

Буковинський державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Буковинський державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на *правах рукопису*

ТОДЕРІКА ЯНА ІВАНІВНА

УДК 616.24-002.5-07-08-035.1:612.015.6:577.161.2:612.826.33.015.22

ДИСЕРТАЦІЯ

**Удосконалення діагностики та персоніфікація лікування туберкульозу
легень залежно від концентрації 25-гідроксикальциферолу 25 (ОН) D
та рівня мелатоніну з урахуванням генотипу
мікобактерій туберкульозу**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Я.І. Тодеріка

Науковий керівник – Тодоріко Лілія Дмитрівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці - 2026

АНОТАЦІЯ

Тодеріка Я.І. Удосконалення діагностики та персоніфікація лікування туберкульозу легень залежно від концентрації 25-гідроксикальциферолу 25 (ОН) D та рівня мелатоніну з урахуванням генотипу мікобактерій туберкульозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Обґрунтування вибору теми дослідження. У контексті реалізації Глобальної стратегії протидії туберкульозу (ТБ) (End TB Strategy 2015-2035) особливої актуальності набуває підвищення ефективності лікування ТБ як провідного інструменту переривання ланцюга передачі інфекції, зниження рівня захворюваності та смертності. Незважаючи на схеми антимікобактеріального лікування, ТБ і надалі супроводжується високою частотою бактеріовиділення, поширеним легневим процесом, вираженим інтоксикаційним синдромом, цитокіновим дисбалансом та медикаментозною гепатотоксичністю.

Перспективним напрямом є корекція існуючих схем терапії шляхом включення до них додаткових немікробних агентів, здатних модулювати імунну відповідь організму у боротьбі з *Mycobacterium tuberculosis* та потенційно підсилювати ефективність антимікобактеріальних препаратів.

Мета дослідження. Удосконалити діагностику та індивідуалізувати лікування туберкульозу легень з урахуванням концентрації 25-гідроксикальциферолу 25(ОН)D і рівня мелатоніну з урахуванням генотипу *Mycobacterium tuberculosis*.

Результати. Проведено клініко-статистичний аналіз ефективності удосконаленої патогенетичної терапії у хворих на ТБ легень із застосуванням

вітаміну Д та мелатоніну на фоні стандартного протитуберкульозного лікування.

Встановлено, що у 56,7% пацієнтів рівень вітаміну Д відповідав дефіциту (<20 нг/мл), тоді як у 43,3% виявлено недостатність (<30 нг/мл). Після призначення вітаміну Д у складі патогенетичної терапії у пацієнтів основної групи нами встановлено достовірне підвищення його концентрації у плазмі крові після завершення інтенсивної фази лікування ($p < 0,001$). Вохplot-аналіз продемонстрував зміщення розподілу рівнів вітаміну Д у бік підвищення, що супроводжувалося не лише збільшенням медіани показника, але й зменшенням міжіндивідуальної варіабельності.

Додатково нами проведено аналіз кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну Д та концентрацією кальцію у плазмі крові в динаміці лікування. За результатами розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона встановлено сильний прямий зв'язок між зазначеними показниками ($r = 0,89$; $p < 0,001$), що свідчить про фізіологічний метаболічний взаємозв'язок між підвищенням концентрації вітаміну Д та рівнем кальцію. При цьому значення кальцію були в межах або незначно перевищували референтні показники, що підтверджує безпечність призначення вітаміну Д у запропонованій схемі лікування.

Для оцінки впливу вітаміну Д на бактеріологічну динаміку нами проводився щотижневий моніторинг бактеріоскопії мазка мокротиння протягом перших двох місяців лікування. За результатами статистичного аналізу встановлено достовірну різницю між групами порівняння за критерієм Манна-Уїтні ($U = 103,5$; $p = 0,001$). Встановлено, що у пацієнтів основної групи припинення бактеріовиділення відбувалося в середньому на 3,47 тижня раніше порівняно з контрольною групою. Кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Спірмена продемонстрував статистично значущий негативний зв'язок між застосуванням вітаміну Д та тривалістю бактеріовиділення ($r = -0,683$; $p = 1,9 \times 10^{-9}$), що свідчить про прискорення елімінації мікобактерій туберкульозу (МБТ) у пацієнтів, які отримували додаткову патогенетичну терапію.

Під час аналізу результатів культурального дослідження мокротиння на рідкому середовищі ВАСТЕС MGIT 960 на 93-й день лікування встановлено, що у 100% пацієнтів основної групи досягнуто конверсії культури мокротиння, тоді як у контрольній групі у 10% пацієнтів зберігалася позитивна культура. Розраховане відношення шансів становило $OR=0,13$, що свідчить про приблизно у 8 разів меншу ймовірність збереження позитивної культури у пацієнтів, які отримували вітамін Д. Значення коефіцієнта ϕ становило 0,153, що відповідає слабкому позитивному зв'язку між позитивною культурою та контрольною групою.

Порівняльний аналіз рентгенологічної динаміки у групах дослідження не виявив статистично значущих відмінностей. Частота позитивної рентгенологічної динаміки становила 80% - 70% у групах порівняння. Розраховане відношення шансів $OR=1,71$ (95% CI: 0,52–5,62) не було статистично значущим ($p=0,55$), що свідчить про відсутність переконливого впливу вітаміну Д на рентгенологічне покращення в межах досліджуваної вибірки.

Оцінка загального стану пацієнтів та вираженості інтоксикаційного синдрому проводилася за допомогою розробленої бальної шкали. За результатами статистичного аналізу встановлено достовірну різницю між групами за критерієм Манна-Уїтні ($p=0,023$). Кореляційний аналіз Спірмена продемонстрував помірний зв'язок між призначенням вітаміну Д та тяжкістю клінічного стану ($\rho=0,297$; $p=0,021$).

Нами встановлено, що середній рівень мелатоніну до лікування становив $32,71 \pm 1,28$ пг/мл, після курсу лікування – $41,96 \pm 3,95$ пг/мл. Таким чином, середнє підвищення рівня мелатоніну становило 9,25 пг/мл. Отримані результати були статистично значущими ($p < 0,001$).

У динаміці лікування нами встановлено достовірне зниження показників системного запалення у пацієнтів основної групи: Δ лейкоцитів ($-6,8$), Δ паличкоядерних нейтрофілів ($-8,4$) та Δ швидкість осідання еритроцитів ($-13,4$). У контрольній групі також спостерігалася зниження цих показників (Δ

лейкоцитів $-2,17$; Δ паличкоядерних $-1,04$; Δ швидкість осідання еритроцитів ($-13,4$). У контрольній групі також спостерігалось зниження цих показників ($-5,65$), однак ступінь змін був менш вираженим. При цьому міжгрупова різниця за результатами t-тесту та U-тесту Манна-Уїтні не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$).

Під час аналізу рівня С-реактивного білка нами встановлено достовірне зниження його концентрації у пацієнтів основної групи після завершення інтенсивної фази лікування. Статистичний аналіз показав значущу різницю між групами ($t = -6,91$; $p < 0,0001$; $U = 5,0$; $p < 0,0001$). Кореляційний аналіз продемонстрував сильний зворотний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем С-реактивного білка після лікування ($r = -0,76$; $rpb = -0,67$; $p < 0,0001$).

