначено в клінічних дослідженнях, і переносимістю у наших пацієнтів, які можуть бути репрезентативними для значної частини хворих на туберкульоз в промислово розвинених країнах, ми проаналізували поточну частоту побічних-ефектів, досить серйозні, щоб викликати непереносимість стандартної терапії, та досліджено фактори ризику виникнення непереносимості.

Обстежено 230 пацієнтів з підтвердженим ТБ легень. Добові дози препаратів, що входять до складу стандартного І режиму ХТ,

розраховували згідно з концепцією хіміотерапії – ізоніазид 10 мг/кг маси тіла, рифампіцин 10 мг/кг, піразинамід 30 мг/кг та етамбутол 25 мг/кг. Добова доза даних препаратів призначається за один прийом, що створює високий пік концентрації препаратів у сироватці крові. В історії хвороби обстежених пацієнтів документували всі несприятливі побічні реакції на прийом ПТП. Середній період спостереження становив 59 днів (95% довірчий інтервал (95% ДІ) 16–133 дні).

У клінічній структурі ТБ переважав інфільтративний у 40,4 % пацієнтів та дисемінований у 27,2 % хворого ТБ легень, у 18,4 % випадків діагностовано фіброзно-кавернозний ТБ легень, ексудативний плеврит у 8,8 % пацієнтів, туберкульома у 5,2 % осіб. Бактеріовиділення встановлено у 65,8 % пацієнтів, деструкція легеневої тканини у 62,3 % хворого.

ПР алергічного характеру зустрічалися у 15% пацієнтів. Прояви ПР у вигляді еозинофілії встановлені у 25 % хворих, свербежу на внутрішній поверхні плечей та передпліч, грудях, животі, передній поверхні стегон – у 66,7 % осіб, висипки (у тому числі кропив'янка) – у 41,7 % хворих.

ПР токсичного характеру визначалися у 66,7 % випадках. Лікарсько-індуковане ураження печінки (ЛІПП) зареєстровано у 57,9% хворих, з них підтверджене лише підвищенням рівня трансаміназ у крові – у 86,4 % пацієнтів. У 13,6 % пацієнтів синдром цитолізу супроводжувався клінічними проявами (підвищення фракцій прямого білірубіну, жовтяниця, нудота, блювання). З боку нервової системи ПР токсичного характеру реєструвалися у 26,3 % пацієнтів у вигляді головного болю, у 18,4 % осіб – у вигляді розладу сну. З боку серцево-судинної системи відзначалися такі

зміни: підвищення артеріального тиску відмічено у 27,6 % хворого, біль у серці – у 10,5 % осіб, метаболічні зміни на ЕКГ – у 9,2 % пацієнтів. Прояви ПР з боку шлунково-кишкового тракту відзначалися у 63,2 % випадках у вигляді нудоти та у 55,3 % – блювання.

З боку опорно-рухового апарату ПР токсичного характеру у вигляді артралгій зафіксовано у 22,4 % хворих, у вигляді обмеження рухів у дрібних суглобах верхніх та нижніх кінцівок – у 14,5 % осіб. З боку зорового аналізатора 5,3% пацієнта відзначали випадання полів зору та двоїння предметів. ПР токсичного характеру, зокрема, медикаментозне ураження печінки спостерігалося у 57,9 % осіб ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

ПР токсично-алергічного характеру зареєстровані у 22, 8% випадках. У 65,4 % пацієнтів це виявлялося свербінням та ектеричністю шкірних покривів, нудотою, блюванням; у 19,2 % обстежених – свербінням, дрібноточковим висипом, нудотою, підвищенням артеріального тиску, болями в епігастрії; у 15,4 % осіб – висипом, болями в серці та суглобах, підвищенням рівня трансаміназ.

Етапи формування ПР наведено в таблиці, з якої видно, що ПР алергічного характеру частіше розвивається на початкових етапах хіміотерапії, що не перевищують одного місяця, а в 25 % випадків (у 3 пацієнтів із 12) на одноразовий прийом добової дози ПТП. ПР токсичного характеру у 39,5% спостереженнях розвиваються на першому місяці лікування та у 55,3 % випадках – на другому. ПР токсико-алергічного характеру в 69,2 % спостережень виявляються після отримання пацієнтом 60 доз ПТП, а в 11,5 % випадків можливий розвиток ПР при лікуванні протягом 4 місяців.

Таблиця 2.1.1

Етапи формування побічних реакцій при призначенні стандартного режиму ПТП

Етапи лікування ПТП	Алергічні ПР	Токсичні ПР	Токсико-алергічні ПР
1 доза	25%	-	3,8%
30 доза	75%	39,5%	15,4%
60 доза	-	55,3%	69,2%
90 доза	-	5,3%	-
120 доза	-	-	11,6

Методом пробного введення з одного ПТП встановлено, що ПР однією препарат відзначаються у 46,5 % випадках. Найчастіше відзначалися реакції на рифампіцин – 34,0 % випадків, на ізоніазид – у 30,2 % пацієнтів, на піразинамід – у 26,4 % хворих, на етамбутол – у 9,4% обстежених. Реакції на комбінацію препаратів спостерігалися у 53,5 % випадків ($r = 0,6$).

Тимчасове скасування ПТП було зроблено у 78,9 % випадків. Відновлення ПТП після усунення небажаних ПР здійснено у 100 % випадків. Відновлення ПР спостерігалося у 26,3 % пацієнтів, що потребувало заміни ПТП. Скасування ПТП, проведення дезінтоксикаційної, антигістамінної, гепатопротекторної терапії значно подовжували термін перебування пацієнтів у стаціонарі (в середньому на 38±11 ліжко-днів ($r = 0,7$; $p < 0,05$)).

Нами проаналізовані фактори ризику непереносимості ПТП: зловживання алкоголем (>40 г/добу-1); в/в зловживання наркотиками; гепатит в анамнезі; ураження печінки при надходженні (ферменти печінки при результаті > в 2 рази від норми); цукровий

діабет в анамнезі; інфекція вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ); і супутня терапія іншими гепатотоксичними препаратами (табл. 2.2.2).

Таблиця 2.2.2

Фактори ризику непереносимості ПТП

Кількість пацієнтів	230
Стать Ж /Ч	82/148
Вік	44 (0.5–89)
Фактори ризику	Абс/%
Вживання алкоголю	39 (32,5%)
Ураження печінки при поступлені	52 (43%)
Гепатит в анамнезі	45 (37,5%)
Цукровий діабет	41 (34%)
Прийом гепатотоксичних препаратів	34 (28%)
Позитивний ВІЛ-тест	19 (15,8%)
Споживачі ін’єкційних наркотиків	12 (10%)

Загалом, усі пацієнти з відомою високою захворюваністю резистентними штамами M. tuberculosis, усі пацієнти, які раніше лікувались, і всі пацієнти із загрозливим для життя туберкульозом отримували як початкову протитуберкульозну терапію комбінацію ізоніазиду, рифампіну та піразинаміду разом із щонайменше одним додатковим препаратом (етамбутол та/або стрептоміцин).

Загалом нами були зафіксовані лише побічні ефекти, досить серйозні, що призводить до припинення або остаточного припинення прийому одного з препаратів, включених до стандартної терапії. Клінічний моніторинг здійснювався щоденними відвідуваннями, а лабораторний моніторинг – щотижневими дослідженнями. Усі побічні ефекти спостерігалися під час перебування пацієнтів у стаціонарі.

Гепатотоксичність була прийнята як причина для тимчасового припинення терапії, якщо раніше нормальні значення печінкових трансаміназ підвищувалися більш ніж у три рази за верхню норму під час ПТП. Як підставу для остаточного припинення терапії вважалася гепатотоксичність, якщо повторний вплив препарату викликав нове швидке підвищення рівня печінкових проб більш ніж у три рази вище верхньої норми або якщо індекс трансаміназ (TI=максимальне значення/значення до терапії) збільшився до > 5 після першого впливу препаратів.

У разі екзантеми лише генералізовані шкірні ураження призводили до припинення прийому підозрюваного препарату. Артралгія була причиною для припинення прийому препарату лише тоді, коли пацієнт був із важкими вадами. Коли виникали серйозні побічні ефекти, відповідний препарат визначався одним із двох способів: або шляхом припинення дії підозрюваного препарату окремо; або шляхом припинення прийому всіх трьох препаратів з подальшим поетапним повторним введенням принаймні двох з трьох речовин.

Значення подані як медіани з 95% ДІ. В однофакторному аналізі дані категорій порівнювалися з 2x2 таблицями умовності та точним критерієм Фішера з використанням двосторонніх p-значень [13]. Усі фактори, що виявляють асоціацію з непереносимістю за однофакторним аналізом ($p<0,15$), увійшли до багатоваріантного аналізу. Для багатофакторного аналізу використовувався логістичний регресійний аналіз у номінальній логістичній моделі. Після тесту всієї моделі та тесту на відсутність відповідності були розраховані значення хі-квадрат Уолда та значення хі-квадрат

відношення ймовірності для ефектів. Значення p менше 0,05 вважалося значущим.

У 26 % пацієнтів, які спочатку отримували стандартну терапію окремо або в комбінації з іншими препаратами, необхідно було припинити прийом принаймні одного з трьох стандартних препаратів через побічні ефекти. Остаточне припинення лікування ізоніазидом, рифампіцином або піразинамідом через серйозні побічні ефекти або рецидив симптомів після повторного впливу діагностували у 23 % випадків. Найважчими побічними ефектами, що призвели до остаточного припинення лікування одним із препаратів, були гепатотоксичність (11%), екзантема (6%) та артралгія (2 %) (таблиця 2.1.3).

Проаналізували частоту тяжких ПР до окремих ПТП. Встановлено, що найвищий відсоток розвитку ПР спостерігалося при призначенні піразинаміду (15%), за ним ішли ізоніазид (7%) та рифампіцин (1,5%).

Таблиця 2.1.3.

Кількість побічних ефектів, викликаних ізоніазидом, рифампіцином або піразинамідом

Побічні ефекти	Ізоніазид	Рифампіцин	Піразинамід	Всього
Гепатотоксичність	4%	1,5%	5%	11%
Артралгія	0,2%		2%	2,2%
Екзантема	1,2%		55%	6%
ЦНС токсичність	1,5%			1,5%
Нудота			0,9%	0,9%
Інші*			1,4%	1,4%

*: включаючи периферичну нейропатію (n=6) та судоми (n=2).

У пацієнтів із гепатотоксичністю з подальшим остаточним припиненням прийому одного препарату середній максимальний рівень печінкових ферментів був підвищений до 109 Од/л для гамма-глутамінтрансферази (медіана 81 Од/л; 95% ДІ 72–146 Од/л). ТІ ≥ 5 спостерігався у 37 з 55 пацієнтів з гепатотоксичністю (67%). Медіана ТІ у цих 37 пацієнтів становила 14,5 (95% ДІ 10,2–33,9). Три препарати не відрізнялися за середнім інтервалом часу між початком терапії та виявленням гепатотоксичності (ізоніазид: 16,5 днів, 95% ДІ 7–47 днів; рифампіцин: 17,5 днів, 95% ДІ 14–33 дні; піразинамід: 18,5 днів, 95% ДІ 17–29 днів).

Екзантема, спричинена ізоніазидом, виникла через 13,5 днів лікування (95% ДІ 2–41 день), тоді як екзантема, викликана піразинамідом, виникла лише через 2 дні (95% ДІ 1–11 днів) (p=0,041). Артралгія, спричинена піразинамідом, спостерігалася через 25 днів лікування (95% ДІ 18–36 днів). Припинення прийому піразинаміду через тяжку гіперурикемію було необхідним лише у трьох пацієнтів.

Однофакторний аналіз усіх типів побічних ефектів, пов’язаних зі стандартною терапією, стосовно факторів ризику пацієнтів (таблиця 1.1.4) визначив лише наявність гепатиту в анамнезі, як значущий фактор, що передбачає токсичність стандартної терапії (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.4

Однофакторний аналіз факторів ризику тяжких побічних ефектів стандартної протитуберкульозної терапії

Фактори ризику	OR	95% CI	p-value
Жіноча стать	1.38	0.9–2.1	0.13*
Гепатит в анамнезі	2.7	1.4–5.7	0.0085*

ВІЛ-інфекція	1.96	0.5–7.5	0.45
Зловживання алкоголем	0.93	0.6–1.5	0.89
Ураження печінки при поступленні	1.33	0.8–2.2	0.27
Цукровий діабет	1.99	0.9–4.3	0.11*
Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів	1.10	0.4–2.8	0.80

*: OR: відношення шансів; 95% ДІ: 95% довірчий інтервал.

Отже, після аналізу, що включає три фактори ризику з p<0,15 в однофакторному аналізі – гепатит в анамнезі, жіноча стать та цукровий діабет, залишався достовірно пов'язаним з непереносимістю стандартної медикаментозної терапії (таблиця 2.1.5).

Таблиця 2.1.5

Багатоваріантний аналіз факторів ризику тяжких побічних ефектів стандартної протитуберкульозної терапії

Фактор ризику	OR	95% CI	p-value
Гепатит в анамнезі	3.4	1.6–7.6	0.0026
Жіноча стать	1.6	1.0–2.5	0.06
Цукровий діабет	1.2	0.45–2.6	0.75

*: OR: відношення шансів; 95% ДІ: 95% довірчий інтервал.

Багатофакторний аналіз факторів ризику припинення стандартної ПТП через єдиний побічний ефект також виявився гепатит в анамнезі (OR 5,4; 95% ДІ 1,9–15,1; p=0,0022), як значущий фактор ризику гепатотоксичності. Встановлено, що жіноча стать підвищує ризик розвитку екзантеми (OR 3,1; 95% ДІ 1,3–7,6; p=0,010). Не вдалося визначити фактор ризику припинення через артралгію.

Детальний багатофакторний аналіз припинення прийому окремого препарату через усі види побічних ефектів по відношенню до факторів ризику не показав суттєвих факторів ризику

непереносимості ізоніазиду або рифампіну, але доведено наявність гепатиту в анамнезі (OR 2,5; 95% ДІ 1,4–4,3; p=0,0045), як фактор ризику непереносимості піразинаміду.

Фактори ризику для трьох основних побічних ефектів, гепатотоксичності, екзантеми та артралгії, також були проаналізовані стосовно кожного з трьох препаратів. Однак не було виявлено значущих факторів ризику, пов'язаних з пацієнтом, щодо непереносимості окремого препарату через один побічний ефект при аналізі з використанням багатофакторного підходу.

Непереносимість стандартної ПТП, включаючи ізоніазид, рифампіцин та піразинамід, є серйозною проблемою для пацієнтів із ТБ, які перебувають у стаціонарі. Нами встановлено, що супутні захворювання вже є факторами ризику виникнення помірної гепатотоксичності.

Виявлено, що гепатотоксичність є найбільш частим побічним ефектом. Не дивно, що найважливішими факторами ризику гепатотоксичності в цьому дослідженні були попередній перенесений гепатит. Хоча ризик гепатотоксичності під час ПТП добре відомий. Деякі фактори ризику гепатотоксичності, наприклад зловживання алкоголем та в/в зловживання наркотиками або одночасне вживання інших гепатотоксичних препаратів зустрічаються вірогідно частіше (p<0,05).

Частота побічних ефектів, крім гепатотоксичності, була низькою і відповідає опублікованій частоті. Лише для піразинаміду значна частина тяжких побічних ефектів була обумовлена екзантемою та артралгією. Важливість артралгії є дискусійною, оскільки цей тип побічних ефектів виник пізно і, отже, не може бути критичним для загальної ефективності терапії. Більше занепокоєння

викликає проблема екзантеми. У більшості пацієнтів екзантема виникла безпосередньо після першої дози піразинаміду. У таких випадках була зроблена спроба повторно ввести піразинамід у зменшеній дозі, яку потім збільшували до нормальної дози у разі переносимості протягом наступних днів. Використовуючи цей підхід, більшість пацієнтів з екзантемою переносили піразинамід.