При аналізі функціонального стану печінки нами встановлено достовірне зниження активності трансфераз у пацієнтів, які отримували мелатонін. Кореляційний аналіз Пірсона виявив сильний зворотний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем аланінамінотрансферази ($r = -0,80$; $p < 0,0001$) і аспартатамінотрансферази ($r = -0,88$; $p < 0,0001$).

Дослідження цитокінового профілю показало, що у пацієнтів основної групи рівень інтерлейкіну-6 був достовірно нижчим ($p = 0,0046$), ніж у контрольній групі. Кореляційний аналіз продемонстрував помірний зворотний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем інтерлейкіну-6 ($r = -0,52$; $p < 0,01$). Одночасно встановлено статистично значущий прямий зв'язок між застосуванням мелатоніну та підвищенням рівня інтерлейкіну-10 ($r = 0,44$; $p < 0,01$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що рівні вітаміну Д у хворих на ТБ легень достовірно нижчі порівняно з показниками контрольної групи, при цьому дефіцит вітаміну Д виявляється у 69-71% пацієнтів та значно частіше (у 89-94%) асоціюється з маніфестним інтоксикаційним синдромом.

Показано, що концентрація мелатоніну в хворих на ТБ легень є в 1,39-1,57 разів нижчою порівняно з практично здоровими особами, а також

встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну та протизапальним цитокіном інтерлейкіном-10 ($r=0,73$), що свідчить про можливу участь мелатоніну в регуляції протизапальної імунної відповіді при специфічному ТБ запаленні.

Встановлено, що додаткове призначення вітаміну Д у складі удосконаленої патогенетичної терапії сприяє достовірному прискоренню припинення бактеріовиділення (медіана 4 тижні; $p<0,001$) та асоціюється зі статистично значущим негативним зв'язком між призначенням препарату і тривалістю бактеріовиділення ($\rho=-0,683$; $p<0,001$), що свідчить про швидшу елімінацію МБТ.

Доведено, що ймовірність збереження позитивної культури мокротиння у пацієнтів, які отримували вітамін Д, була значно нижчою ($OR=0,13$), що вказує на потенційне зменшення тривалості інфекційної небезпеки та епідеміологічного ризику поширення ТБ.

Оцінка загального стану пацієнтів із ТБ легень підтвердила достовірно кращі клінічні результати у групі з додатковим призначенням вітаміну Д ($p=0,023$), що проявлялося меншою вираженістю інтоксикаційного синдрому. Встановлено нормалізацію цитокінового профілю: рівень протизапального інтерлейкіну-10 був статистично значуще вищим ($p=0,012$), тоді як концентрація прозапального інтерлейкіну-6 мала тенденцію до зниження.

Нами продемонстровано, що застосування мелатоніну у хворих на туберкульоз легень асоціюється зі статистично значущим зниженням рівнів печінкових ферментів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p<0,01$), що підтверджує його антиоксидантні властивості та вказує на стабілізацію мембран гепатоцитів на фоні тривалої антимікобактеріальної терапії.

Нами доведено позитивний вплив мелатоніну на показники системного запалення, зокрема встановлено достовірне зниження рівня С-реактивного білка у пацієнтів основної групи. Виявлений сильний негативний кореляційний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем С-реактивного білка у кінці

інтенсивної фази лікування ($r=-0,71$; $p<0,001$), що свідчить про виражений протизапальний ефект препарату.

Встановлено, що призначення мелатоніну супроводжується модифікацією цитокинового профілю: рівень прозапального інтерлейкіну-6 після лікування був достовірно нижчим ($r=-0,52$; $p<0,01$), тоді як рівень протизапального інтерлейкіну-10 у пацієнтів основної групи був вищим ($r=+0,44$; $p<0,01$), що вказує на формування більш збалансованої імунної відповіді.

Нами продемонстровано, що застосування мелатоніну асоціюється з більш вираженою позитивною рентгенологічною динамікою у хворих на туберкульоз легень (87,2% проти 64% у контрольній групі). Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між прийомом мелатоніну та регресією інфільтративних змін ($\phi=+0,38$) і загальним покращенням рентгенологічної картини ($\phi=+0,51$), що свідчить про його позитивний вплив на процеси відновлення легеневої тканини.

Практичне значення отриманих результатів. Рекомендовано додаткове застосування вітаміну Д у комплексному лікуванні хворих на ТБ легень, що сприяє більш швидкому припиненню бактеріовиділення, має важливе клінічне та епідеміологічне значення, оскільки скорочує період інфекційної заразності пацієнтів та потенційно зменшує ризик подальшої передачі *Mycobacterium tuberculosis* у популяції. Крім того, застосування вітаміну Д сприяє покращенню загального клінічного стану пацієнтів, зниженню вираженості інтоксикаційного синдрому та нормалізації цитокинового профілю, що може бути використано для оптимізації стандартних схем лікування ТБ.

Практична значущість дослідження підтверджується доведеним імуномодулюючим та протизапальним ефектом мелатоніну у хворих на ТБ легень. Встановлено, що додаткове застосування мелатоніну сприяє зниженню показників системного запалення, нормалізації гематологічних параметрів, зменшенню рівня С-реактивного білка та модифікації цитокинового балансу за рахунок зниження рівня інтерлейкіну-6 та підвищення інтерлейкіну-10. Важливим практичним результатом є встановлений гепатопротекторний ефект

мелатоніну, який проявляється достовірним зниженням активності печінкових трансаміназ, що дозволяє зменшити ризик медикаментозного ураження печінки під час тривалої антимікобактеріальної терапії.

Ключові слова: туберкульоз легень, туберкульоз, вітамін Д, мелатонін, цитокіни, лікування, системне запалення, коморбідність, фактори ризику, мультирезистентний туберкульоз, COVID-19, захворюваність, діагностика, лікарська стійкість.

SUMMARY

Toderika Ya.I. Improving diagnostics and personalisation of treatment of pulmonary tuberculosis depending on the concentration of 25-hydroxycalciferol 25 (OH) D and melatonin levels taking into account the genotype of mycobacterium tuberculosis. – A Qualifying Scientific Work in Manuscript Form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the speciality 222 "Medicine". – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Justification for the choice of research topic. In the context of the implementation of the Global Strategy to Combat Tuberculosis (TB) (End TB Strategy 2015-2035), increasing the effectiveness of tuberculosis treatment as a leading tool for interrupting the chain of infection transmission and reducing morbidity and mortality is of particular relevance. Despite antimycobacterial treatment regimens, TB continues to be accompanied by a high frequency of bacterial shedding, widespread pulmonary involvement, severe intoxication syndrome, cytokine imbalance, and drug-induced hepatotoxicity.

A promising direction is the correction of existing treatment regimens by including additional antimicrobial agents that can modulate the body's immune response in the fight against Mycobacterium tuberculosis (MBT) and potentially enhance the effectiveness of antimycobacterial drugs.