Проблема побічних ефектів ПТП у пацієнтів, які лікуються в стаціонарі, має два основні аспекти. Одним з них є безпосередній ризик розвитку важких ускладнень, що загрожують життю пацієнта. Такі ускладнення можна легко зменшити, якщо пацієнти з групи ризику контролюються належним чином, включаючи часті лабораторні дослідження. Інша сторона проблеми, яка досі не розглядалася в дослідженнях, полягає в тому, що побічні ефекти можуть призвести до відміни одного з основних препаратів. Хоча припинення прийому одного препарату може бути компенсовано іншими препаратами.

По-друге, добре відомо, що прихильність до терапії зменшується зі збільшенням тривалості лікування, а також може призвести до невдачі лікування. Пацієнти, які не отримують повний курс стандартної терапії, мають дещо вищий ризик рецидиву.

Отже, нами встановлено, що пацієнти, госпіталізовані з приводу ТБ легень, потребують більш ретельного моніторингу щодо побічних ефектів, якщо у них виявляють такий фактор ризику, як попереднє захворювання печінки. Незважаючи на ефективну протитуберкульозну терапію для більшості хворих на ТБ, все ще існує потреба в нових препаратах з нижчою токсичністю для пацієнтів із ризиком непереносимості.

Висновки:

1. У хворих на туберкульоз легень превалюють ПР токсичного характеру – у 66,7 % спостережень, зокрема, медикаментозне ураження печінки зафіксовано у 57,9 % випадків ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

2. На комбінацію протитуберкульозних препаратів ПР виникають у 53,5% випадків ($r=0,6$).

3. ПР на протитуберкульозні препарати суттєво подовжують термін перебування пацієнтів на етапі стаціонарного лікування (в середньому на 38±11 ліжко-днів ($r=0,7$; $p<0,05$)).

2.2. Визначення варіантів поширеності побічних реакцій при коморбідності ВІЛ/ТБ

Туберкульоз (ТБ) є одним із найпоширеніших опортуністичних інфекцій серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в країнах світу з обмеженими ресурсами. В Африці та Азії ТБ також є найпоширенішою причиною смертності серед ВІЛ-інфікованого населення. ВІЛ змінює клінічну картину туберкульозу з повільно прогресуючого захворювання на захворювання з високим рівнем смертності. Проспективна багатоцентрова когорта чітко продемонструвала, що ризик ТБ пов’язаний із зростанням імунодефіциту, а виникнення ТБ значно підвищує ризик смертності. Оптимальне лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих сприяє успішному лікуванні та зниження смертності.

Антиретровірусна терапія (АРТ) довела свою ефективність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ необхідне одночасне лікування як ТБ, так і ВІЛ. Крім того, пацієнти в умовах обмежених ресурсів із низьким вмістом клітин CD4 продовжують пізно звертатися до медичних працівників. Нові

епізоди опортуністичних інфекцій можуть розвинутися протягом перших кількох місяців після АРТ, а в цій ситуації найчастіше проявляється ТБ. Комплексна терапія як ВІЛ, так і ТБ, заснована на докозових дослідженях обох захворювань, показала, що є здійсненною та ефективною в боротьбі з хворобами та забезпечує кращу виживаність у різних клінічних умовах.

Хоча відповідь на протитуберкульозну терапію (ПТП) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як правило добре, багато з них потребують АРТ для досягнення довгострокового результату. Повідомлялося, що ВІЛ/ТБ є супутньою інфекцією у пацієнтів спостерігається більш високий рівень побічних реакцій (ПР) на лікування, ніж ті, у кого немає ВІЛ. До використання АРТ, це могло відображати додаткову токсичність лікування інших опортуністичних інфекцій або пов'язаних з ними специфічні протитуберкульозні засоби.

У дослідження включено 156 пацієнтів з ВІЛ/ТБ та 156 осіб контрольної групи ВІЛ-неінфікованих осіб з ТБ легень.

Таблиця 2.2.1

Порівняння ВІЛ-інфікованих осіб з туберкульозом та контрольної групи ВІЛ-неінфікованих хворих на туберкульоз

	ВІЛ-інфіковані (n=156)	ВІЛ-неінфіковані (n=156)
Медіана (діапазон) віку (роки)	35 (20–73)	33 (16–82)
Стать	81 (52%)	90 (58%)
ТБ легень	89 (57%)	80 (51%)
Медіана (діапазон) тривалості ПТП лікування (місяці)	6 (1–24%)	6 (1–36%)
Припинення ПТП лікування	9 (6%)	6 (4%)

*p<0.0001.

Призначення АРТ та ПТП проводиться згідно чинних протоколів лікування. У всіх випадках лікування ТБ проводилося на основі рифаміцину та коригувалося відповідно до наявності тесту на чутливість до мікобактерій. Стандартний режим ПТП призначали протягом 2 місяців з подальшою фазою продовження прийому двох препаратів залежно від чутливості до препаратів. Призначали стандартну дозу рифампіцину (600 мг, якщо 0,50 кг, 450 мг, якщо 50 кг), за винятком режимів, що містять одноразовий або «підсилений» інгібітор протеази, коли рифабутин вводили (150 мг на добу або 150 мг тричі на тиждень відповідно). АРТ призначалася відповідно до протоколу лікування.

У обстежених пацієнтів (156) з ВІЛ/ТБ середня кількість CD4 та навантаження ВІЛ на момент початку ПТП лікування становила 77 (діапазон 0–720) клітин/мл та 5,1 log10 (діапазон 1,7–5,9) вірусних копій/мл відповідно.

Переривання лікування та поширені серйозні (III/IV) побічні явища описані в таблиці 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

Частота серйозних (III або IV ступеня) побічних реакцій під час лікування туберкульозу відповідно до ВІЛ-статусу

	ТБ (n=156)	ТБ/ВІЛ (n=156)	p-value
Особи з принаймні одним ПР	63 (40%)	41 (26%)	0.008
Гепатотоксичність	20 (13%)	20 (13%)	1.00
Периферичні нейропатії	22 (14%)	3 (2%)	<0.0001
Шкірний висип	20 (13%)	13 (8%)	0.20
Постійна блювота	15 (10%)	3 (2%)	0.006
Артралгія	6 (4%)	1 (1%)	0.07
Особи з більш ніж одним ПР	11 (7%)	2 (1%)	0.02

Особи, які потребують переривання ПТП лікування	20 (13%)	23 (15%)	0.74

Серйозні небажані явища виникли у 63 із 156 (40%) осіб з ВІЛ-та у 41 із 156 (26%) осіб з ВІЛ/ТБ (p =0,008). Найчастішим побічним ефектом у пацієнтів з ВІЛ- була периферична нейропатія, яка виникла у 22 (14%) порівняно з 3 (2%) тих, у кого була супутня ВІЛ-інфекції (p=0,0001).

З цих 22 хворих на ВІЛ/ТБ 17 отримували супутню АРТ, а 11 використовували схеми, що містили інгібітори зворотної транскриптази уклеозиду (НІЗТ). Однак, за винятком тих, хто отримував ddI та/або d4T, у яких єдиним побічним ефектом була периферична нейропатія, загальна частота небажаних явищ мало змінювалася – 38%. В обох обстежуваних групах гепатотоксичність розвинулася у 20 (13%) із 156 осіб. Лише один випадок гепатотоксичності відбувся у людини з супутньою інфекцією гепатиту В, і жоден випадок не був пов’язаний із супутньою інфекцією гепатиту С.

Висипання з’являлися часто і з подібною частотою в обох групах. Постійна блювота була значно менше серед осіб з ВІЛ/ТБ (p=0,006), варто зазначити, що більша кількість хворих на ТБ мала більше одного серйозні побічні ефекти, ніж у групі з ВІЛ позитивним статусом (p=0,02, таблиця 2.2.2).

Переривання ПТП лікування відбулося у 13% хворих на ТБ та у 15% пацієнтів з ВІЛ/ТБ та негативним ВІЛ статусом (p=0,74). У пацієнтів з ВІЛ/ТБ 17 з 20 (85 %) перерив були вторинними через гепатотоксичність. Іншими причинами були висип (n=2) та периферична нейропатія (n=1). Серед осіб, хворих на ТБ та

негативним ВІЛ статусом, 20 з 23 (87%) перерв були вторинними через гепатотоксичність; інші три були спричинені тромбоцитопенією, блювотою та невритом зорового нерва.

В обох групах ВІЛ/ТБ і з ТБ та негативним ВІЛ статусом майже всі перерви ПТП лікування відбувалися протягом перших 2 місяців. Усі такі перерви тривали не менше 1 тижня. АРТ було припинено у 10 % осіб з ВІЛ/ТБ, коли вони отримували ПТП лікування (4 через побічні явища, пов'язані з АРТ (3 мали СВІС) і 7 – через вірусологічну невдачу). Ще у 12 осіб (11%) режим АРТ був змінений в період ПТП лікування. Порівняння частоти ПР, так і перериви у лікуванні ТБ були вдвічі вищими в групі з ТБ, ніж у групі з ТБ та позитивним ВІЛ статусом 38 % проти 32 % для небажаних явищ; 17 % проти 19 % для переривання лікування (p=0,03).

82 пацієнти з ВІЛ/ТБ, які почали АРТ після лікування ТБ, 32 пацієнти – протягом 2 місяців (середня (діапазон) кількість CD4 40 (10–390) клітин/мл) і 50 розпочали через 2 місяці (медіана (діапазон) кількість CD4 52 (10–400) клітин/мл)). Частота ПР у тих, хто починав АРТ протягом 2 місяців і через 2 місяці, становила 53 % і 48% відповідно; перерви в лікуванні мали місце у 16% та 18% відповідно.

Нами встановлено, що лікування ТБ було пов'язано з більшою частотою серйозних ПР (III/IV ступеня) у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією, ніж у пацієнтів лише з ТБ (40 % проти 26 %).

Найпоширенішою причиною припинення ПТП лікування був гепатит. Це відбувалося переважно протягом перших 2 місяців лікування, середній час перерви на протитуберкульозному лікуванні становив 4 тижні. Таким чином, більшість переривань потребували повного повторного лікування. Нами встановлено, що це

відбувається з однаковою частотою як у ВІЛ-інфікованих, так і у неінфікованих пацієнтів.

РОЗДІЛ 3
СТРУКТУРА ФОРМУВАННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ТБ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОНТРАНСФЕРАЗИ (Т1 І М1)

Одними із генів, експресія яких відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до впливу вільних радикалів за рахунок пероксидного окиснення ліпідів та окисного модифікування білків, запобіганні поломок ДНК, біосинтезі простагландинів, транспортуванні та метаболізмі білірубіну, гормонів, є гени, які кодують синтез глутатіон-S-трансферази (GST) [169]. GST – ферменти другої фази системи детоксикації, які захищають організм від ендогенного окисного стресу, а також екзогенних токсинів, каталізуючи кон’югацію сульфгідрильних груп відновленого глутатіону та знешкоджуючи різноманітні електрофільні сполуки, у тому числі, продукти окиснення ліпідів та ДНК.

Аналіз доступних джерел літератури свідчить про неодностайність результатів щодо частоти розвитку гепатиту у хворих на ТБ, індукованого тривалим прийомом протитуберкульозних препаратів (ПТП) в асоціації з генотипами генів сімейства GST. Так, в популяції мешканців Західної Індії, хворих на активний ТБ, нульові генотипи генів GSTM1 та GSTT1 у поєднанні та окремо (0/0) є чинниками ризику появи гепатотоксичності за прийому ПТП (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу); натомість, у мешканців Бразилії поява гепатиту на тлі прийому ізоніазиду не асоціювала із

поліморфними локусами генів GST, однак, залежала від експресії гена N-ацетилтрансферази типу 2 (NAT2): повільні ацетилятори були єдиним чинником ризику появи гепатиту на тлі прийому ПТП (OR=3,59, 95% CI, 2,53-4,64, p=0,02); у жителів північної Індії теж не виявили асоціації GSTM1 "нульового" генотипу і частоти індукованої АМБП гепатотоксичності, як і в мешканців китайської популяції (n=4304) за поєднання GSTM1 та GSTT1 0/0 генотипів. Суперечливі результати досліджень засвідчують не тільки складну фармакогеноміку і фармакогенетику антимікробних препаратів, що використовують, у т.ч., у лікуванні ТБ, але і популяційну та етнічну залежність ефективності їх застосування з формуванням індукованого ПТП гепатиту.

На сьогоднішній день недостатньо даних щодо асоціації делеційного поліморфізму генів детоксикації та антиоксидантного захисту GSTM1 та GSTT1 із частотою поширеності побічних реакцій при вперше діагностованому туберкульозі легень.

Метою фрагменту роботи було вивчення структури формування побічних реакцій при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від варіанту поліморфізму генів метаболізму ксенобіотиків глутатіонтрансферази (Т1 і М1).

В основу клінічного дослідження покладено комплексне вивчення і спостереження за пацієнтами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах, дослідження проведені упродовж 4-х річного періоду. У цілому, об’єктом дослідження стали 100 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Геномну ДНК виділяли з цільної венозної крові.

Поліморфні ділянки GSTM1 та GSTM1 виділяли за допомогою мультикомплексної полімеразної ланцюгової реакції, згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму за M. Arana et all (1996). Делеції гена відповідає відсутність відповідної смужки на електрофореграмі. Для статистичного аналізу даних використовували програму STATISTICA, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Різницю у розподілі частот генотипів та їх поєднань між групами розраховували за допомогою критерію $\chi 2$. Відмінності розглядали як достовірні при рівнях значимості $p<0,05$. Про асоціацію генотипів зі схильністю до туберкульозу легень судили по величині відношення шансів (odds ratio, OR).

Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів аналізованих генів наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл комбінацій ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Групи спостереження		ВШ [95% ДІ]	χ^2p
	Дослідна група, n=96 (%)	Контрольна група, n=50 (%)		
GSTM1+/GSTT1+ n=92 (%)	66 (68,75)	26 (52,0)	2,03 [1,0-4,10]	χ^2=3,96 p=0,047
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=15 (%)	9 (9,37)	6 (12,0)	0,76 [0,25-2,27]	χ^2<1,0 p>0,05
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=35 (%)	17 (17,71)	18 (36,0)	0,38 [0,17-0,83]	χ^2=6,04 p=0,014
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	4 (4,17)	0	-	-

Примітки:

1.GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;

2. ВШ – відношення шансів;

3. 95%ДІ – довірчий інтервал;

4. p – вірогідність різниць показників;

5. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Делеційний генотип із відсутністю ізоформ ферментів GST позначали як GSTM1 0/0, чи GSTT1 0/0. Гомо, чи гетерозиготність за функціональним алелем позначали як GSTM1+, чи GSTT1+. Гаплотип нормальних функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+/GSTT1+) спостерігали у 63,01 % (n=92) обстежених: 45,21 % (n=66) – у хворих на ТБ, 17,81 % (n=26) – у контролі (χ^2=3,96, p=0,047). "Несприятливий" делеційний варіант гена GSTM1 виявили майже в кожного четвертого (23,97%, n=35): у 11,64 % (n=17) хворих на ТБ, та у 12,33 % (n=18) ПЗО (χ^2=6,04, p=0,014). Натомість мутацію генаGSTT1 (0/0) фіксували у 2,33 рази рідше, ніж гена GSTM1: загалом у 10,27 % (n=15) обстежених, серед них у 6,16 % (n=9) хворих на ТБ та у 4,11 % (n=6) осіб групи контролю (p>0,05). Загалом, наявність мутаційного генотипу хоча б за одним геном виявляли майже у кожного третього обстеженого – 36,99 % (n=54), серед них тільки у чотирьох осіб було поєднання гомозигот за мінорним алелем (табл. 3.1).

Расовий і популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення делеційного генотипу із відсутністю обох ізоформ ферментів GST (GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0) в обстеженій нами популяції (P_D=0,027) є у 2,3 рази менша, ніж в осіб європеоїдної раси (P_D=0,062-0,105) і у 9,1 разів менша, ніж серед монголоїдів

(P_D=0,246-0,248), що можна трактувати особливостями регіону проживання та недостатньо великою вибіркою серед практично здорових.

Розподіл гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту резистентності МБТ

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	ВДТБ, n=46 (%)	МРТБ, n=20 (%)	ПРТБ, n=30 (%)	χ^2p
GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	35 (76,09)	10 (50,0)	21 (70,0)	χ^2=4,90 p=0,086
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	3 (6,52)	3 (15,0)	3 (10,0)	χ^2<1,0 p>0,05
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	8 (17,39)	4 (20,0)	5 (16,67)	χ^2=1,61 p>0,05
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	0	3 (15,0)	1 (3,33)	-

Примітки: 1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи; 2. ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень; 3. p – вірогідність різниць показників; 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

У хворих на ВДТБ вірогідно частіше спостерігали сприятливу комбінацію функціональних алелей аналізованих генів (GSTM1+ / GSTT1+), ніж у таких із МРТБ – на 26,09 % (χ^2=4,37 p=0,037). За

рештою гаплотипів вірогідних відмінностей у частоті виявлення з урахуванням варіанту резистентності МБТ не встановили.

Епідеміологічний аналіз гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, як факторів ризику ТБ, засвідчив, що гаплотип GSTM1+ / GSTT1+ підвищує ризик ВДТБ легень у 1,46 рази за відношення шансів 2,94 [95 %CI: 1,22-7,05, p=0,014] (табл. 3.3). Окрім того, у хворих на ТБ легень, носіїв мутаційного генотипу гена GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 варіант) найнижчий ризик появи ВДТБ в обстеженій популяції - 0,48 [95 %CI RR: 0,23-1,0], із ймовірністю – 0,37 [95 %CI OR: 0,14-0,97, p=0,04].

Таблиця 3.3

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1та GSTT1 як фактори ризику туберкульозу легень

Види туберкульозу легень		Потенційний фактор ризику / протекції		
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0
ВДТБ	RR	1,46	1,84	-
	95% CI RR	1,07-2,0	0,49-6,93	-
	OR	2,94	1,95	-
	95% CI OR	1,22-7,05	0,46-8,32	-
	P	0,014	>0,05	-
МРТБ	RR	1,04	0,80	0,13
	95% CI RR	0,62-1,74	0,22-2,89	0,01-1,21
	OR	1,08	0,77	0,12
	95% CI OR	0,38-3,06	0,17-3,44	0,01-1,19
	P	>0,05	>0,05	>0,05
ПРТБ	RR	0,74	1,20	0,60
	95% CI RR	0,52-1,06	0,32-4,45	0,04-9,24
	OR	0,46	1,23	0,59
	95% CI OR	0,18-1,21	0,28-5,32	0,04-9,52
	P	>0,05	>0,05	>0,05

Частота формування побічних реакцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із урахуванням гаплотипів алельних варіантів ізоформ аналізованих генів наведена в таблиці 3.4. За відсутності мутацій генів (GSTM1+ / GSTT1+) відносно рідше зустрічали побічні реакції на ПТП (χ^2=4,07, p=0,044). Натомість, за мутації ізоформи GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотип) навпаки вірогідно частіше реєстрували наявність побічних реакцій у пацієнтів (χ^2=4,21, p=0,04).

Таблиця 3.4

Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 при ТБ легень залежно від наявності побічних реакцій на протитуберкульозні препарати

Комбінація ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1, n (%)	Відсутність побічної реакції, n=48 (%)	Поєднання 2-х, чи 3-х супутніх патологій,n=19 (%)
GSTM1+/GSTT1+, n=66 (%)	57 (59,09)	9 (47,37)
GSTM1+/GSTT1 0/0, n=9 (%)	8 (13,64)	1 (5,26)
GSTT1+/GSTM1 0/0, n=17 (%)	10 (13,64)	8 (41,10)
GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, n=4 (%)	3 (13,64)	1 (5,26)

Примітки:

1. GSTM1+, GSTT1+ – наявність функціонального алеля генів глутатіон S-трансфераз GSTM1, GSTT1; GSTM1 0/0, GSTT1 0/0 – нульові генотипи;

2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Потенційні генетичні чинники ризику появи побічних реакцій на протитуберкульозну терапію у чотирьох обраних комбінаціях гаплотипів наведено у таблиці 3.5. Наявність у хворих на

туберкульоз GSTM1+/ GSTT1+ гаплотипу знижує ризик появи побічних реакцій – у 1,51 разу за відношення шансів 3,46 [95 %CIOR: 1,01-11,90, p=0,042]. Вірогідно низькою є ймовірність виникнення ПР на ПТП у пацієнтів із GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотипом [OR=0,21, 95 %CIOR: 0,07-0,71, p=0,007].

Таблиця 3.5

Гаплотипи алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 як фактори ризику появи коморбідних станів у хворих на туберкульоз легень

Види супутньої патології		Потенційний фактор ризику		
		GSTM1+/ GSTT1+	GSTM1+/ GSTT1 0/0	GSTT1+/ GSTM1 0/0
Відсутність побічних реакцій	RR	0,88	0,88	0,37
	95% CI RR	0,57-1,36	0,24-3,20	0,12-1,15
	OR	0,75	0,86	0,28
	95% CI OR	0,27-2,07	0,19-3,82	0,07-1,08
	p	>0,05	>0,05	0,054
Побічні реакції на ПТП	RR	1,51	1,11	0,30
	95% CI RR	1,10-2,07	0,34-3,65	0,11-0,81
	OR	3,35	0,12	0,21
	95% CI OR	1,28-8,73	0,29-4,31	0,07-0,71
	p	0,012	>0,05	0,007

Розподіл гаплотипів ізоформ алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 з урахуванням етапів формування побічних реакцій наведено в таблиці 3.6. У хворих на ТБ носіїв комбінації диких алельних варіантів (GSTM1+ / GSTT1+) під впливом терапії вірогідно рідше виникали побічні реакції токсичного чи іншого характеру 12,12 % (χ^2=19,22, p<0,001). Наявність нульового генотипу гена GSTM1 у гаплотипі (GSTT1+ / GSTM1 0/0) асоціює з

гіршою відповіддю на лікування 58,82 % (p<0,001). У всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) (n=4) спостерігали токсично-алергічні побічні реакції.

Таблиця 3.6

Розподіл гаплотипів алельних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від етапів формування побічних реакцій

Динаміка рентгенологічних змін під впливом терапії	GSTM1+/ GSTT1+, n=66 (%)	GSTM1+/ GSTT1 0/0, n=9 (%)	GSTT1+/ GSTM1 0/0, n=17 (%)	GSTT1 0/0/ GSTM1 0/0, n=4 (%)
Алергічні ПР, n=18 (%)	4 (6,06)	2 (22,22)	9 (52,94)	3 (75,0)
Токсичні ПР, n=3 (%)	0	1 (11,11)	1 (5,88)	1 (25,0)
Токсико-алергічні ПР, n=21 (%)	4 (6,06)	3 (33,33)	10 (58,82)	4 (100)

Узагальнюючи поданий у даному розділі матеріал слід зазначити, що:

1. у 39,99 % обстежених є наявною мутація в промоторній зоні досліджуваних генів GST (у 20,55 % хворих на ТБ та у 16,44 % практично здорових), серед них більше половини (64,81 %) є носіями патологічного 0/0-генотипу гена GSTM1 у гаплотипі, тоді як комбінація гомозиготної мутації гена GSTT1 0/0 зустрічається у 2,33 рази рідше і наявна майже у кожного третього (27,78 %) обстеженого. 4,17 % хворих на ТБ легень є носіями патологічних генотипів обох ізоформ генів GST.
2. за відсутності мутацій генів (GSTM1+ / GSTT1+) відносно рідше зустрічали побічні реакції на ПТП (χ2=4,07, p=0,044). Натомість, за мутації ізоформи GSTM1 (GSTT1+ / GSTM1 0/0 гаплотип)

навпаки вірогідно частіше реєстрували наявність побічних реакцій у пацієнтів ($\chi 2=4,21$, $p=0,04$).

3. наявність у хворих на туберкульоз GSTM1+/GSTT1+ гаплотипу знижує ризик появи побічних реакцій – у 1,51 разу за відношення шансів 3,46 [95 %CIOR: 1,01-11,90, p=0,042].
4. у всіх носіїв мутантних генотипів за обома генами (GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0) (n=4) спостерігали токсично-алергічні побічні реакції.

Розділ 4
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД СПЕКТРУ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ

Туберкульоз (ТБ) та цукровий діабет (ЦД) є одними з важливих проблем сучасної медицини, що мають прямий вплив на соціально-економічні показники розвитку суспільства. Зв'язок ЦД та туберкульозу є більш помітним у країнах, де туберкульоз є епідемічним, а тягар цукрового діабету має тенденцію до лінійного зростання.

Актуальність проблеми ТБ та ЦД зумовлена з одного боку, зростанням числа хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю збудника, а з іншого – неухильним збільшенням числа осіб з різними формами порушення вуглеводного обміну. Отже, сучасна об'єктивна реальність підвищує актуальність проблеми даної поєднаної патології, а також зумовлює необхідність вивчення та правильного розуміння механізмів розвитку туберкульозної інфекції у даної категорії хворих.

Поєднану патологію варто розглянути через призму перебігу ЦД, оскільки його питома вага в структурі поєднаної патології за останні роки значно зросла і продовжує стрімко збільшуватися.

Загальноприйнятим на сьогодні є постулат, що саме захворювання на ЦД є фоном для розвитку туберкульозного запалення і така коморбідність не тільки значно обтяжує перебіг специфічного процесу, а і є одним з основних факторів ризику розвитку рецидиву туберкульозу (рівень доказовості А).

ЦД – серйозний і, як правило, незворотний стан здоров'я, що потребує контролю і лікування протягом усього життя. У різних країнах світу поширеність ЦД складає від 4 до 11 %. Розвиток ускладнень від цієї хвороби зумовлює суттєве зниження якості життя людини, втрату працездатності, зменшення на 30 % тривалості життя, підвищення у 2-3 рази смертності та значні фінансово-екномічні витрати на їх лікування.

За оцінкою експертів Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation), приблизно 12 % витрат на охорону здоров’я (щорічно понад 670 млрд доларів США) припадає на лікування ЦД та його ускладнень. У 2019 році в світі було зареєстровано 437 мільйонів людей з ЦД, а кількість людей, що прогнозується, збільшиться до 629 мільйонів до 2045 року. Щороку, у 10 мільйонів нових людей, за оцінками, розвиватиметься ЦД, і до 5 мільйонів людей можуть померти від ускладнень, повязаних з порушенням вуглеводного обміну [73]. Загалом 12 % смертей у світі викликані діабетом, з них 43 % у віці до 70 років [112]. Ця, по суті своїй, глобальна пандемія залишається поза контролем, маючи тенденцію до збільшення в кожній країні світу.

У більшості регіонів ВООЗ ЦД не обов'язково є "хворобою достатку", оскільки поширеність ЦД в окремих сільськогосподарських регіонах досягла або перевищила рівень, який можна знайти у більш заможних урбанізованих конгломераціях. До 95% діагностованих випадків страждають на ЦД 2 типу. Збільшення саме ЦД 2 типу пов’язане з глобалізацією та урбанізацією, ерозією традиційних дієт, меншою фізичною активністю та збільшенням споживання високорафінованих та більш енергоємних продуктів.

ЦД може призвести до багатьох серйозних ускладнень для здоров’я, особливо мікросудинних та макроваскулярних, а також збільшується ризик розвитку інфекційних захворювань, у т.ч. ця хвороба у рази підвищує смертність від вірусу SARS-Cov-2, що є підгрунттям у подальшому, ймовірно, до зниження опірності до туберкульозної інфекції.

Епідеміологічні дослідження проблеми ЦД в Україні також свідчать про постійне збільшення числа хворих серед населення на 5-6 % щорічно. Відомо, що ЦД діагностується у 50 українців щодня. Всього в нашій країні налічується більше 1,5 млн. хворих на ЦД, близько 9 тис. з них – діти. Це становить приблизно 3,5 % від усього населення що значно менше, ніж в деяких інших країнах Європи (у Німеччині – 10,2 %, Франції – 6,2 %, Швеції – 7,3 %, Іспанії – 9,9 %). Однак, фахівці вважають, що фактична поширеність ЦД в Україні є вищою у 2-2,5 рази за рахунок недодіагностованих випадків захворювання.

Саме ЦД, як медичний фактор ризику, найбільш часто викликає загострення туберкульозного процесу і є причиною низької ефективності лікування та розвитку ПР. Внаслідок порушення обмінного метаболізму змінюється проникність всіх біологічних мембран. Ці порушення проявляються їх підвищеною проникністю та переважанням явищ ексудації, внаслідок безперешкодного виходу в зону ураження медіаторів запалення. Саме за таким механізмом реактивуються старі вогнища туберкульозної інфекції.

Важливу роль уреактивації посттуберкульозних залишкових змін відіграють не тільки порушення обмінних процесів та толерантності до глюкози, а й аутосенсибілізація до власних тканин, що характерно для ЦД. Патофізіологічні зміни, що виникають в

організмі при ЦД сприяють швидкому, переважно, гематогенному поширенню збудника, внаслідок чого виникають генералізовані форми туберкульозного процесу.

Окремими дослідниками доведено, що при ЦД спостерігається схильність до гіперсенсибілізації, що ускладнює перебіг туберкульозного процесу через виникнення алергічних реакцій різного ступеня вираженості, що спонукає до зміни схеми лікування і часто є потенційною загрозою виникнення хіміорезистентностіу мікобактерій туберкульозу збудника.

Ціла низка проведених за останні десятиріччя досліджень установила достовірно факт, що ЦД значно погіршує перебіг туберкульозу, пролонгуючи тривалість захворювання (± 2,2 місяці) і більш важче протікання з переважанням у патогензі явищ альтерації та ексудації.

Ще однією особливістю «тандему» цих двох захворювань є високий ризик виникнення непереносимості лікарських засобів, застосованих для етіотропного лікування, що неодмінно призводить до зміни схеми та тактики лікування і також сприяє розвитку хіміорезистентності збудника туберкульозу.

Окремі дослідники стверджують, що ЦД збільшує ризик відмови від лікування ТБ та є причиною втрати пацієнта від подальшого спостереження.

До сьогодні, достовірно не відомо, чи погані результати лікування туберкульозу, описані серед тих, хто має гірший глікемічний контроль, зумовлені наявними ускладненнями пов'язаними з ЦД, або самою гіперглікемією та порушенням обмінного метаболізму.

Ризики рецидиву ТБ в осіб, які закінчили протитуберкульозне лікування, також є вищими серед хворих на ЦД порівняно з тими, які не мають порушень вуглеводного обміну: чи це пов’язано з реактивацією захворювання первинним туберкульозом Mycobacterium або реінфекцією іншого штаму Mycobacterium tuberculosis, невирішене питання сьогодення [133].

Мета фрагменту дослідження – комплексна ретроспективна оцінка поширеності,особливостей перебігу, ефективності лікування синтропії, попередження розвитку поічних реакцій мультирезистентного туберкульозу та цукрового діабету серед пацієнтів окремих регіонів України (Чернівеьцка, Харківська, Тернопільська області).

В основу нашого дослідження покладений комплексний аналіз статистичних даних, отриманих за результатами ретроспективного дослідження 762 історій хвороб та випадків МРТБ в реєстрі хворих на туберкульоз в Чернівецькій, Харківській, Тернопільській областях України за 2016-2019 роки. Визначені основні епідеміологічні аспекти поширеності ЦД у хворих на МРТБ, виникнення побічних реакцій на протитуберкульозну терапію (ПТТ) у таких пацієнтів та проведена оцінка ефективності лікування стандартними схемами такої поліморбідності.

Критерії включення в дослідження: пацієнти з легеневими формами туберкульозу у яких виявлено мультирезистентні штами МБТ з супутнім діагнозом цукрового діабету та без нього.

У всіх хворих за ретроспективним аналізом діагностований випадок мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). Було виділено дві групи: 1-шу групу склали 88 хворих на МРТБ з супутньою коморбідністю ЦД, 2-гу групу склали 674 хворих з діагнозом МРТБ

без наявності супутнього ЦД. Типи хворих обох груп були репрезентативні за віком та статтю.

Вік пацієнтів вар'ював від 20 до 78 років, а середній вік становив 41,7±3,4 % роки.Більшість обстежуваних пацієнтів склали особи чоловічої статі –576 (75,6 %).

Проводився аналіз та оцінка загальноклінічних симптомів, даних ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, рентгендослідження органів грудної порожнини, загальногота біохімічного аналізів крові (рівень загального білка, загального білірубіну, АсАТ, АлАТ, сечовини, креатиніну, показники тимолової проби), цукру крові.