The study aimed to improve diagnostics and individualise treatment of pulmonary tuberculosis, taking into account the concentration of 25-hydroxycalciferol 25(OH)D and melatonin levels, taking into account the genotype of *Mycobacterium tuberculosis*.

Results. Conducted a clinical and statistical analysis of the effectiveness of improved pathogenetic therapy in patients with pulmonary TB using vitamin D and melatonin alongside standard anti-tuberculosis treatment.

Vitamin D levels were found to be deficient (<20 ng/ml) in 56.7% of patients, while insufficiency (<30 ng/ml) was detected in 43.3%. Following the administration of vitamin D as part of pathogenetic therapy, patients in the main group showed a significant increase in its plasma concentration after completion of the intensive phase of treatment ($p < 0.001$). Boxplot analysis demonstrated a shift in the distribution of vitamin D levels towards an increase, which was accompanied not only by an increase in the median value but also by a decrease in interindividual variability.

Additionally, an analysis of the correlation between vitamin D levels and serum calcium concentrations over time was conducted. A Pearson correlation coefficient calculation revealed a strong direct relationship between these parameters ($r = 0.89$; $p < 0.0001$), indicating a physiological metabolic link between increased vitamin D concentrations and calcium levels. Moreover, the calcium value was within or slightly exceeded the reference values, which confirms the safety of prescribing vitamin D in the proposed treatment regimen.

To assess the effect of vitamin D on bacteriological dynamics, weekly sputum smear microscopy was monitored during the first two months of treatment. Statistical analysis revealed a significant difference between the comparison groups according to the Mann-Whitney test ($U = 103.5$; $p = 0.001$). It was found that patients in the study group achieved bacterial elimination an average of 3.47 weeks earlier than those in the control group. Correlation analysis using Spearman's rho demonstrated a statistically significant negative association between vitamin D use and the duration

of bacterial excretion ($\rho=-0.683$; $p=1.9\times 10^{-9}$), indicating accelerated MBT elimination in patients receiving additional therapy.

When analysing the results of a cultural study of sputum on the liquid medium BACTEC MGIT 960 on the 93rd day of treatment, it was found that 100% of patients in the main group achieved sputum culture conversion, while in the control group, 10% of patients retained a positive culture. The calculated odds ratio was $OR=0.13$, indicating an approximately 8-fold lower likelihood of maintaining a positive culture in patients receiving vitamin D. The ϕ coefficient value was 0.153, indicating a weak positive association between a positive culture and the control group.

A comparative analysis of radiographic changes in the study groups revealed no statistically significant differences. The rate of positive radiographic changes was 80%-70% in the comparison groups. The calculated odds ratio $OR=1.71$ (95% CI: 0.52-5.62) was not statistically significant ($p=0.55$), indicating no significant effect of vitamin D on radiographic improvement within the study sample.

Patients' general condition and the severity of intoxication syndrome were assessed using a developed scoring scale. Statistical analysis revealed a significant difference between groups according to the Mann-Whitney test ($p=0.023$). Spearman's correlation analysis revealed a moderate association between vitamin D administration and the severity of the clinical condition ($\rho=0.297$; $p=0.021$).

We found that the average melatonin level before treatment was 32.71 ± 1.28 pg/ml, and after the course of treatment - 41.96 ± 3.95 pg/ml. Thus, the average increase in melatonin levels was 9.25 pg/ml. The results were statistically significant ($p<0.001$).

In the dynamics treatment, we established a reliable decrease in systemic inflammation indicators in the main group of patients: Δ leukocytes (-6.8), Δ band neutrophils (-8.4) and Δ erythrocyte sedimentation rates (-13.4). In the control group, a decrease in these parameters was also observed (Δ leukocytes -2.17; Δ band cells -1.04; Δ erythrocyte sedimentation rates -5.65), but the degree of change was less pronounced. Moreover, the intergroup difference according to the results of the t-test and Mann-Whitney U-test did not reach statistical significance ($p>0.05$).

Analysis of C-reactive protein levels revealed a significant decrease in their concentration in patients in the study group after completion of the intensive phase of treatment. Statistical analysis revealed a significant difference between the groups ($t=-6.91$; $p<0.0001$; $U=5.0$; $p<0.0001$). Correlation analysis demonstrated a strong inverse association between melatonin use and C-reactive protein levels after treatment ($\rho=-0.76$; $rpb=-0.67$; $p<0.0001$).

An analysis of liver function revealed a significant decrease in transferase activity in patients receiving melatonin. Pearson correlation analysis revealed a strong inverse association between melatonin use and Alanine Aminotransferase ($r=-0.80$; $p<0.001$) and Aspartate Aminotransferase ($r=-0.88$; $p<0.001$) levels.

A cytokine profile study revealed that Interleukin-6 levels were significantly lower in the study group ($p=0.0046$) than in the control group. Correlation analysis revealed a moderate inverse relationship between melatonin use and Interleukin-6 levels ($r=-0.52$; $p<0.01$). A statistically significant direct relationship was also found between melatonin use and increased Interleukin-10 levels ($r=0.44$; $p<0.01$).

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, it has been established that vitamin D levels in patients with pulmonary tuberculosis are significantly lower than those in the control group. Vitamin D deficiency is detected in 69-71% of patients and is significantly more often (89-94%) associated with manifest intoxication syndrome.

It was shown that the concentration of melatonin in patients with pulmonary tuberculosis is 1.39-1.57 times lower compared with practically healthy individuals, and a close positive correlation was established between the level of melatonin and the anti-inflammatory cytokine Interleukin-10 ($r=0.73$) in the regulation of the anti-inflammatory immune response in specific pulmonary tuberculosis inflammation.

It has been established that additional administration of vitamin D as part of improved pathogenetic therapy contributes to a significant acceleration of the cessation of bacterial excretion (median 4 weeks; $p<0.001$) and is associated with a statistically significant negative relationship between the administration of the drug

and the duration of bacterial excretion ($\rho=-0,683$; $p<0,001$), which indicates a more rapid elimination of MBT.

It was shown that the probability of maintaining a positive sputum culture in patients receiving vitamin D was significantly lower (OR=0.13), which indicates a potential reduction in the duration of infectious risk and the epidemiological risk of spreading TB.

An assessment of the general condition of patients with pulmonary TB confirmed significantly better clinical outcomes in the group receiving additional vitamin D ($p=0.023$), which was reflected by a less severe intoxication syndrome. A normalisation of the cytokine profile was observed: levels of anti-inflammatory Interleukin-10 were statistically significantly higher ($p=0.012$), while the concentration of pro-inflammatory Interleukin-6 tended to decrease.

We have demonstrated that the use of melatonin in patients with pulmonary tuberculosis is associated with a statistically significant decrease in the levels of liver enzymes Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase ($p<0.01$), which confirms its antioxidant properties and indicates the stabilisation of hepatocyte membranes during long-term antimycobacterial therapy.

We demonstrated the positive effect of melatonin on systemic inflammatory markers, specifically, a significant reduction in C-reactive protein levels in patients in the study group. A strong negative correlation was found between melatonin use and C-reactive protein levels at the end of the intensive treatment phase ($r=-0.71$; $p<0.001$), indicating a pronounced anti-inflammatory effect.