Дизайн дослідження відповідав відкритому, клінічному, вибірковому, проспективному спостереженню. Первинні облікові дані ретроспективного аналізу занесені нами у базу даних на основі програмної оболонки IBMSTATISTICA, версія 13,0 (серійний номер AXAR207F394425FA-Q). У процесі статистичної обробки результатів дослідження визначали тип розподілу даних, вірогідність отриманих результатів та інші види аналізів. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірку (M) величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення. Для порівняння даних двох груп з нормальним роз приділенням використовували критерій Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю $p<0,05$.

Важливість обраної синтропії обумовлена низкою об'єктивних обставин. Серед них – неухильне наростання поширеності порушень вуглеводного обміну серед населення і збереження напруженої ситуації з МРТБ. Епідеміологічна ситуація має

стратегічне значення для країни в цілому, так як за прогнозами, у зв'язку з епідемічними умовами щодо поширеності короновірусу слід очікувати подальшого збільшення числа хворих з синтропією ЦД/МРТБ.

Аналіз доступного статистчиного матеріалу показує, що за останні 15-20 років відбувається безперервний прогресивний ріст питомої ваги поєднаної патології та мультирезистентного туберкульозу в структурі захворюваності на туберкульоз (рис. 3.1).

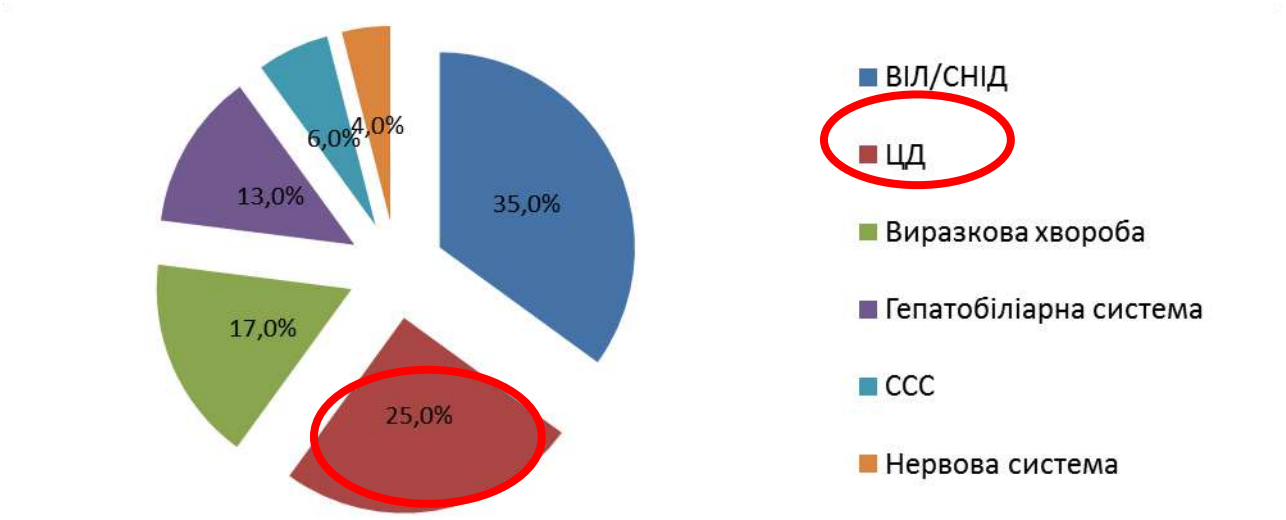

Рис. 4.1. Структура супутньої патології у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Найчастіше туберкульоз поєднується з ВІЛ/СНІД у 35% випадків, на другому місці поєднання з цукровим діабетом – 25% випадків, виразкова хвороба зустрічалася у 17% хворих на туберкульоз, хвороби гепатобіліарної системи – у 13%, патологія серцево-судинної та нервової системи – у 6 та 4% відповідно.

Розглядаючи тип випадку ТБ у наших пацієнтів ми встановили, що в обох групах дослідження переважав рецидив ТБ – 49 випадків (55,7 %) проти ВДТБ 39 випадків (44,3 %) осіб в основній групі; 363

випадки (53,9 %) проти 311 (46,1 %) у групі контролю (p<0,05) (рис. 4.2).

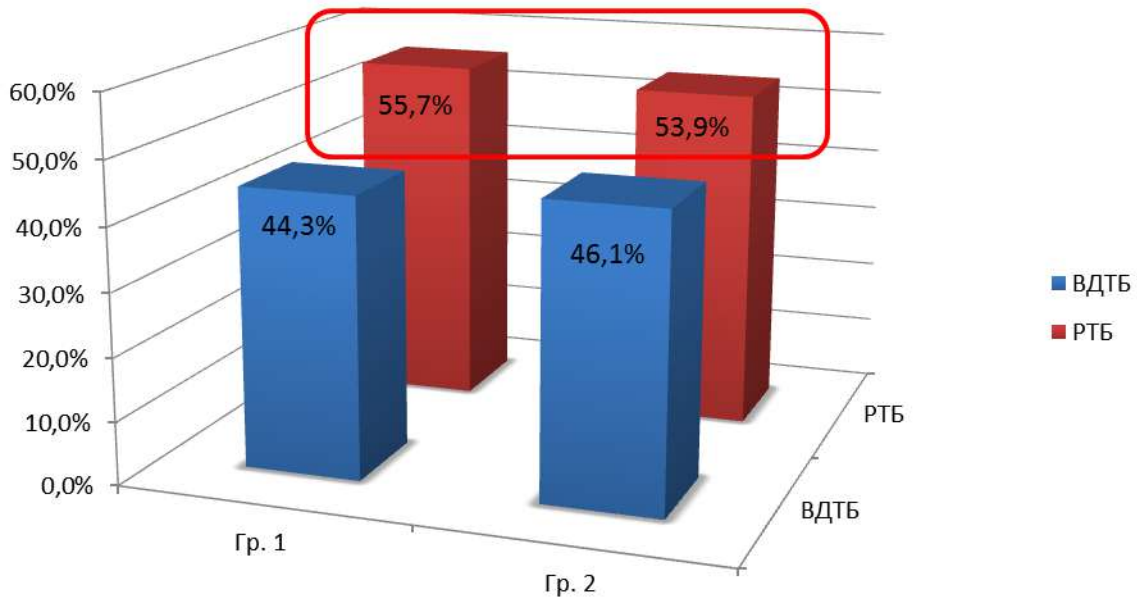

Рис. 4.2. Тип випадку МРТБ

Аналізуючи поширеність ТБ процесу в легенях за клінічними формами туберкульозу нами вірогідно встановлено наявність важчих клінічних форм у пацієнтів основної групи.

На рисунку 3.3 продемонстровано, що у пацієнтів 1-ї групи вірогідно частіше реєструвалися важкі, поширені процеси в легенях порівняно з контролем, так дисемінований ТБ в 2 рази частіше ніж у групі 2, казеозна пневмонія - у 3 рази, міліарний ТБ - у 4 рази та фіброзно-кавернозний - у 2 рази частіше (p≤0,05 в усіх випадках). Отримані дані вказують на масивніше ураження легеневої тканини у хворих з супутньою патологією ЦД. Ще одним беззаперечним доказом цього є те, що поширеність туберкульозного процесу на 3 і більше сегментів спостерігалось у 72,7 % пацієнтів основної групи проти 51,9% у групі контролю. Також, в основній групі показник бактеріовиділення реєструвався у всіх 100 % пацієнтів проти 93,9 % у групі 2 (p<0,05).

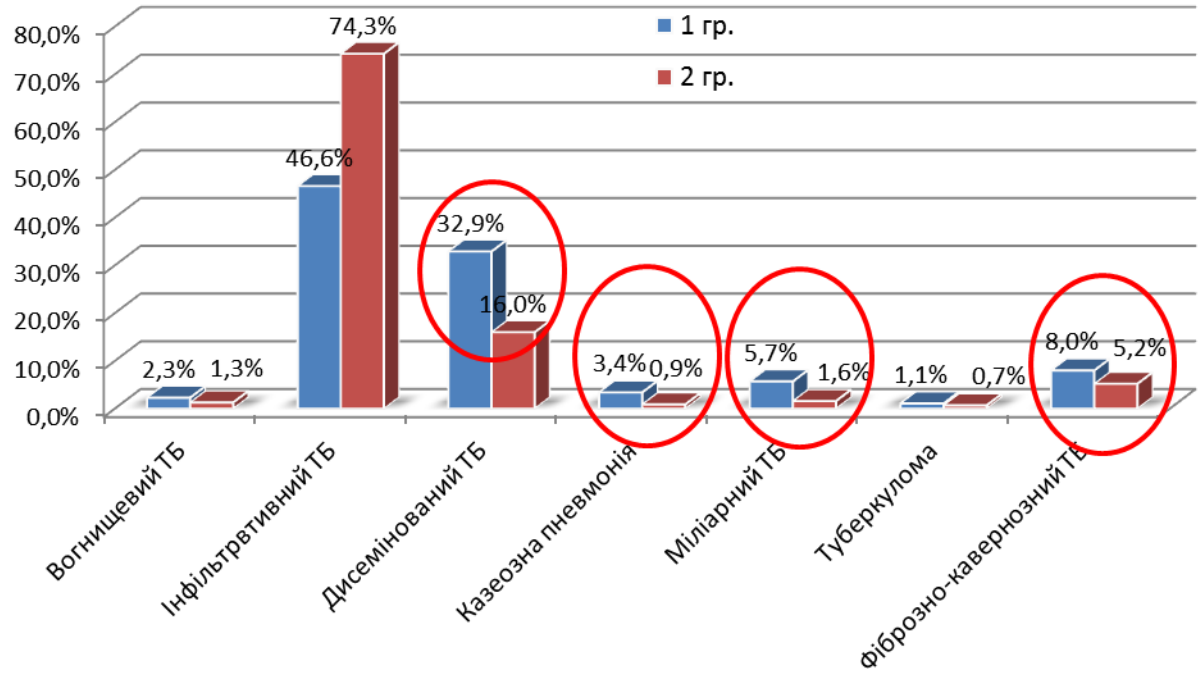

Рис. 4.3. Рентгенологічна характеристика туберкульозного процесу при комрбідності ЦД/МРТБ

Ретроспективний аналіз показав, що у пацієнтів, включених у дослідження, у 28 випадках (31,2 %) одночасно з туберкульозом легень був виявлений цукровий діабет; у60 випадках (68,8%) цукровий діабет розвинувся раніше туберкульозу і був фоном для маніфестації туберкульозної інфекції, при цьому середня тривалість захворювання склала 6,4 ± 1,2 роки (рис. 4.4).

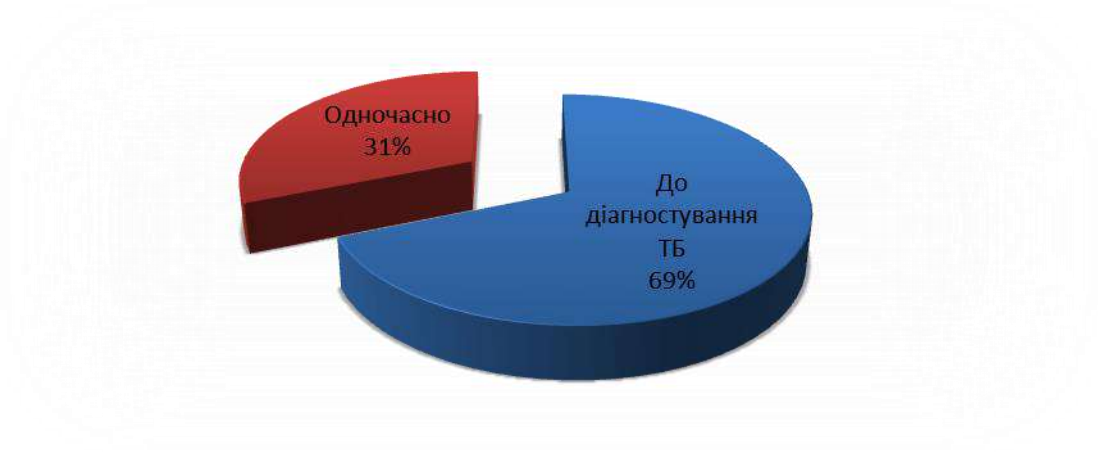

Рис. 4.4. Встановлення діагнозу ЦД у хворих на МРТБ

У більшості пацієнтів було верифікований цукровий діабет типу 2 – 64 (72,7 %). За ступенем тяжкості цукрового діабету пацієнти розподілялися наступним чином: з середньою тяжкістю – 48 пацієнтів (54,5 %), з важким ступенем – 8 пацієнтів (9,1 %) із легким ступенем – 30 (36,4 %).

Залежно від форми компенсації цукрового діабету розподіл був наступним: компенсований – 27 пацієнтів (30,7%), субкомпенсований – 49 пацієнтів (55,7 %) і декомпенсований цукровий діабет –12 пацієнтів (13,6 %) (рис. 4.5).

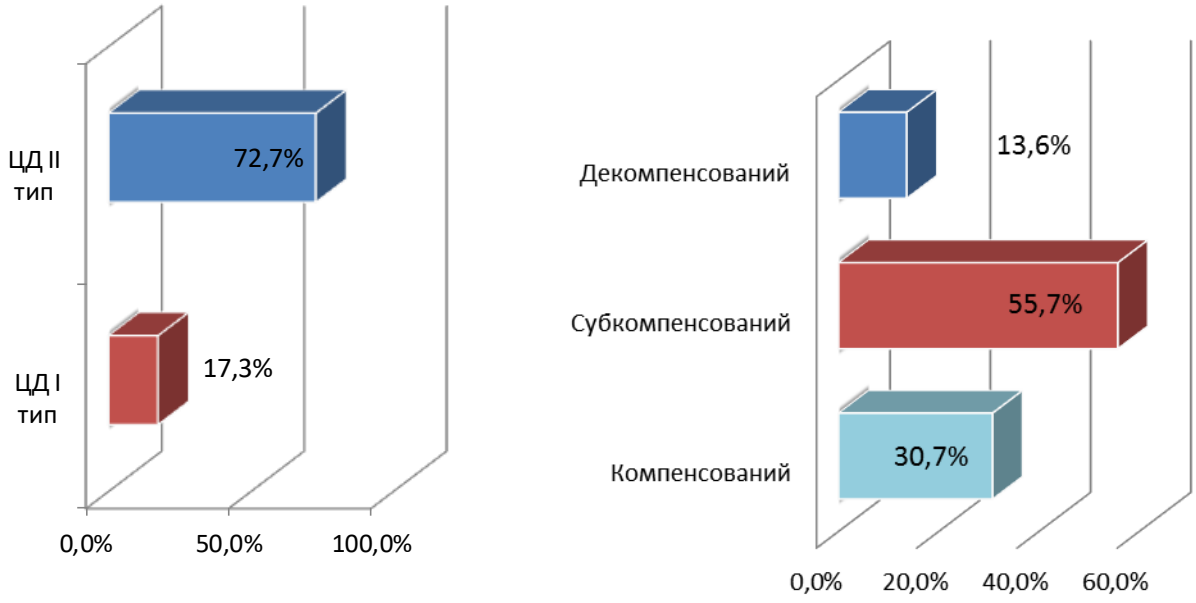

Рис. 4.5. Тип та форми компенсації цукрового діабету у пацієнтів з МРТБ (основна група)

За даними анамнезу було уточнено додаткові фактори ризику розвитку туберкульозу у хворих на цукровий діабет. Оцінюючи, зокрема, соціальні чинники встановили, що основна частина пацієнтів відносилася до категорії безробітних – 69 пацієнтів (78,4 %), при цьому середню освіту мали 34 особи (38,6 %) осіб, середньо-спеціальна – 36 (40,1 %) і вища – 18 (21,3 %). Велика

частина пацієнтів оцінювала свої умови проживання як задовільні – 80осіб (90,1 %), при цьому у 8 пацієнтів (9,9 %) вони були незадовільними.