It was established that the administration of melatonin was accompanied by a modification of the cytokine profile: the level of proinflammatory Interleukin-6 after treatment was significantly lower ($r=-0.52$; $p<0.01$), while the level of anti-inflammatory Interleukin-10 in patients of the main group was higher ($r=+0.44$; $p<0.01$).

We demonstrated that melatonin use is associated with more pronounced positive radiographic changes in patients with pulmonary tuberculosis (87.2% versus 64% in the control group). A moderate positive correlation was established between

melatonin use and the regression of infiltrative changes ($\varphi = +0.38$) and the overall improvement of radiographic appearance ($\varphi = +0.51$), indicating its positive effect on lung tissue regeneration.

Practical significance of the obtained results. The supplemental use of vitamin D in the complex treatment of patients with pulmonary TB is recommended. It promotes more rapid cessation of bacterial excretion and has important clinical and epidemiological implications, as it shortens the period of infectiousness of patients and potentially reduces the risk of further transmission of MBT in the population. In addition, the use of vitamin D helps improve the general clinical condition of patients, reduce the severity of intoxication syndrome and normalise the cytokine profile, which can be used to optimise standard treatment regimens for TB.

The practical significance of the study is supported by the proven immunomodulatory and anti-inflammatory effects of melatonin in patients with pulmonary TB. Supplemental melatonin has been shown to reduce systemic inflammation, normalize hematological parameters, decrease C-reactive protein levels, and modify the levels of cytokine balance by reducing Interleukin-6 and increasing Interleukin-10. An important practical result is the hepatoprotective effect of melatonin, which is manifested by a reliable decrease in the activity of liver transaminases, which helps reduce the risk of drug-induced liver damage during long-term antimycobacterial therapy.

Key words: pulmonary tuberculosis, tuberculosis, vitamin D, melatonin, cytokines, treatment, systemic inflammation, comorbidity, risk factors, multidrug-resistant tuberculosis, COVID-19, morbidity, diagnostics, drug resistance.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Шевченко ОС, Гінгуляк МГ. Клініко-імунологічна характеристика рівня вітаміну D при лікарсько-стійкому туберкульозі Інфузія & Хіміотерапія. 2025;1:7-12. 10.32902/2663-0338-2025-1-7-12 **(Фахове видання України, категорія Б)** *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

2. Todoriko LD, **Toderika YaI**. The role of melatonin, IL-6, and IL-10 in the immunopathogenesis and clinical course of tuberculosis. Infusion & Chemotherapy. 2025;3:24-8. 10.32902/2663-0338-8-2025-3-24-28 **(Фахове видання України, категорія Б)** *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

3. **Тодеріка ЯІ**. Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів при туберкульозі легень залежно від варіанта фармакорезистентності. Буковинський медичний вісник. 2025;2(114):33-7. 10.24061/2413-0737.29.1 **(Фахове видання України, категорія Б).**

4. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Персоніфікація лікування хворих на туберкульоз легень з огляду на рівень мелатоніну. Інфузія & Хіміотерапія. 2025;4:5-9. 10.32902/2663-0338-8-2025-4-5-9 **(Фахове видання України, категорія Б)** *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

5. Todoriko LD, **Toderika YaI**, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. Tuberculosis, Lung disease, HIV-infection. 2023;3(54):41-7. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-79> **(Фахове видання**

України, яке індексується БД Scopus, Q4) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

6. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз легеневої хвороби ВІЛ-інфекція. 2024;3(58):60-5. [10.30978/TB2024-3-60](#) **(Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Тодеріка ЯІ**. Ефективність вітаміну D при туберкульозі. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2020; Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2020, с.207. *(Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез).*

8. **Toderika YaI**. Epidemiology of tuberculosis in Bukovina in the conditions of the COVID-19 pandemic and during the war. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.35-36. *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез).*

9. **Toderika YaI**. The role of vitamin D in the formation of the tuberculous inflammatory reaction. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.36-37. *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез).*

10. **Toderika Y, Yeremenchuk I.** Determination of the level of vitamin D in patients with pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 6-7 листопада 2024 року. 2024, с.10 (*Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез*).

11. Todoriko LD, **Toderika YaI, Yeremenchuk IV.** Assessment of the effect of vitamin D levels in patients with pulmonary tuberculosis on the clinical course of the disease. European Respiratory Journal. 2024; 64(suppl 68): PA2361 (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**) (*Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез*).

12. **Toderika Y, Yeremenchuk I.** Impact of vitamin D status on the clinical course of pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 5-6 листопада 2025 року. 2025, с. 36 (*Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез*).

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Todoriko L, **Toderika Y, Shevchenko O, Pidverbetska O, Pidverbetskyi O.** The role of vitamin D deficiency in antituberculous protection. Infusion & Chemotherapy. 2021;4(4):38-44. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-4-38-44>. (**Фахове видання України, категорія Б**) (*Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку*).

14. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ.** Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби,

ВІЛ-інфекція. 2022;4:36-44. [10.30978/TB2022-4-36](#) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) (Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

15. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, Сливка ВІ. Оцінка рівня вітаміну D для персоніфікації лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в умовах пандемії COVID-19. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 45 (Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

16. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Тодеріка ЯІ**. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу на тлі дефіциту вітаміну D. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 9 (Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

17. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Тодеріка ЯІ**. Визначення рівня вітаміну D у хворих на туберкульоз легень. Реєстр галузевих нововведень, 2025. №46/11/25 (Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

18. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу. Реєстр раціоналізаторських пропозицій, 2025. №11 (Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ: РОЛЬ ВІТАМІНУ Д ТА МЕЛАТОНІНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	29
1.1. Епідеміологічні показники туберкульозу легень у сучасних реаліях.....	30
1.2. Роль дефіциту вітаміну Д у протитуберкульозному захисті.....	47
1.3. Роль мелатоніну в патоморфозі туберкульозного запалення.....	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1. Дизайн дослідження, характеристика вибірки та критерії відбору.....	59
2.2. Методи дослідження.....	65
2.3. Методи статистичного аналізу.....	69
РОЗДІЛ 3. ФАКТОРНА ОЦІНКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВОЄННОГО СТАНУ З УРАХУВАННЯ РІВНЯ ВІТАМІНУ Д ТА МЕЛАТОНІНУ.....	71
3.1. Динаміка та чинники впливу на захворюваність туберкульозом легень за умов пандемії COVID-19 та воєнного стану.....	71
3.2 Факторний аналіз ролі вітаміну Д та мелатоніну в сезонних змінах захворюваності на активний туберкульоз.....	87
РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ ВІТАМІНУ Д ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ВПЛИВУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	92
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА РОЛІ МЕЛАТОНІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ	