Шкідливі звички мали 46 пацієнтів (52,3 %), з них 9 пацієнтів (10,2 %) регулярно вживали алкоголь, курили – 42 хворих (47,7 %), наркозалежним був 1 пацієнт (1,1 %). У місцях позбавлення волі раніше знаходилося 3 пацієнтів (3,4 %) з поєднаною патологією.

При виявленні туберкульозного процесу у більшої частини пацієнтів домінувала клінічна симптоматика, зумовлена проявом запального процесу: інтоксикаційний синдром відзначений у 58 (65,9 %) пацієнтів 1-ї групи проти 317 (47 %) пацієнтів 2-ї групи, бронхолегеневий – у 25 (28,4 %) осіб основної групи проти 124 (18,4 %) групи контролю, поєднання даних синдромів – у 21 (23,9 %) пацієнта з коморбідною патологією МРТБ/ЦД проти 95 (9,6 %) пацієнтів без супутньої патології ЦД і тільки у 6 (6,8 %) пацієнтів гр. 1 проти 124 (18,4 %) пацієнтів 2-ї групи самопочуття не страждало (рис. 3.6). Ступінь інтоксикації розраховували по лейкоцитарному індексу інтоксикації, при цьому середній рівень показника в основній групі склав 2,9±0,3 од. проти 1,7±0,1од. у групі контролю. При нормі 0,5-1,5 од.

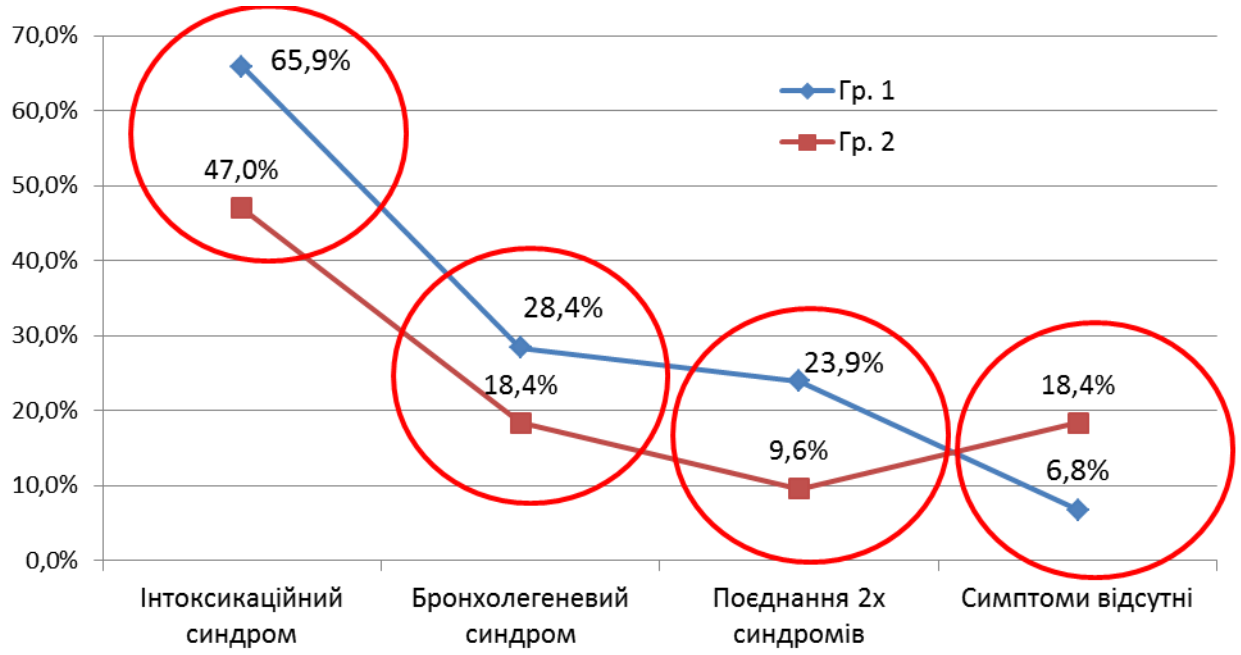

Рис. 4.6. Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних вибірок при коморбідності МРТБ/ЦД

За результатами клінічного дослідження крові в обох групах в однаковій мірі реєстрували прискорення ШОЕ, анемію, лейкоцитоз, лімфопенію. При поступленні в стаціонар цукор крові в середньому був 10,6±1,1 ммоль/л у групі 1 проти 3,7±0,8ммоль/л. групи контролю.

Проте, основним параметром через призму якого нам важливо розглядати дану поліморбідність є ефективність лікування туберкульозу (рис. 3.7).

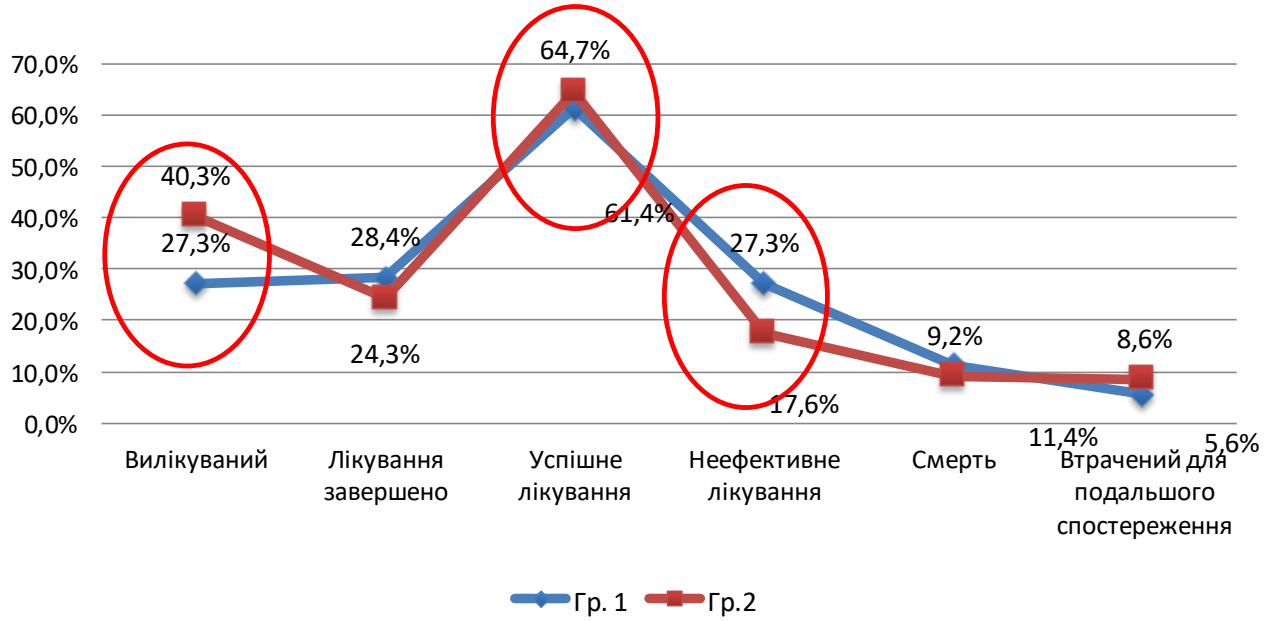

Рис. 4.7. Результати лікування в обох групах дослідження

Як видно з рисунка 4.7 показник успішного лікування у гр.2 вірогідно вищий ніж у гр. 1 (64,7 % проти 61,4 %; (p<0,05)). Проте, більш вагомою вірогідною різницею характеризується показник вилікування, який в основній групі складає 27,3 % проти 40,3 % у групі контролю (майже у 2 рази; p<0,05). Також вагомим для науковців та практикуючих лікарів є показник неефективного лікування, який у пацієнтів з коморбідністю склав 27,3 % (практично кожен третій пацієнт) проти 17,6 % у гр.2. Інші показники вірогідно не відрізнялися.

Отже, поєднана патологія МРТБ/ЦД є вагомою причиною неефективного лікування, невпинного зростання рівня інвалідизації працездатного населення та смертності, що тягне за собою величезні необґрунтовані витрати з державногобюджету.

Неважко простежити виразну тенденцію до зростання питомої ваги рецидивів туберкульозу, ролі поєднаної патології та

хіміорезистентності в структурі захворюваності на туберкульоз. Ще більш очевидним фактом є те, щоці три фактори взаємопов`язані і мають беззаперечний вплив одне на одного.

Таким чином, зі зростанням темпів поширення цукрового діабету в усьому світі та підтриманням високої захворюваності на МРТБ можемо очікувати, що кількість людей, які мають поєднану патологію ТБ/ЦД, значно збільшиться у найближчі десятиліття.

Висновки.

1. Простежено та виявлено виразну тенденцію до зростання поєднаної патології та хіміорезистентності в структурі захворюваності на туберкульозта питомої ваги рецидивів туберкульозу при наявності цукрвого діабету.

2. Туберкульоз легень достовірно частіше розвивався у хворих середнього віку ($p<0,05$), що мають цукровий діабет типу 2 з середнім і важким ступенем тяжкості, субкомпенсованою формою, з ускладненим перебігом. У хворих на цукровий діабет частіше реєстрували поширений туберкульозний процес в легенях (79,5 % пацієнтів) тау всіх 100 % пацієнтів з синтропією реєструється бактеріовиділення.

3. У клінічній картині туберкульозу у більшої частини хворих на цукровий діабет відзначили прояви вираженого інтоксикаційного і бронхолегеневого синдромів, помірно виражені зміни в клінічному аналізі крові (прискорення ШОЕ, анемія, лімфопенія), високий рівень цукру крові.

4. Показник успішного лікування принаявності синтропії МРТБ/ЦД є вірогідно нижчим в основній групі (61,4 % проти 64,7 %; ($p<0,05$)). Проте, більш вагомою вірогідною різницею характеризується показник вилікування, який в основній групі

складає 27,3 % проти 40,3 % у групі контролю (майже у 2 рази; $p<0,05$). Показник неефективного лікування у пацієнтів з коморбідністю склав 27,3 % (практично кожен третій пацієнт) проти 17,6 % у гр.2.

РОЗДІЛ 5
ШЛЯХИ УПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МЕТАБОЛІЗМУ КСЕНОБІОТИКІВ ГЛУТАТІОНТРАНСФЕРАЗИ ТА ХАРАКТЕРУ НАЯВНОЇ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ

Одним з головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крім вилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому. За даними ряду авторів, проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних методик, може обмежуватися розвитком побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази хіміотерапії. За даними Центру моніторингу ПТП ВООЗ серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій (ПР) у світі домінують препарати ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду. Частота побічних реакцій при застосуванні стандартних режимів протитуберкульозної терапії становить 10-15 %. У 4 % випадків від подальшого застосування ПТП доводиться відмовитись. Наступна корекція стандартного режиму хіміотерапії внаслідок ПР часто супроводжується подовженням основного курсу лікування, що негативно впливає на прихильність до лікування з боку хворих.

Метою фрагменту нашого дослідження стала оцінка ефективності застосування ін’єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину поряд із призначенням гепатопротектора аргініну глутамат в інтенсивну фазу лікування хворих на вперше

діагностований туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1.

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. Об’єктом дослідження стали 60 хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1. Підбір хворих здійснювали за критеріями введення і виведення згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP). Критерії включення у дослідження – хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень, супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері. Критерії виключення з дослідження – відсутність МБТ у харкотинні (за мазком та/або засівом на живильні середовища); резистентність МБТ до АМБП., відсутність делеційного поліморфізму за генами G-S-T.

Нами проведений аналіз ефективності застосування ін’єкційних форм уведення ізоніазиду та рифампіцину поряд із застосуванням гепатопротектору аргініну глутамат у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи.

Хворі, включені у дослідження методом підбору пар, були поділені на групи: до першої групи увійшло 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом

генів системи детоксикації ксенобіотиків GSTT1 та GSTM1, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії та аргініну глутамат в якості патогенетичної терапії. Чоловіків було 45 (75 %), жінок – 15 (25 %). Середній вік становив (39,6 ± 1,3) роки.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому ми враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість, а для оцінки бронхолегеневого синдрому – кашель сухий чи з харкотинням, біль у грудній клітці, кровохаркання, легенева кровотеча.

Таблиця 5.1

Оцінка вираженості інтоксикаційного синдрому через 2 місяці ІФ за різними схемами лікування

Вираженість інтоксикаційного синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	56,7	73,3*
Легкий	33,3	26,7
Помірний	10	-
Виражений	-	-
Середня температура тіла, °С	37,4±1,1	37,1±0,4

Примітка. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$), n – число спостережень.

У результаті аналізу оцінки інтоксикаційного синдрому було встановлено, що у хворих гр. 2 у 73,3 % хворих спостерігався легкий ІС, що вірогідно відрізняється від даного показника у 1-й групі (56,7 %). Середня температура тіла пацієнтів гр. 1 була 37,4±1,1 °С проти 37,1±0,4 у хворих 2-ї групи. Таким чином, було встановлено, що у хворих 1-ї групи інтоксикаційний синдром був у 1,7 рази більш

вираженим ($p<0,05$), ніж у обстежуваних хворих гр. 2 на кінець інтенсивної фази лікування.

Таблиця 5.2

Характеристика вираженості бронхолегеневого синдрому в обстежуваних хворих через 2 місяці ІФ за різними схемами лікування

Вираженість бронхолегеневого синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	%
Відсутній	50	80*
Легкий	36,7	13,3*
Помірний	10	6,7
Виражений	3,3	-

Примітка. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$), n – число спостережень.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 5.2, після отримання 60 доз в ІФ бронхолегеневий синдром у хворих, які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів у переважній більшості випадків був відсутнім або легким, проте, у половини пацієнтів 1-ї групи відмічався легко та помірно виражений БЛС.

Основним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз згідно уніфікованих протоколів є припинення бактеріовиділення [2]. Після 60 доз інтенсивної фази усім хворим було проведено мікроскопічне дослідження мокротиння.

Таблиця 5.3

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ на кінець ІФ за різними схемами лікування

Груп хворих	60 доз (n=60)	90 доз (n=31)	120 доз (n=6)	Неефективне лікування

	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-група (n=30)	12	40	19	63,3	21	70	9	30
2-група (n=30)	18	60	26	86,7	28	93,3	2	6,7

Примітка. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$), n – число спостережень.

Як видно з результатів наведених у таблиці 5.3, у гр. 1 після прийому 60 доз препаратів за загальноприйнятою схемою, бактеріовиділення припинилось у 40 % хворих, натомість, у пацієнтів які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів та гепатопротектор аргініну глутамат, бактеріовиділення на 60 дозі ІФ припинилося у 60 % випадків ($p<0,05$). У 30 хворих рішенням центральної лікарської консультативної комісії (ЦЛКК) інтенсивну фазу було продовжено до 90 доз. Після проведення моніторингу мокротиння на 90 дозі, установлено, що у 63,3 % випадків, у пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування припинилось бактеріовиділення, що вказує на недостатню ефективність перорального шляху введення протитуберкульозних препаратів. У хворих 2-ї групи після 90 доз у інтенсивну фазу спостерігаються значно краща динаміка показників, бактеріовиділення продовжилось лише у 13,3 % пацієнтів.

У 6,7 % пацієнтів констатовано неефективне лікування на 90 дозі інтенсивної фази та рекомендовано перевід у 2-гу категорію лікування, оскільки не відмічалося зменшення масивності бактеріовиділення. У 21,7 % випадках, за рішенням ЦЛКК, інтенсивну фазу продовжено до 120 доз. Після мікроскопії мокротиння на 120 дозі, 70 % хворих 1-ї групи були переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії та у 30 %, за рішенням ЦЛКК,

установлено діагноз неефективного лікування та переведено у 2-гу категорію лікування. Усі пацієнти 2-ї групи, яким було продовжено схему лікування до 120 дози, були обезбацилені та переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії.

Значно кращі показники обезбацилення у хворих які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів, що забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи та який має психологічну складову, що є невід'ємною у довготривалому лікуванні хворих на туберкульоз.

Економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжко/днів, що на 390 ліжко/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм ПТП. Зменшення терміну перебування хворих у стаціонарі призводить до заощаджень на державному рівні, покращання психологічної складової та якості життя пацієнтів та прискорює переривання епідеміологічного ланцюга.

Вагомим критерієм ефективності лікування хворих на поширені, деструктивні процеси у легенях є позитивна рентгенологічна динаміка. Рентгенологічний контроль проводиться

під час поступлення, на кінець інтенсивної фази лікування та при завершенні основного курсу лікування.

Таблиця 5.4

Ефективність програми хіміотерапії із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину за результатами динаміки рентгенологічного дослідження

Групи пацієнтів	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)	
	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна Динаміка	Загоєння порожнин розпаду
	%	%	%	%	%	%
1-група	23,3	3,3	50	21,4	50	25
2-група	47,3*	13,3*	72,7*	45,4*	100	100

Примітка. *Показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$), n – число спостережень.

Рентгенконтроль на 60 дозі ІФ продемонстрував, що у хворих які отримували запропоновану нами схему лікування, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалося на 50,7 % частіше ніж у гр. 1 (табл. 5.4) ($p<0,05$). Загоєння порожнин розпаду відмічалося у 13,3 % 2-ї групи проти 3,3 % 1-ї групи ($p<0,05$). За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 31,2 % зустрічалося частіше у гр. 2 ніж у пацієнтів 1-ї групи. Загоєння порожнин розпаду спостерігалося у гр.1 – у 21,4 % пацієнтів та у гр.2 – у 45,4 % ($p<0,05$).

Таким чином, за результатами комплексного обстеження згідно протоколу, проведене дослідження підтвердило вірогідно вищу ефективність при застосуванні у програмах ХТ інтенсивної фази у хворих на деструктивний ВДТБ із бактеріоділенням та супутньою

патологією гепато-панкреато-біліарної системи ін’єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм, міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється ($p<0,05$).

Отримані дані доводять, що бактеріостатична та бактерицидна дія проти мікобактерії туберкульозу (МБТ) залежить від концентрації препаратів і тривалості їх контакту з МБТ, чим більша концентрація в крові, тим довше вона зберігається на високих рівнях і вища бактерицидна дія, що і пояснює вищу ефективність ін’єкційних форм введення, та узгоджується з результатами інших досліджень.

Важливою складовою є визначення синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи, оскільки ЕІ є одним із найбільш важливих критеріїв, які визначають не тільки важкість загального стану пацієнта, але й поширеність специфічної запальної реакції та її системні ефекти. ЕІ – це отруєння організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин, внаслідок їх накопичення вище норми у зв’язку з/або підвищеним катаболізмом, або з блокадою детоксикаційних систем організму, зокрема, печінки, з наступним формуванням системного пошкодження. Непрямим критерієм важкості загального стану хворих з різними патологічними процесами є важкість ендогенної інтоксикації.

Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації є невід’ємною частиною патогенезу ТБ. Використовуючи сучасні обчислювальні технології, ми значно полегшуємо проведення розрахунків інтегративних показників інтоксикації, які є об‘єктивними критеріями тяжкості захворювання та ефективності лікування.

Таблиця 5.5

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням гепато-біліарної системи у динаміці лікування за різними схемами (M±m)

Показник	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
		до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії	до початку лікування	у кінці ІФ хіміотерапії
ЛІІ (ум.од.)	1,3±0,5	1,6±0,05	1,8±0,07	1,55±0,07	1,5±0,05*
ГПІ (ум.од.)	1,9±0,46	2,1±0,06	2,99±0,07#	2,13±0,07	2,3 ±0,07*
ІЗЛК (ум.од.)	1,8±0,05	2,1±0,06	2,83±0,05#	1,95±0,05	2,1±0,05*
Ілім (ум.од.)	0,6±0,76	0,55±0,06	0,38±0,05	0,46±0,06	0,43±0,05

Примітка. ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ГПІ – гематологічний показник інтоксикації, ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові, Ілім – лімфоцитарний індекс, #показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ($p<0,05$); *показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$);

Аналіз показника ЛІІ у гр.2, показує, що він є вірогідно нижчим (у 1,2 раза ($p<0,05$)) відносно гр.1, однак, констатовано незначний приріст даного показника у гр.2 відносно початку лікування (у 1,1 раза, $p>0,05$).

Установлено, що показник ГПІ після ІФ в гр.1 є вірогідно вищим відносно гр.2 (у 1,3 раза ($p<0,05$)) та відмічається підвищення даного показника в 1,4 раза відносно такого до початку лікування ($p<0,05$).

Доведено, що показник ІЗЛК у гр.2 є нижчим відносно відповідного показника в гр.1 (у 1,3 раза ($p<0,05$)). Показник лімфоцитарного індексу в обох групах вірогідно не відрізнявся.

Оцінка значень ЕІ у хворих на поширені, деструктивні форми туберкульозу, ймовірно, вказує на стан пацієнтів з середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне підвищення показників ЛІІ, ГПІ та ІЗЛК свідчить на користь розвитку синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

Після закінчення ІФ лікування у переважної більшості хворих на ТБ легень та патологією Г-П-Б системи спостерігалися поліпшення загального стану, позитивна динаміка з боку легеневого процесу. Проте, відмічається тенденція до погіршення окремих біохімічних показників крові, зокрема, має місце зростання рівня білірубіну, показників АлАТ, АсАТ, креатиніну, тимолової проби, що свідчить про токсичний вплив хіміотерапії на метаболічні процеси у печінці (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи на кінець ІФ хіміотерапії залежно від схеми лікування (M±m)

Біохімічний показник	Групи хворих (n=30)	До лікування	В кінці ІФ лікування
Загальний білок, (г/л)	Група 1	72,1±0,59	64,8±0,41
	Група 2	72,4±0,81	71,7±0,67*
Білірубін, (мкмоль/л)	Група 1	15,1±0,46	20,3±0,91#
	Група 2	14,9±0,44	16,8±0,48
АсАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,51±0,015	0,78±0,016#
	Група 2	0,49±0,011	0,57±0,013
АлАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,48±0,014	0,57±0,019
	Група 2	0,45±0,012	0,51±0,018
Сечовина, (ммоль/л)	Група 1	5,2±0,22	5,4±0,11

	Група 2	5,1±0,18	5,2±0,15
Креатинін, (кмоль/л)	Група 1	83,5±0,85	91,8±1,23
	Група 2	81,4±0,53	89,1±1,02
Тимолова проба, (од.)	Група 1	3,45±0,22	5,10±0,21*#
	Група 2	3,7±0,29	4,31±0,32
Коефіцієнт Рітіса	Група 1	1,06±0,011	1,37±0,15*#
	Група 2	1,09±0,21	1,12±0,22

Примітка. #Показник вірогідно відрізняється від такого до лікування ($p<0,05$); *показник вірогідно відрізняється від такого у групі 1 ($p<0,05$).

Як видно з даних таблиці 5.6, у гр. 1 відмічається достовірно нижчий рівень загального білка – на 9,6 % ніж у пацієнтів 2 гр. ($p<0,05$). Також, у гр. 1 встановлено достовірно вищі показники білірубіну – на 17,2 %, АлАТ – на 19 %, АсАТ – на 22,4 % та тимолової проби – на 15,5 % у порівнянні з 2 гр. ($p<0,05$), що свідчить про розвиток медикаментозного гепатиту.

Достовірно встановлено, що у хворих які отримували таблетовані форми ПТП зміни у біохімічному аналізі крові були значно виразнішими та зростали до завершення основного курсу ХТ у випадку продовження інтенсивної фази до 90 та 120 доз. Установлено, що після отримання 90 доз в ІФ у хворих гр.1 показник загального білка був на 12,4 % нижчим, а білірубіну на 16,3 % вищим ніж у гр.2 ($p<0,05$), вагомий внесок має те, що у пацієнтів гр.1 терміни перебування в ІФ лікування були подовженими, порівняно з гр.2.

Одним з вагомих синдромів порушення функціонального стану печінки є цитолітичний. Результатами нашого аналізу встановлено, що синдром цитолізу зустрічався у 23,3 % серед пацієнтів 1-ї групи та у 10 % гр. 2.

Дослідження крові і виявлення відхилень показників АСТ і АЛТ від норми проводиться для того, щоб визначити наявність пошкоджень печінки, викликаних різними видами гепатитів, цирозом, алкогольним ураженням, а також для контролю ефективності проведеного лікування. Коефіцієнт Рітіса, тобто співвідношення АСТ до АЛТ дає нам змогу також встановити вплив ПТП на функціонування печінки. Отримані нами резутати продемонстрували, що в кінці ІФ лікування у пацієнтів 1ї групи даний показник був у 1.22 рази вірогідно вищим ніж у контрольній групі ($p<0,05$).

Через 2 місяці антимікобактеріальної терапії при проведенні ультразвукового обстеження гепатобіліарної системи в обох групах, відмічались наступні зміни: гепатомегалія – збільшення максимального косого розміру правої долі печінки у 80,0 % хворих на (0,7 ± 0,71) мм і становив (15,1 ± 1,21) см ($p<0,05$); довжина лівої долі у 73,3 % хворих – на (0,82 ± 0,12) см і становила (11,2 ± 2,7) см ($p<0,05$); ознаки дифузного ураження структури печінкової паренхіми за рахунок мілких ехосигналів різної щільності, зниження звукопровідності та підвищення ехогенності паренхіми печінки, збільшення діаметру просвіту портальної вени у 68,3 % хворого.

Установлено, що у хворих на поширений ТБ легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобіліарної системи, а саме, зниження рівня загального білку, підвищення показників АлАТ, АсАТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа та передують біохімічним та клінічним зсувам. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні

гепатобіліарної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної, холестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

З отриманих даних можна зробити висновок, що схема лікування в групі 2 вірогідно ефективнішою ніж в першій, про це свідчить висота (кількість пацієнтів) стовбця з нормалізованим значенням вилікуваних пацієнтів (в другій групі він значно вищий ніж в першій).

За допомогою критерію рангової кореляції Спірмана з ймовірністю помилки $p<0,05000$ можна стверджувати про досить низький зв’язок (0,4293) між схемами лікування в досліджуваних групах.

У цілому, як продемонстрували результати нашого дослідження, застосування парентеральних форм уведення ПТП на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції, запобігає розвитку токсичного ураження печінки та формуванню побічних реакцій на хіміотерапію.

Результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

- схема програмної хіміотерапії з ін’єкційним уведенням ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм в інтенсивну фазу на фоні прийому гепатопротектора аргініну глутамат характеризується припиненням бактеріовиділення в основній групі у 93,3 % випадків проти 70 % у контрольній; позитивною рентгенологічною динамікою на 60 й дозі ІФ у 47,3 % проти 23,3 %, відсутністю основних клінічних проявів у 73,3 % проти 56,7 % контрольної групи ($p<0,05$);

- пацієнтам із вперше діагностованим туберкульозом легень, супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1 включення до програм індивідуальних режимів інтенсивної фази хіміотерапії ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину достовірно забезпечує 100 % біодоступність та контрольованість, зниження токсичної дії з потенціюванням дії первинного препарату, точне дозування, швидке утворення високої концентрації препарату у вогнищі ураження, що не залежить від стану травної системи, особливостей харчування, наявності супутньої патології, знижується кількість побічних ефектів, інтенсифікується лікування, що у подальшому допоможе контролювати та запобігати поширенню резистентної інфекції;
- застосування в ІФХТ хворих на ВДТБ із супутнім ураженням Г-П-Б системи та нульовим поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1 ін'єкціних форм ізоніазиду та рифампіцину на фоні прийому гепатопротектору аргініну глутамат сприяє зниженню показників ЕІ, зокрема ЛІ, ГПІ та ІЗЛК, що практично наближаються до показників у ПЗО, а також корелюють з покращенням ІС та БС;
- запропонована схума комплесного лікування сприяє зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому, так у 73,3 % хворих основної та 56,7 % групи контролю ІС був відсутнім; бронхолегеневий синдром в кінці ІФ був відсутній у 80 % хворих основної групи проти 50 % групи контролю; зникненню проявів гепатотоксичних реакцій з попередженням розвитку медикаментозного гепатиту (рівень загального білка у гр. 1 нижчий на 9,6 % ($p<0,05$) ніж у пацієнтів 2 гр., білірубін у гр.1 вищий – на 17,2 %, АлАТ – на 19

%, АсАТ – на 22,4 % та тимолова проба – на 15,5 % ($p<0,05$), коефіцієнт Рітіса у 1.22 рази вищий у порівнянні з 2 гр.);

- економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2200 ліжко/днів, що на 390 ліжко/днів менше, ніж у хворих які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм ПТП.

РОЗДІЛ 6
СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Асоціація між цукровим діабетом (ЦД) та туберкульозом (ТБ) може стати наступною проблемою глобального контролю за туберкульозною інфекцією у всьому світі, а невчасно діагностовано комор бідність може мати великий вплив на якість життя та економічну продуктивність. Незважаючи на активну участь держав та світової спільноти в боротьбі з ТБ не досягнуто потрібних результатів, перш за все через зміну структури самого захворювання на туберкульоз. Поєднання мультирезистентного туберкульозу (МРТБ)/ЦД значно погіршує перебіг і прогноз останнього, що і доведено нашим проспективним дослідженням. Багато критичних питань залишилося без відповіді. Добре розроблені дослідження необхідні для визначення оптимального часу та методу скринінгу ЦД у хворих на ТБ. Великі дослідження з більш певними кінцевими точками необхідні для оцінки впливу ЦД на результат лікування ТБ та поглибленого розуміння проблеми в цілому.

Якщо результати лікування ТБ справді гірші у пацієнтів з ЦД, важливо розкрити потенційні причинно-наслідкові зв’язки, щоб можна було застосувати відповідну корекцію лікування. Якщо концентрація лікарських препаратів нижча у пацієнтів з ЦД (у групі з високим вмістом гемоглобіну А1с (значення HbA1c)), це може частково пояснити погану реакцію на протитуберкульозне лікування. У цьому випадку більш високі дози ліків можуть бути більш ефективними. З іншого боку, погані результати лікування

коморбідності ТБ/ЦД пов'язані з віком, збільшенням ваги або поганим контролем глікемії, саме подовження тривалості лікування ЦД може бути кращою стратегією покращення результатів у пацієнтів із ТБ/ЦД. Крім того, для лікування ЦД в усьому світі застосовується метформін, який має імуномодулюючі властивості і може знижувати смертність, пов’язану з ТБ.

Полінейропатія - дифузне множинне ураження периферичних нервів. У перекладі з грецького назва цієї хвороби переводиться як "хвороба багатьох нервів", що точно відбиває суть захворювання. Найчастіша причина - це ЦД. Третина полінейропатій обумовлена цією недугою. При цукровому діабеті порушується кровопостачання периферичних нервів, страждають їх мієлинові оболонки, що призводить до порушення проведення імпульсу по цих нервах і до розвитку полінейропатій. На другому місці за частотою - токсичні полінейропатії, які розвиваються внаслідок дії на організм токсичних речовин. Це токсичні речовини виробничого характеру, а також алкоголь. Крім того, до токсичних полінейропатій відносять полінейропатії, що розвинулися внаслідок інтоксикації на тлі інфекційних захворювань, зокрема при герпесі, дифтерії, ВІЛ. Токсичні полінейпропатії становлять до 25% усіх полінейропатій.

До розвитку полінейропатій призводить також дефіцит вітамінів групи В, спадкові захворювання нервової системи, аутоіммунні та ендокринні захворювання, наприклад, патологія щитоподібної залози, хвороби сполучної тканини. Також до розвитку полінейропатій може привести вживання деяких лікарських препаратів. Такі прояви часті при вживанні цитостатиків, кордарона і багатьох інших препаратів.

Основні прояви полінейропатій:

- Біль пекучого характеру, який з'являється в кінчиках пальців, поширюючись надалі на всю кінцівку.
- Зниження або повна втрата чутливості у кінцівках.
- Відчуття оніміння, почуття "повзання мурашок", свербіж.
- Слабкість м'язів кінцівок у симетричних групах м'язів.
- Сіпання м'язів, тремтіння кінцівок.
- Гіпотрофія м'язів.
- Підвищена пітливість.
- Серцебиття, задишка, запаморочення.