З УРАХУВАННЯМ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ.....	104
РОЗДІЛ 6. ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ КОНЦЕНТРАЦІЇ ВІТАМІНУ Д ТА РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ.....	109
6.1. Удосконалення лікування хворих на туберкульоз легень, з урахуванням концентрації вітаміну Д.....	111
6.2. Оптимізація патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень з урахуванням рівня мелатоніну.....	128
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	172
ДОДАТОКИ.....	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ТБ	–	Туберкульоз
МЛС ТБ	–	Туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
МТ	–	Мелатонін
ІЛ-6	–	Інтерлейкін-6
ІЛ-10	–	Інтерлейкін-10
Н	–	Ізоніазид
Р	–	Рифампіцин
Е	–	Етамбутол
З	–	Піразинамід
COVID-19	–	Коронавірус SARSCoV-2
АЛТ	–	Аланін амінотрансфераза
АСТ	–	Аспартатамінотрансфераза
Хpert	–	Тест-система для виявлення одночасного виявлення
АМБП	–	Антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	Антимікобактеріальна терапія
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ІФ	–	Інтенсивна фаза
МБТ	–	Мікобактерія туберкульозу

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Актуальність проблеми туберкульозу (ТБ) легень залишається актуальною і на сьогоднішній день, незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні цього захворювання. За даними ВООЗ, туберкульоз і надалі входить до числа провідних причин смертності від інфекційних хвороб у світі. Щороку реєструється близько 10 млн нових випадків ТБ та понад 1,5 млн смертей, що підкреслює масштабність проблеми. Особливе занепокоєння викликає зростання поширеності форм туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ), які суттєво ускладнюють лікування та знижують його ефективність. В умовах сучасних соціально-економічних викликів, міграційних процесів, воєнних дій та порушення доступу до медичної допомоги проблема контролю ТБ набуває ще більшої актуальності, особливо для країн із високим тягарем захворювання.

Незважаючи на впровадження стандартизованих схем антимікобактеріальної терапії, перебіг ТБ легень часто супроводжується тривалим бактеріовиділенням, вираженим системним запальним процесом, інтоксикаційним синдромом та повільним відновленням легеневої тканини. Це зумовлює необхідність пошуку додаткових патогенетичних підходів до лікування, спрямованих на оптимізацію імунної відповіді організму та підвищення ефективності основної терапії. У цьому контексті особливу увагу привертає роль імуномодулюючих факторів, зокрема вітаміну Д та мелатоніну, які здатні впливати на механізми протимікобактеріального захисту. Відомо, що активний метаболіт вітаміну Д бере участь у регуляції вродженого та адаптивного імунітету, стимулює синтез антимікробних пептидів, активує макрофаги та індукує аутофагію, що сприяє елімінації *Mycobacterium tuberculosis* [8, 26, 54, 75]. Водночас численні дослідження свідчать, що у більшості хворих на ТБ спостерігається дефіцит або недостатність вітаміну Д, що може негативно впливати на перебіг захворювання та ефективність лікування.

Не менш важливим регулятором імунної відповіді є мелатонін (МТ) – ендогенний гормон із вираженими антиоксидантними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями. За даними сучасних досліджень, МТ здатний модулювати цитокіновий баланс, пригнічувати надмірну продукцію прозапальних цитокінів (ЦК), зокрема ІЛ-6, та стимулювати синтез протизапальних медіаторів, таких як ІЛ-10 [1, 41, 64, 80, 161, 195]. Крім того, МТ зменшує оксидативний стрес, стабілізує клітинні мембрани та проявляє гепатопротекторні властивості, що є особливо важливим у хворих на ТБ, які отримують тривалу антимікобактеріальну терапію (АМБТ) з потенційно гепатотоксичними препаратами. Порушення циркадної секреції МТ та його зниження при інфекційних захворюваннях можуть призводити до дисрегуляції імунної відповіді та підтримання хронічного запального процесу.

Водночас питання комплексного використання імуномодулюючих факторів у лікуванні ТБ легень залишається недостатньо вивченим. У науковій літературі існують поодинокі дані щодо впливу вітаміну Д та МТ на перебіг специфічного запального процесу, однак результати цих досліджень є неоднорідними через відмінності у дизайні, дозуванні препаратів та кінцевих точках оцінки ефективності лікування. Недостатньо дослідженим залишається також питання їхнього впливу на цитокіновий баланс, швидкість елімінації мікобактерій, динаміку системного запалення та клінічні результати лікування. У зв'язку з цим актуальним є проведення комплексних клінічних досліджень, спрямованих на вивчення ролі вітаміну Д та МТ як складових удосконаленої патогенетичної терапії у хворих на ТБ легень. Вивчення їхнього впливу на показники системного запалення, цитокіновий профіль, функціональний стан печінки, швидкість припинення бактеріовиділення та клінічну динаміку захворювання може сприяти розробці більш ефективних підходів до лікування та персоніфікації лікування ТБ. Саме це зумовлює наукову та практичну доцільність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана відповідно до плану комплексної науково-

дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології на тему: «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності мікобактерій та варіанту супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-Cov-2 та воєнного стану в Україні» (номер держреєстрації: 0124U002434, термін виконання: 2024-2028), здобувач є виконавцем фрагментів НДР кафедри.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: удосконалити діагностику та індивідуалізувати лікування туберкульозу легень з урахуванням концентрації 25-гідроксикальциферолу 25(OH)D і рівня мелатоніну з урахуванням генотипу *Mycobacterium tuberculosis*.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Провести порівняльну оцінку основних епідеміологічних показників, щодо ТБ легень в умовах пандемії коронавірусної інфекції.
2. Дослідити рівень вітаміну Д при туберкульозі легень з урахуванням генотипу мікобактерій туберкульозу та оцінити його вплив на клінічний перебіг захворювання.
3. Визначити роль мелатоніну в патогенезі формування специфічного запалення викликаного МБТ з урахуванням характеру фармакорезистентності та варіанти його клінічно перебігу.
4. Удосконалити методи прогнозування ефективності лікування ТБ легень за факторною оцінкою рівня вітаміну Д, і мелатоніну.
5. Персоніфікувати лікування хворих на ТБ легень, з урахуванням концентрації вітаміну Д та рівня мелатоніну.

Об'єкт дослідження: туберкульоз легень.

Предмет дослідження: вплив вітаміну Д та мелатоніну на клінічний перебіг туберкульозу легень, швидкість припинення бактеріовиділення, цитокіновий профіль (ІЛ-6, ІЛ-10), рівень С-реактивного білка, інтоксикаційного синдрому, гематологічні показники, амінотрансфераз та рентгенологічну динаміку у складі удосконаленої патогенетичної терапії.

Методи дослідження: клінічні (збір та аналіз скарг, анамнезу захворювання, об'єктивного стану пацієнтів), лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, функціональні проби печінки, цукор крові, рівень кальцію крові, С-реактивний білок), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, флюорографія органів грудної клітки, МТР за показами), молекулярно-генетичні (XpertMTB/Rif), мікробіологічні (мікроскопія, посіву на живильні середовища, ТМЧ), інструментальні (ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, бронхоскопія), імуноферментний аналіз сироватки крові (ІЛ-6, ІЛ-10, мелатонін, вітамін Д) та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що рівні вітаміну Д у хворих на ТБ легень достовірно нижчі порівняно з показниками контрольної групи, при цьому дефіцит вітаміну Д виявляється у 69-71% пацієнтів та значно частіше (у 89-94%) асоціюється з маніфестним інтоксикаційним синдромом.