Периферичні полінейропатії – ускладнення та побічні реакції (ПР), які розвиваються при ТБ, ЦД та їх коморбідності. Частота периферичних полінейропатій корелює з тривалістю захворювання на ЦД. Розвиток діабетичної полінейропатії найчастіше пов’язаний з віком і тривалістю ЦД. Для ЦД характерне множинне ураження периферичних нервів, можливе уражаються всі види нервових волокон: рухові, чутливі, вегетативні. Розвиток периферичної полінейропатії при ТБ найчастіше спричинений токсичною дією лікарських препаратів на периферичну нервову систему.

Менеджмент хворих із коморбідністю ТБ/ЦД на стаціонарному етапі лікування є довготривалим та складним процесом. Розвиток переферичної полінейропатії ускладнює перебіг ЦД та лікування ТБ. Враховуючи тривалість протитуберкульозної терапії, відсоток розвитку побічних реакцій (23,4%) при лікуванні ТБ та розвиток ускладнень, що виникають при ЦД, пофілактика переферичних полінейропатій передусім спрямована на попередження розвитку порушення метаболізму, оскільки гостра метаболічна декомпенсація обміну речовин призводить до неврологічної симптоматики.

Важливу роль у профілактиці периферичних полінейропатій відіграє α-ліпоєва кислота (АЛК), яка стимулює утворення фактора росту нервової тканини й сприяє регенерації нервових волокон, позитивно впливає на рухові волокна й захищає периферичні чутливі волокна від ішемії, бере участь у регенерації ендогенних антиоксидантів (глутатіон). Зокрема, глутатіон впливає на ланки імунної системи, посилюючи захист організму. А саме, глутатіон впливає на кальційзалежні сигнальні шляхи макрофагів, потенціюючи синтез цитокінів (ІЛ-6).

Вітаміни групи В відіграють значну роль в патогенетичному механізмі розвитку периферичних полінейропатій. Вітамін В1 впливає на процеси регенерації пошкоджених нервових волокон, бере участь у забезпеченні енергетичних процесів у нервових клітинах, підтримує синтез транспортних білків і має антиоксидантний ефект. При недостатності вітаміну В1 у тканинах відбувається накопичення метаболітів, насамперед молочної та піровиноградної кислот, що призводить до різного роду патологічних станів і розладів діяльності нервової системи.

Вітамін B_6 є коензимом ряду ферментів, які взаємодіють у неокисному метаболізмі амінокислот, бере участь в утворенні фізіологічно активних амінів, а також у синтезі структурного елементу (сфінгозину) мембрани нервових волокон.

Вітамін B_{12} необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, чинить знеболювальну дію, впливає на процеси в нервовій системі, активує ресинтез мієліну.

У формуванні розвитку полінейропатій одним із компонентів є наростаюча ішемія та внутрішньоклітинна гіпоксія, яка характерна

при коморбідності. Зниження кровотоку сприяє дестабілізації клітинних мембран та загибелі нейронів. У формуванні та прогресуванні цих процесів важливу роль відіграють взаємопов'язані компоненти імунної та інших систем, а саме прозапальні цитокіни (ЦК).

При коморбідності ТБ/ЦД на фоні цитотоксичної гіпоксії різко підвищується продукція прозапальних ЦК (ІЛ-6), що супроводжується активним розвитком локального запалення з активацією судинного ендотелію. Потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії є IL-1β і фактор некрозу пухлин α (TNF-α), які активують IL-8 та відіграють вирішальну роль у запуску міграції лейкоцитів із судинного просвіту в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними пошкодженої тканини.

Нами встановлено, що в плазмі крові хворих із коморбідністю ТБ/ЦД достовірно підвищується рівень ІЛ-6 (у 1,8 рази, $p<0,05$), відповідно вірогідно знижується рівень ІЛ-10 та ІЛ-18 (у 1,3 рази, $p<0,05$), що свідчить про наростання ендогенної інтоксикації, цитотоксичної гіпоксії та активації синдрому системної запальної відповіді.

Хворим було проведено лікування за запропонованим способом. Додатково до ПТП призначали патогенетичну терапію за схемою: нейромакс по 2 мл внутрішньовенно м'язово раз на добу впродовж 7 днів, з подальшим введенням препарату 2 рази на тиждень впродовж 3 тижнів, та з наступним переходом на таблетовану форму – по 1 таблетці на добу – до закінчення інтенсивної фази лікування; далі призначають діаліпон 3% розчин по 20 мл внутрішньовенно краплинно впродовж 7 днів, з подальшим

переходом на таблетовану форму по 300 мг – 2 таблетки раз на добу впродовж місяця.

Ефективність запропонованого методу, а саме зменшення проявів периферичних полінейропатій в хворих із коморбідністю ТБ/ЦД включала оцінку суб'єктивних скарг пацієнта, оцінку симптомів нейропатії за шкалою NSS. Динаміку інтенсивності переферичних полінейропатій оцінювали на 10 день від початку лікування ТБ/ЦД та на кінець інтенсивної фази лікування ТБ/ЦД. Додатково оцінювали лабораторні показники крові та рівень окремих ІЛ у сироватці хворих. Доведено, що у хворих із ТБ/ЦД, яким призначали запропоновану схему патогенетичної терапії, у 91,3% випадків спостерігалася регресія симптомів, характерних при полійнейропатіях. У 82,5% осіб дані побічні пеакціїх не спостерігалися у інтенсивній фазі лікування.

З метою профілактики розвитку полінейропатій хворим з коморбідністю ТБ/ЦД призначають протитуберкульозні препарати, інсулін та додатково патогенетичну терапію за схемою: нейромакс по 2 мл внутрішньовенно м'язово раз на добу впродовж 7 днів, з подальшим введенням препарату 2 рази на тиждень впродовж 3 тижнів, та з наступним переходом на таблетовану форму – по 1 таблетці на добу (до закінчення інтенсивної фази лікування); далі призначають діаліпон 3% розчин по 20 мл внутрішньовенно краплинно впродовж 7 днів (вміст ампули розводять у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду), з подальшим переходом на таблетовану форму по 300 мг – 2 таблетки раз на добу впродовж місяця.

Схема лікування включала протитуберкульозну терапію згідно категорії та інсулінотерапію відповідно рівня глікемії. Додатково призначали патогенетичну терапію за схемою: нейромакс по 2 мл

внутрішньовенно м’язово раз на добу впродовж 7 днів, з подальшим введенням препарату 2 рази на тиждень впродовж 3 тижнів, та з наступним переходом на таблетовану форму – по 1 таблетці на добу (до закінчення інтенсивної фази лікування); далі призначали діаліпон 3% розчин по 20 мл внутрішньовенно краплинно впродовж 7 днів (вміст ампули розводять у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду), з подальшим переходом на таблетовану форму по 300 мг – 2 таблетки раз на добу впродовж місяця.

У динаміці проведеного лікування на кінець інтенсивної фази (згідно моніторингу лікування хворих на туберкульоз, наказ № 530 від 25.02.2020) загальний стан хворого покращився, нормалізувалася температура тіла, періодичний кашель із виділенням незначної кількості харкотиння, відсутні нічна пітливість, головний біль, поколювання та оніміння нижніх кінцівок. Інтенсивність нейропатичних суб’єктивних проявів – 3 з 10 балів. За шкалою NSS – легкий ступень важкості.

ІМТ = 1,9 кг/м^2. Покращилися показники загального аналізу крові: Е-3,4×10^{12}/л; НВ-125 г/л; к.п.- 0,8; Л-9,8×10^9/л; е-4%, м-4%, п-9%, с-48%, л-35%; ШОЕ-10 мм/год. Біохімічні показники: загальний білірубін – 17,8 мкмоль/л; АлАТ – 23,28 од/л та АсАТ – 29,55 од/л. Індекс ендотоксикозу – ЛІІО=2,03 ум. од. Рівень у плазмі крові ІЛ-6 – 15,2 пг/мл, ІЛ-10 – 4,1 пг/мл, ІЛ-18 – 312,5 пг/мл; показники загального аналізу сечі: колір – темно-жовтий, pH – 4,3, питома вага – 1012, лейкоцити – 2-4 в п/з, білок – сліди, кетонові тілі – 1, глюкоза – 1 ммоль/л. На момент проведення рентгенографії спостерігалася позитивна динаміка: на всьому протязі обох легень відзначається зменшення кількості вогнищево-інфільтративних та зменшення у розмірах деструктивних змін. Синуси вільні.

Отже, результати лікування показали, що запропонована патогенетична схема лікування векторно спрямована на зменшення симптомів периферичних полінейропатій та їх профілактику в хворих із ТБ/ЦД.

Запропонований спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні ТБ/ЦД, дозволяє зменшити прояви периферичних полінейропатій, забезпечує кращу переносимість протитуберкульозних препаратів, нормалізує клінічні показники крові, прискорює темпи нормалізації вмісту окремих про-: ІЛ-6, ІЛ-18, та протизапальних: ІЛ-10 цитокінів у плазмі крові хворих, що, в свою чергу, дозволяє знизити відсоток відмов від лікування коморбідної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александріна ТА. Особливості епідемії туберкульозу в Україні. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2012;2(09):7-13.
2. Алешукина АВ. Изменение профиля провоспалительных цитокинов в кишечнике человека при дисбактериозе на фоне антибиотикотерапии у больных туберкулезом. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2012;6:81-85.
3. Андрейчин МА. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну. Укр хіміотерапевт журн. 2012;3(26):8-14.
4. Антоненко ПБ. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 2(3): 122-126.
5. Асмолов ОК, Полякова СО, Беседа ЯВ. Ефективність застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014;21(1): 28-32.
6. Беляева ЕН. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлозон. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; 7(93):24-30.
7. Бялик ИБ. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистивным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных

препаратов. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(3): 11-16.

8. Габорець ТЛ. Сучасний підхід до організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні за принципом "дві хвороби – один пацієнт". Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(3): 90-96.
9. Герасимова НА. Вплив різних методів введення протитуберкульозних препаратів на їх переносимість при лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. Укр мед альманах. 2013;1:55-56.
10. Голубовська ОА, Ніколаєва ОД, Климанська ЛА. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014;21(4):5-12.
11. Громова ОА, Торшин ИО, Габдулина ГХ. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. Фармакоекономика. 2020; 13(2):132-145.
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Спиричев ВБ. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016; 1:12–21.
13. Гузій ОВ. Бронхообструктивні захворювання: нові клінічні настанови та позиція МОЗ України. Укр мед часопис. IX/X 2019; 5(2):133.
14. Гуревич ГЛ. Контролируемое лечение – залог успеха химиотерапии туберкулеза. Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения. Материалы между-нар. науч.-практ. конф. Внедрение новых

подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси. Беларусь. 2014; 12–18.

15. Демченко ОМ. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 3(2):122-126.
16. Іванова ДА, Борисов СЄ. Оцінка ризику і моніторинг гепатотоксичних реакцій у хворих туберкульозом. Туберкульоз і хвороби легень. 2017; 95(9): 40-48.
17. Єсипенко СВ, Філюк ВВ, Герасимова НА. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(3):85-89.
18. Калабуха ВА, Калабуха АВ, Скворцова ОФ, Холодняк ЛВ. Результати лікування вперше діагностованого туберкульозу легень у хворих з асоціальною поведінкою. Укр пульмонол журн. 2013;4:62.
19. Корнага СІ, П'ятночка ІТ, Тхорик НВ. Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивами туберкульозу легень. Інфекційні хвороби. 2014;3:87-89.
20. Корниенко СВ, Григоренко СА. Особенности гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких с сопутствующим активным хроническим вирусным гепатитом или персистирующим вирусным гепатитом. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; 5(93):87-80.
21. Линник МІ. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз легень і заходи щодо їх поліпшення [автореф. дисертації]. Київ: ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ; 2015. 28 с.

22. Литвиненко НА. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2012;4:85–91.
23. Макацария АД, Григорьева КН, Мингалимов МА, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Акушерство Гинекология и Репродукция. 2020;14(2)123-131.
24. Марченко ГФ, Петренко ВІ, Голубовська ОА. Порушення функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від наявності супутніх вірусних гепатитів. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2018;1:15-20.
25. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ, Линник МІ. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання. Укр пульмонол журн. 2012;1: 5-7.
26. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні. Укр мед часопис. 2013;5(97): 43-45.
27. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Мельник ВМ, Матусевич ВГ. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014;21(3): 5-10.
28. Мельник ВП, Панасюк ОВ, Хурса ТГ. Паліативне лікування хворих з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу. Фітотерапія. Часопис. 2013;2:26-31.

29. Мордык АВ. Частота нежелательных побочных реакций при химиотерапии генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием и высокой приверженностью к лечению. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015;1(93):52-55.
30. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих. – К.; 2014.177 с.
31. Нізова НМ, Заболотько ВМ, редактори. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Відповідальні редактори: Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ТОВ «Агенство Україна»; 2017.216 с.
32. Ніколаєва ОД, Гріцова НА. Аналіз причин розвитку невдач лікування туберкульозу легень. Зб. наук. праць співробітн. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016; 26:457-461.
33. П'ятночка ІТ, Корнага СІ, Тхорик НВ. Про рецидиви туберкульозу легень. Вісник наукових досліджень. 2014;2:53-54.
34. Петренко ВІ, Радиш ГВ. Лікування хіміорезистентного деструктивного туберкульозу легень: клінічна ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів наприкінці інтенсивної фази терапії. Лікарська справа. 2013;8:55-63.
35. Порівняльні дані про хвороби органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011–2018 рр. [Інтернет]. Київ: Національна академія медичних наук України, центр медичної статистики України МОЗ України, ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

Національної академії медичних наук України”; 2019. Доступно http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2018.pdf

36. Просветов ЮВ. Осложнения вследствие применения лекарственных препаратов при химиотерапии больных туберкулезом как проблема фтизиатрии. Укр химиотерапевт журн. 2000; 2:44-46.
37. П'ятночка ІТ, Корнага СІ, Тхорик НВ. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014;4:67-71.
38. Радиш ГВ. Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легенеь. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(3):22-30.
39. Рамзан НІ. Ефективність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентнийтуберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю [автореф. дисертації]. Київ: ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ; 2015.18 с.
40. Роєнко ГМ, Черенько СО, Погребна МВ та ін. Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2012;4:42-46.
41. Старкова ОМ. Визначення найбільш вагомих факторів ризику виникнення рецидиву туберкульозу легень [автореф. дисертації]. Київ: ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ; 2014. 18 с.

42. Степанова НА, Стрельцова ЕН, Кантемирова БИ. Нежелательные побочные реакции при лечении по II режиму химиотерапии больных туберкулезом легких. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; 6(93):45-50.
43. Тодорико ЛД. Роль тиреоидных гормонов и кортизола в развитии анемического синдрома при хронических обструктивных заболеваниях легких у больных старших возрастных групп. Материалы I сьезда терапевтов Забайкальского края; Чита: РИЦ ЧГМА; 2013, с. 71-75.
44. Тодорико ЛД. Функциональные изменения щитовидной железы при инфильтративных процессах в легких. Материалы науч.-практич. конф. с междунар. участием Актуальные проблемы туберкулеза. Красноярск, 2014; с. 91-95.
45. Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ. Особливості перебігу коморбідності туберкульозу легень і захворювань органів дихання. Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні питання пульмонології; Донецьк; 2013, с. 25-29.
46. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Чорноус ВО. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Укр пульмонол журн. 2012;1:8–12.
47. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Шаповалов ВП. Синдром мальабсорбції як прояв системного ефекту при поширених формах туберкульозу легень. Буковинський медичний вісник. 2014;18(3):154.
48. Тодоріко ЛД, Мигайлюк ЛД. Тиреоїдна активність при специфічних і неспецифічних інфільтративних змінах у легенях. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2013;3(14):49-54.

49. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Семянів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2020;43(4): 52-63.
50. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(1):60-67.
51. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Островський ММ, Шевченко ОС, Сем'янів ІО, Макойда ІЯ. Бронхіальна астма — нова парадигма у клінічних рекомендаціях GINA. Частина 1. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;40(1):94-102.
52. Тодоріко ЛД. Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2017;30(3):92-98.
53. Тодоріко ЛД. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу. Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. 2014;3:16-20.
54. Тодоріко ЛД. Патофизиологические причины развития критических состояний при воспалительных заболеваниях легких различного генеза. Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. 2016; (1):18-22.
55. Тодоріко ЛД. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(3):68-73.
56. Толстанова ОК, редактор. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2001-2013 роки. Київ; 2014. 128 с.

57. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. Укр пульмонол журн. 2016;3:5-10.
58. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Черенько СО. Особливості розповсюдження туберкульозу та оцінка протитуберкульозних заходів в Україні. Журн Акад мед наук України. 2014;20(1):92-98.
59. Фещенко ЮІ, редактор. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2012-2013 роки). Київ: МОЗ України Центр мед статистики МОЗ України; 2014. 75 с.
60. Фещенко ЮІ, Черенько СА. Епідемія туберкульозу в Україні: історичні аспекти та сучасний стан проблеми. Наук журн МОЗ України. 2012;1(1):48-57.
61. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. К.: Ліра-К, 2019. 245 с.
62. Черенько СО, Роєнко ГМ, Погребна МВ. Особливості перебігу рецедивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та наслідки їх лікування. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2012;4:13-19.
63. Черенько СО, Литвиненко НЛ, Барбова АІ та ін. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2013;2:19–25.
64. Чурина ЕГ, Новицкий ВВ, Уразова ОИ. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной

устойчивостью к. M. Tuberculosis. Медицинская иммунология. 2012;1(14):119-126.

65. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ, Ясінський РМ. Особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз. Лікарська справа. 2013;8:90-94.
66. Шальмін ОС, Ясінський РМ, Лукомська ВМ. Особливості синдрому системної запальної відповіді у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз. Медицина неотложных состояний. 2014;6:161-164.
67. Шальмін ОС, Ясінський РМ, Растворов ОА, Мірошниченко ДВ. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(4):58-63.
68. Шальмін ОС, Ясінський РМ, Растворов ОА. Ефективність лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого вперше діагностованого туберкульозу легень із застосуванням апротиніну, глутоксиму та лазеротерапії. Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2014; 21(2):25-30.
69. Шовкун ЛА. Эффективность применения ремаксола для лечения гепатотоксических реакций на фоне стандартной химиотерапии у больных инфильтративным туберкулезом легких. Туберкулёз и болезни лёгких. 2015; 93(6):176-180.
70. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med. 2010;362:697–706.
71. Abubakar I, Zignol M, Falzon D. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. Lancet Infect. Dis. 2013;13:529–539.

72. Alberto M, Alberto R, Anna CC Carvalho. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. Clinical Epidemiology. 2014;6: 111–118.
73. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2017;12:e0187967.
74. American Diabetes Association (2019) Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2019; 37(1):11–34.
75. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;28:445–449.
76. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. Molecules. 2020 Nov 16;25(22):5346.
77. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10(1):995-1013.
78. Bai J, Greene E, Li W, Kidd MT, Dridi S. Branched-chain amino acids modulate the expression of hepatic fatty acid metabolism-related genes in female broiler chickens. Mol Nutr Food Res. 2015;59:1171-1181.
79. Bates CM. HIV medicine: drug side effects and interactions. Postgrad Med J. 1996;72(843):30–36.
80. Ben Marais J, Charmaine Mlambo K, Rastog N. Epidemic spread of multidrug-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa. J Clin Microbiol. 2013;51(6):1818–1825.

81. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365:1471–1481.
82. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:603–662.
83. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. J Card Fail. 2020; 26(5): 370.
84. Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. AIDS. 2000;14:615.
85. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Virological response to HAART is unaffected by anti-tuberculosis therapy. J Infect Dis 2006;193:1437–40.
86. CDC. HIV/AIDS surveillance report: Midyear 2001 edition. MMWR CDC Surveill. 2001;13(1).
87. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20:398-400.
88. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020;03(25): 20043113.
89. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017 Dec; 85:78-97.

90. Cox H, Ford N, Hughes J, Goemaere E. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis. The Lancet Infectious Diseases. 2013;1(13):16.
91. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The possible role of vitamin d in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. BMJ [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578.
92. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. Front Immunol. 2017;7:697.
93. De Abajo F, Rodrigues-Martin S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-albosterone system inhibitors and risk of COVID – 19 requiring admission to hospital: a case-population study. The Lancet. 2020; 395:1705-1714.
94. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIVinfected persons in the era of highly antiretroviral therapy. AIDS. 2002;16:75–83.
95. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. Eur Respir J. 2014;44:435–46.
96. Dheda K, Lampe F, Johnson MA, et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2004;190:1670–6.
97. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess. 2007;11:1–196.

98. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinicbased screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;68:274–80.
99. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020 Mar 24; 8 (1):e35. eCollection 2020. PMID: 32232218.
100. Fogarty L, Roter D, Larson S, et al. Patient adherence to HIV medication regimens: A review of published and abstract reports [Review]. Patient Education & Counseling. 2002;46(2):93–108.
101. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30(1):105–110.
102. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1577–1587.
103. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French Cb, Aliano JL. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients. 2020;12:988. PMCID: PMC7231123
104. Gupta S. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. The international journal of tuberculosis and lung disease. 2014;18(10):1149-1158.
105. Gurvitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-COV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020; 81 (5): 537-540. PMCID: PMC7228359

106. Harries AD, Lin Y, Kumar AMV, Satyanarayana S, Zachariah R, Dlodlo RA. How can integrated care and research assist in achieving the SDG targets for diabetes, tuberculosis and HIV/AIDS? Int J Tuberc Lung Dis. 2018; 22: 1117-1126.

107. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;31(2):211–217.

108. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, Chau TT, Phu NH, Loc PP, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. N Engl J Med. 2016;374:124–134.

109. Hippsley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers cohort study including 8.3 million people. Heart. 2020; 106: 1503-1511.

110. Horsburgh CR Jr, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of tuberculosis. N Engl J Med. 2015;373:2149–2460.

111. Ickovics JR, Meade CS. Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. AIDS Care. 2002;14(3):309–318.

112. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention ofcoronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res. 2020 May 6 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8.

113. Jain KK, Thakuria R, Lokesh S. Prevalence of pulmonary diabetes mellitus in tuberculosis patients attending tertiary care institute. International Medical Journal. 2015; 2(4):245-248.

114. Jasmer RM, Daley CL. Rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection: is it safe? Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 809–810.

115. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Shortcourse rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. Ann Intern Med. 2002; 137: 640–647.

116. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. Physiol Rev. 2020 Jul 1; 100 (3):1065–1075 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1152/ physrev.00013.2020. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216698.

117. Jiang F, Yang G, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. Nature Reviews Cardiology. 2014;11:413-426.

118. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020 Mar 24; pii: gutjnl-2020-320926 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926.: 32213556. http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926.

119. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1599–1608.

120. Johnson MO, Catz SL, Remien RH, et al. Theory guided, empirically supported avenues for intervention on HIV medication nonadherence: Findings from the Healthy Living Project. AIDS Patient Care STDS. 2003;17(12):645–656.

121. Johnson MO, Folkman S. Side effect and disease related symptom representations among HIV adults on antiretroviral therapy. Psychol Health Med. 2004;9(2):139–148.

122. Johnson MO, Stallworth T, Neilands TB. Thedrugs or the disease? Causal attributions of symptoms held by HIV positive adults on HAART. AIDS and Behavior 2003;7(2):109–117.

123. Kasthurinaidu SP, Ramasamy T, Ayyavoo J. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach. PLoS One. 2015;10(4):23-27.

124. Kearns MD, Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. J Clin Transl Endocrinol. 2014;1(4):167–169.

125. Khantipongse J, Nambunmee K, Siri S. Low antitubercular drug levels in newly infected normal hosts. Asian Biomedicine. 2013;3(7):407-410.

126. Koesoemadinata RC, Kranzer K, Livia R, et al. Computer-assisted chest radiography reading for tuberculosis screening in people living with diabetes mellitus. Int J Tuberc Lung Dis. 2018; 22:1088-1094.

127. Lee D-Y, Kim E-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. Journal of Cancer Prevention 2019;24(2):72-78.

128. Legido-Quigley H, Montgomery CM, Khan P, Atun R, Fakoya A, Getahun H, et al. Integrating tuberculosis and HIV services in low- and middle-income countries: a systematic review. Trop Med Int Health. 2013;18:199–211.

129. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV0) Nat Rev Drug Discov. 2020;19:149-150.

130. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424–432 [Інтернет]. Доступно: https://doi. org/10.1002/jmv.25685.

131. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;32:460-470.

132. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020 Feb 20;28(2):148-152 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.3760/ cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.

133. Liu Q, Li W, Xue M. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7:1090.

134. Ma WX, Ran XW. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Mar; 51(2):146-150 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.12182/20200360606.

135. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763846 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1001/ jamacardio.2020.1286.

136. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-albosterone system blockers and the risk of COVID-19. N Engl J Med. 2020; 382(25): 2431-2440.

137. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60:377–83.

138. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017 Feb 15; 356: i6583.

139. Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et al. National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV Cost and Services Utilization Study. Med Care. 2000;38(7):750–762.

140. Mehta N, Kalra A, Nowacki A, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitirs and angiotensin II receptors blockeers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020:e201955.

141. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371:1588–1598.

142. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014;14:563–571.

143. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:724–732.

144. Monge S. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. The international journal of tuberculosis and lung disease. 2014;18(6):700-708.

145. National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians of London; 2011. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53638/53638.pdf. Accessed 16 Feb 2016.

146. Ostrovskyy MM, Varunkiv OI, Todoriko LD. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. Wiad Lek 2020;73(8):1707-1711.

147. Owiti P, Zachariah R, Bissell K, Kumar AM, Diero L, Carter EJ, et al. Integrating tuberculosis and HIV services in rural Kenya: uptake and outcomes. Public Health Action. 2015;5:36–44.

148. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. CMAJ. 2002; 167: 131–136.

149. Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey. Chest. 1994; 106: 431–434.

150. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/ angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Circ Res. 2016 Apr 15;118(8):1313-1326.

151. Patel VB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. What is the evidence? JAMA. 2020; 323:1769-1770.

152. Periyasamy KM, Ranganathan UD, Tripathy SP, Bethunaickan R. Vitamin D - A host directed autophagy mediated therapy for tuberculosis. Mol Immunol. 2020 Nov;127:238-244.

153. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, Clowes P, Lesosky M, Gina P, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1187–1197.

154. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381:520–530.

155. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, et al. BHIVA Guidelines Writing Committee. BHIVA guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. HIV Med. 2005;Suppl 2:62–83.

156. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H. Drug targets for corona virus: A systematic review. Indian J Pharmacol. 2020 JanFeb; 52(1): 56-65.

157. Prasad SV, Fiedoruk K, Daniluk T, Piktel E, Bucki R. Expression and function of host defence peptides at inflammation sites. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:104.

158. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M. The role of intestinal microbiota and the immune system. Eur Rev for Med and Pharmac Sci. 2013;17:323-333.

159. Purohit M, Mustafa T. Laboratory diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in resource-constrained setting: state of the art, challenges and the need. J Clin Diagn Res. 2015;9:1–6.

160. Purohit MR, Mustafa T, Wiker HG, Sviland L. Rapid diagnosis of tuberculosis in aspirate, effusions, and cerebrospinal fluid by immunocytochemical detection of Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64. Diagn Cytopathol. 2012;40:782–791.

161. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Mar 18. pii: S0006-291X(20)30523-4 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044.

162. Remien RH, Hirky AE, Johnson MO, et al. Adherence to medication treatment: A qualitative study of facilitators and barriers among a diverse sample of HIV men and women in four U.S. cities. AIDS & Behavior 2003;7(1):61–72.

163. Reynolds H, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitirs and risk of COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-2448.

164. Rie AV, Westreich D, Sanne I. Impact of three empirical antituberculosis treatment strategies for people initiating antiretroviral therapy. The international journal of tuberculosis and lung disease. 2014;18(1):1340-1343.

165. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar; 14:1–7 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034.

166. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020; 323:1824-1836.

167. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. Annu Rev Immunol. 2014; 32: 513–545 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231.

168. Scott LE, McCarthy K, Gous N, Nduna M, Van Rie A, Sanne I, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study. PLoS Med. 2011;8:e1001061.

169. Semianiv I, Todoriko L, Ieremenchuk I. Prevention of adverse reactions due to pharmacotherapy in MRTB considering polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1 genes. Europen Respiratory Journal. 2017;49:60.

170. Shaabani N, Zak Ja, Johnson JL, Huang Zh, Nguyen N, Lazar DC, et al. ISG15 drives immune pathology and respiratory failure during viral infection [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1101/2020.04.13.039321.

171. Sharma SK. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Infect Genet Evol. 2004; 4: 167–170.

172. Shevchenko OS, Todoriko LD, Radzishevska EB, Shvets OM, Ovcharenko SS, Semianiv IO, et al. Dynamics of aldosterone, connective tissue reorganization and glucose level as markers for tuberculosis treatment effectiveness. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(2):274-280.

173. Shvets OM, Shevchenko OS, Todoriko LD. Carbohydrate and lipid metabolic profiles of Tuberculosis patients with bilateral pulmonary Lesions and mycobacteria excretion. Wiad Lek. 2020; 73(3):1373-1376.

174. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. JAMA. 2020;323:2089-2091.

175. Stephen M. Collins. A role for the gut microbiota in IBS. Gastroenterology & Hepatology. 2014;11:497-505.

176. Syal K, Srinivasan A, Banerjee D. VDR, RXR, coronin-1 and interferon ɤ levels in PBMCs of type-2 diabetes patients: Molecular link between diabetes and tuberculosis. Ind J Clin Biochem. 2015;30(3):323-328.

177. Tadokera R, Meintjes GA, Wilkinson KA, et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. Eur J Immunol. 2014;44(1):127–136.

178. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. World J Gastroenterol 2013;19:7620-7629.

179. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr; 18(4):844-847.

180. Tang SW, Lv XZ, Zhang Y. CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study. J Clin Pharm Ther. 2012;37(5): 588-593.

181. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1–51.

182. Todoriko L, Semianiv I, Crisan-Dabija R, Shevchenko O. Limited proteolysis and oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with resistant forms of tuberculosis. Pneumologia. 2019;63(3):126-129.

183. Todoriko LD, Boiko AV, Yeremenchuk IV. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under the conditions of the spread HIV/AIDS epidemic. Бук мед вісник. 2011;3:249-253.

184. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs Georgian respiratory journal. 2017;13(3):44-47.

185. Todoriko LD, Yeremenchuk IV, Shapovalov VP, Ilchyshyn TI. Malabsorption syndrome as a manifestation of systemic effects in advanced forms of pulmonary tuberculosis. Буковинський медичний вісник. 2014; 3(18):154-156.

186. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solubility properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications. 2017; 27(2):184–199.

187. Tostmann A, Mtabho ChM, Semvua HH. Pharmacokinetics of First-Line Tuberculosis Drugs in Tanzanian Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;7(57):3208-3213.

188. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:32–39.

189. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Dec;46(4):1061-1094 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.010

190. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology. 2000;31:201–206.

191. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy update. Geneva: World Health Organization; 2013.

192. World Health Organization. WHO global tuberculosis report 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1. Accessed 27 Feb 2016.

193. World Health Organization handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 [Інтернет]. Доступно: http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 02 March 2017.

194. World Health Organization policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders 2012. (Document WHO/HTM/TB/2012.1) Geneva: World Health Organization; 2012 [Інтернет]. Доступно:

http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_ 9789241503006/en/, accessed 02 March 2017.

195. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 [Інтернет]. Доступно: http://www.who.int/hiv/pub/ arv/arv-2016/en/, accessed 02 March 2017.

196. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). August 2018. WHO/CDS/TB/2018.18.

197. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [accessed on October 27, 2014]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_ TBstrategy.pdf?ua=12014.

198. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020 Mar 27 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1111/joim.13063.

199. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):420-422 [Інтернет]. Доступно: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

200. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbities and its effects in patiens infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J infect Dis. 2020; 94:91-95 [Інтернет]. Доступно: https://doi. org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.

201. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1472–1477.

202. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002-Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel [Review]. JAMA. 2002;288(2):222–235.

203. Zignol M, Dara M, Dean Anna S. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: An analysis of surveillance data. Drug Resistance Updates. 2013; 6(16):108-115.