Показано, що концентрація мелатоніну у хворих на ТБ легень є в 1,39-1,57 рази нижчою порівняно з практично здоровими особами, а також встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну та протизапальним цитокіном ІЛ-10 ($r=0,73$), що свідчить про можливу участь мелатоніну в регуляції протизапальної імунної відповіді при специфічному ТБ запаленні.

Уперше на основі комплексного клініко-лабораторного та статистичного аналізу обґрунтовано доцільність удосконалення патогенетичної терапії хворих на ТБ легень шляхом застосування вітаміну Д та мелатоніну в інтенсивній фазі лікування. Нами встановлено взаємозв'язок між корекцією дефіциту цих біологічно активних регуляторів та показниками активності специфічного запального процесу, що дозволило розширити сучасні уявлення про роль метаболічних і нейроендокринних факторів у патогенезі ТБ легень.

Вперше доведено, що додаткове призначення вітаміну Д у складі стандартної антимікобактеріальної терапії сприяє достовірному підвищенню

його концентрації в плазмі крові та супроводжується статистично значущим скороченням терміну припинення бактеріовиділення у хворих на ТБ легень. Продемонстровано кореляційний зв'язок між застосуванням вітаміну Д та тривалістю бактеріовиділення, що свідчить про прискорення елімінації *Mycobacterium tuberculosis* на фоні удосконаленої патогенетичної терапії.

Встановлено, що додаткове призначення вітаміну Д у складі удосконаленої патогенетичної терапії сприяє достовірному прискоренню припинення бактеріовиділення (медіана 4 тижні; $p < 0,001$) та асоціюється зі статистично значущим негативним зв'язком між призначенням препарату і тривалістю бактеріовиділення ($\rho = -0,683$; $p < 0,001$), що свідчить про швидшу елімінацію *Mycobacterium tuberculosis*.

Доведено, що ймовірність збереження позитивної культури мокротиння у пацієнтів, які отримували вітамін Д, була значно нижчою ($OR = 0,13$), що вказує на потенційне зменшення тривалості інфекційної небезпеки та епідеміологічного ризику поширення ТБ.

Оцінка загального стану пацієнтів із ТБ легень підтвердила достовірно кращі клінічні результати у групі з додатковим призначенням вітаміну Д ($p = 0,023$), що проявлялося меншою вираженістю інтоксикаційного синдрому. Встановлено нормалізацію цитокінового профілю: рівень протизапального ІЛ-10 був статистично значуще вищим ($p = 0,012$), тоді як концентрація прозапального ІЛ-6 мала тенденцію до зниження. Отримані дані свідчать про імуномодулюючий потенціал вітаміну Д та обґрунтовують актуальність дослідження можливостей його використання як патогенетичного компонента комплексного лікування ТБ легень.

Нами встановлено, що додаткове призначення мелатоніну в складі патогенетичної терапії хворих на ТБ легень супроводжується достовірним зниженням рівня лейкоцитів, ШОЕ та паличкоядерних нейтрофілів, що свідчить про зменшення активності системного запалення. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував зв'язок між позитивною динамікою гематологічних показників і додатковим прийомом мелатоніну.

Нами продемонстровано, що застосування мелатоніну у хворих на туберкульоз легень асоціюється зі статистично значущим зниженням рівнів печінкових ферментів АЛТ та АСТ ($p < 0,01$), що підтверджує його антиоксидантні властивості та вказує на стабілізацію мембран гепатоцитів на фоні тривалої антимікобактеріальної терапії.

Нами доведено позитивний вплив мелатоніну на показники системного запалення, зокрема встановлено достовірне зниження рівня С-реактивного білка у пацієнтів основної групи. Виявлений сильний негативний кореляційний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем СРБ у кінці інтенсивної фази лікування ($r = -0,71$; $p < 0,001$), що свідчить про виражений протизапальний ефект препарату.

Встановлено, що призначення мелатоніну супроводжується модифікацією цитокінового профілю: рівень прозапального ІЛ-6 після лікування був достовірно нижчим ($r = -0,52$; $p < 0,01$), тоді як рівень протизапального ІЛ-10 у пацієнтів основної групи був вищим ($r = +0,44$; $p < 0,01$), що вказує на формування більш збалансованої імунної відповіді.

Нами продемонстровано, що застосування мелатоніну асоціюється з більш вираженою позитивною рентгенологічною динамікою у хворих на туберкульоз легень (87,2% проти 64% у контрольній групі). Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між прийомом мелатоніну та регресією інфільтративних змін ($\phi = +0,38$) і загальним покращенням рентгенологічної картини ($\phi = +0,51$), що свідчить про його позитивний вплив на процеси відновлення легеневої тканини.

Впровадження результатів. Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне значення для системи охорони здоров'я, удосконалення схеми патогенетичного лікування пацієнтів із туберкульозом легень впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб, КНП Новоселицька лікарня, КНП Кельменецька багатoproфільна лікарня) що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Авторкою самостійно обґрунтовано актуальність обраної теми на підставі аналізу сучасних наукових джерел та проведеного патентно-інформаційного пошуку. Разом із науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, а також сформовано загальну концепцію та дизайн наукової роботи. Здобувачка особисто здійснила клінічне обстеження учасників дослідження, виконала збір та аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних методів обстеження, а також оцінку ефективності запропонованих та удосконалених підходів до лікування. Авторкою самостійно підготовлено всі розділи дисертаційної роботи, проведено статистичну обробку отриманих даних та узагальнено результати дослідження. За участю наукового керівника сформульовано основні висновки та практичні рекомендації.

На основі результатів власного дослідження здобувачкою підготовлено та подано до друку наукові публікації. Під час підготовки спільних наукових статей авторка брала безпосередню участь у відборі та клінічному обстеженні учасників дослідження, здійснювала статистичний аналіз отриманих даних та формулювала узагальнення і висновки за результатами проведеної наукової роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення та висновки дисертаційного дослідження оприлюднені та обговорені на Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, Квітень 02-05 квітня 2021 року); XI науковому симпозіумі з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 12-13 жовтня 2023 року); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (Чернівці, 5-6 листопада 2024 року); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (Чернівці, 5-6 листопада 2025 року); XIII-й науковому симпозіумі з міжнародною участю

"Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 9-10 жовтня 2025 року).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць: 6 статей (з них 4 статей у фахових виданнях України, категорія Б, 2 статі в фаховому виданні України, яке індексується БД Scopus, Q4), 6 тез у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій (з них 1 теза у виданні, включеному в наукометричну базу Web of Science), 2 оглядові статті (1 стаття в фаховому виданні України, яке індексується БД Scopus, Q4). Видано 1 методичні рекомендації, 1 нововведення, 1 інформаційний лист, 1 раціоналізаторська пропозиція.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках, обсяг основного тексту складає 149 сторінок. Наукова праця включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал та методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновки, 4 практичні рекомендації, список літератури, додаток, 23 таблиць та 47 рисунків. Список використаних літературних джерел включає 208 наукових робіт, з яких 20 кирилицею та 188 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ: РОЛЬ ВІТАМІНУ Д ТА МЕЛАТОНІНУ (огляд літератури)

За оцінками ВООЗ та European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), у країнах Європейського регіону ВООЗ у 2022 році зареєстровано понад 170 тис. нових випадків туберкульозу (ТБ), що вказує на зростання порівняно з 2021 роком, коли виявлення ще залишалось зниженим після COVID-19 [185, 189-193]. У країнах ЄС у 2023 році було повідомлено 38 993 випадки ТБ (8,6 випадку на 100 тис. населення), тобто рівень захворюваності залишається низьким, але тенденція до зниження, яка спостерігалася до пандемії, фактично зупинилася [38, 178, 170, 192].

Україна стабільно входить до групи країн із найвищим тягарем ТБ у Європейському регіоні. За оцінками ВООЗ, у 2021 році захворюваність становила 71 випадок на 100 тис. населення, тоді як офіційно було зареєстровано 19 793 випадки (45,5 на 100 тис. населення), що вказує на суттєве недовиявлення ТБ [166, 175, 200].

Метою даного огляду є оцінка поширеності дефіциту вітаміну Д, недостатності мелатоніну в популяції та статистичний аналіз захворюваності на активний туберкульоз.

Для ретроспективного мета-аналізу нами проведений систематичний пошук у базах даних Web of Science, PubMed (MEDLINE), Embase, Scopus, Google та Cochrane library.

У пошуку використовували ключові слова: вітамін Д, мелатонін, туберкульоз, поширеність, сезонність, стать, регіони Європи, Україна (рисунок 1.1).

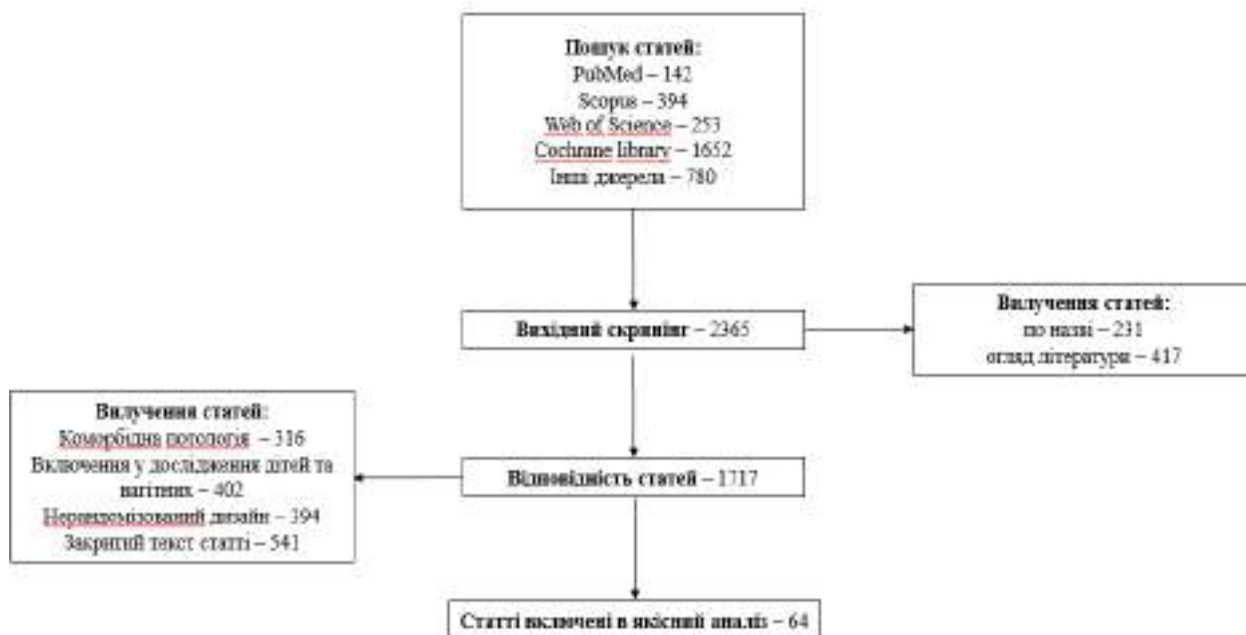


Рисунок 1.1. Схема мета-аналізу системного пошук у базах даних

1.1 Епідеміологічні показники туберкульозу легень у сучасних реаліях

Ми узагальнили українські дані та міжнародні дослідження щодо рівня вітаміну Д у плазмі крові, сезонні, вікові та статеві особливості, а також порівняли показники у Європі й Україні, зокрема. Пошук та аналіз включав відкриті літературні джерела за 2010-2025 роки з акцентом на зміни, пов'язані з пандемією COVID-19 та власне соціальними факторами.

Проведений аналіз довів, що відмічається приріст рівня вітаміну Д в Україні від 13,8 нг/мл у 2012 році до 32,6 нг/мл у 2022 році. Встановлено, що частка дефіциту вітаміну Д зменшилася з 81,8 % до 19,9 % (рисунок 3.1.1).

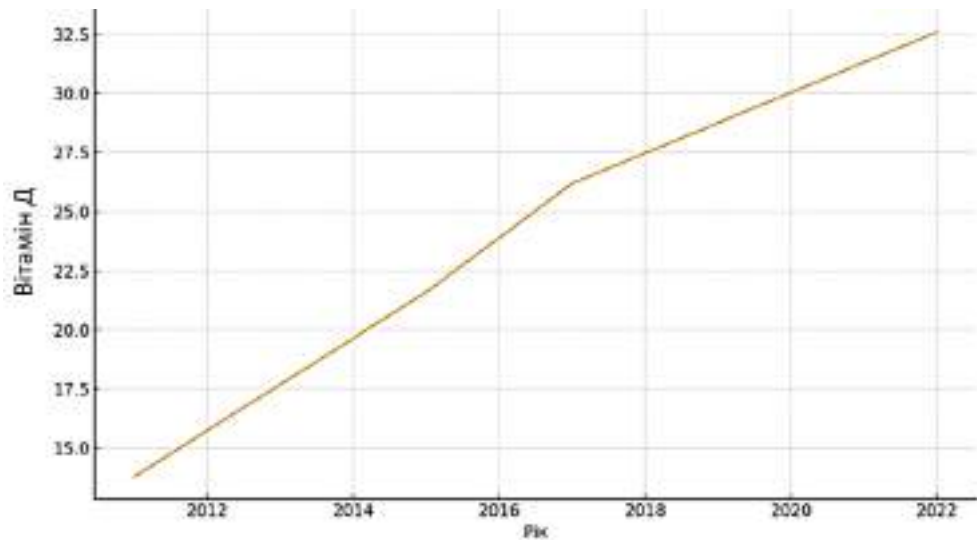


Рисунок 1.1.1. Динаміка середнього значення рівня вітаміну Д у вибірках різних років в Україні за 2012-2022 роки

У період 2012-2022 роки на графіку відображене рівномірне підвищення показників рівня вітаміну Д, що може бути пов'язане з поступовим впровадженням рекомендацій щодо скринінгу вітаміну Д, збільшення доступності лабораторної діагностики. У ці роки Україна повторювала тенденції сусідніх країн, де також спостерігалось поступове підвищення рівнів вітаміну Д [2, 3, 27, 28, 48, 66].

Після 2017 року спостерігається стабільне зростання рівня вітаміну Д (27-32,5 нг/мл), що збігається з підвищенням його сублімації під час пандемії COVID-19, включення в клінічні протоколи вітаміну Д, як підтримуючої терапії, широке впровадження сучасних тест-систем діагностики вітаміну Д.

З 2020 року середній рівень вітаміну Д досяг 32,5 нг/мл, що переходить до категорії нормальні показники (>30 нг/мл). Ця динаміка є результатом поєднання суспільних, клінічних та епідеміологічних факторів й відображає суттєве покращення у сфері профілактики та моніторингу вітаміну Д [5, 6, 14, 130, 132].

Аналіз рівня вітаміну Д у Європейських країнах впродовж 2020-2025 років показав підвищення середніх рівнів вітаміну Д (рисунок 1.1.2) [12, 19, 29, 33, 58, 122].

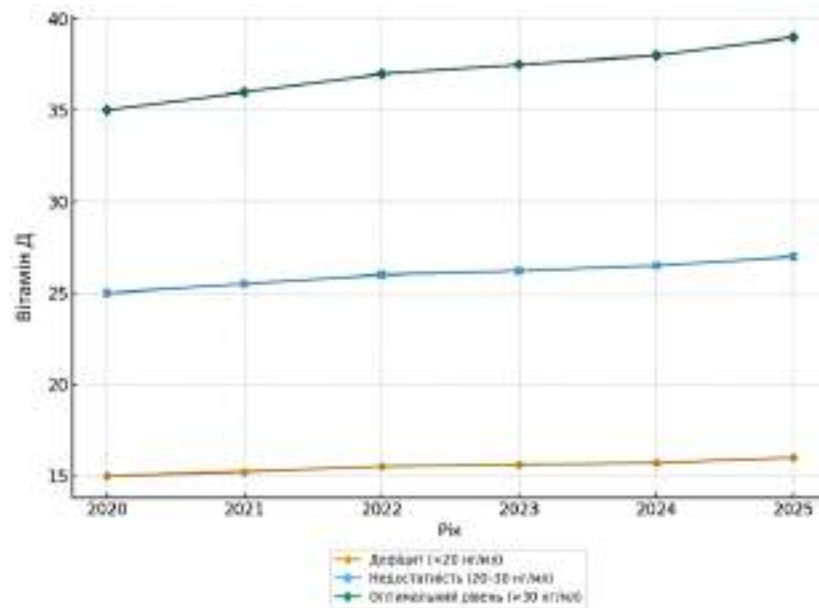


Рисунок 1.1.2. Динаміка рівня вітаміну Д у Європі за 2020-2025 роки

Три криві демонструють стабільну позитивну динаміку, але зі своєю амплітудою та темпами зростання. Така динаміка свідчить про загальне зменшення вираженого гіповітамінозу, що може бути наслідком збільшення доступності добавок вітаміну Д, посиленої інформаційної кампанії у медичній спільноті, рекомендацій щодо профілактичного прийому у період пандемії COVID-19. Темп зростання рівня вітаміну Д є невисокий, що характерно для груп з дуже низьким рівнем, де підвищення є повільним через фізіологічні та поведінкові бар'єри. У популяційній групі з недостатністю вітаміну Д спостерігається помірне підвищення його рівня від 25 нг/мл у 2020 році до 27 нг/мл у 2025 році [11, 60-62, 84, 90, 103, 173].

У групі з оптимальним рівнем вітаміну Д відмічається стабільне зростання з 35 нг/мл у 2020 році до 39 нг/мл у 2025 році. Підйом цієї лінії може бути прямим наслідком масових профілактичних стратегій у 2020-2022 роки [20, 25, 85, 87, 88, 101].

Європа демонструє прогресивне підвищення середніх рівнів вітаміну Д, група з дефіцитом знижується, проте, темпи зниження незначні – це означає, що вразливі групи (мігранти, особи з хронічними захворюваннями, ожирінням) потребують цільових програм. Недостатність вітаміну Д у Європі залишається

наймасовішою категорією, попри покращення, значна частина населення ще не досягає оптимального діапазону [15-17, 66, 67, 83, 107, 115].

На жаль, детальних даних за віковими групами та статтю у європейських вибірках із чіткими межами <20 нг/мл та <30 нг/мл обмаль. Проте, за попередньою оцінкою літературних даних можна констатувати: дефіцит вітаміну Д <25 нмоль/л (10 нг/мл) зареєстровано у 2-30 % дорослих осіб Західної Європи; у літніх осіб – до 80 % (рисунок 1.1.3) [21, 36, 49, 83, 92, 125, 129].

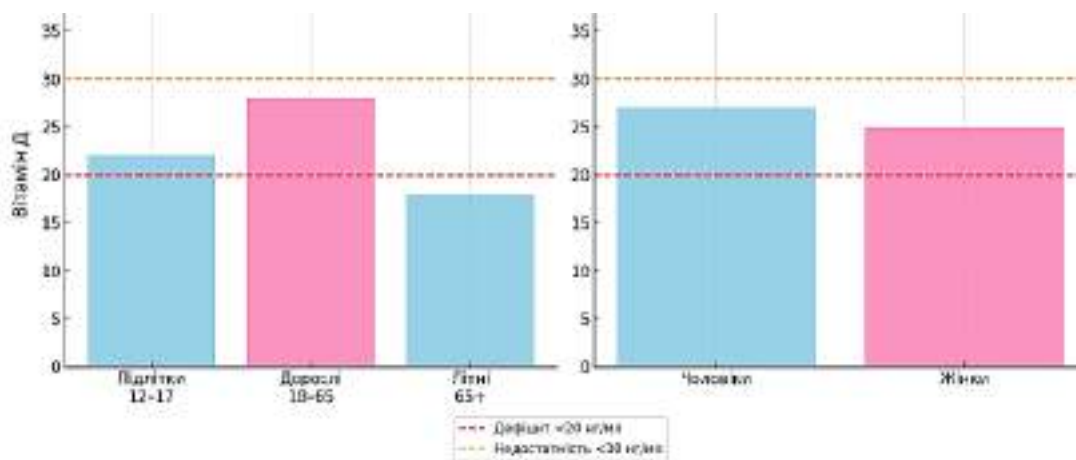


Рисунок 1.1.3. Медіана рівня вітаміну Д за віком та статтю в Європі

Приблизно у 80 % підлітків мали <30 нг/мл (недостатність та дефіцит); дефіцит вітаміну Д приблизно у 15 % (нижче 27,5 нмоль/л, це приблизно 11 нг/мл); рівень у підлітків чоловічої статі був вищим, ніж у підлітків дівчат [77, 153, 160, 169].

В Україні значно більшою є розбіжність статистичних даних. Загальна популяція (20-99 років, $n=7105$): медіана рівня вітаміну Д склала 30,9 нг/мл; у 19,9 % зареєстровано дефіцит вітаміну Д (<20 нг/мл); у 27,4 % – недостатність (20-30 нг/мл); у 3,3 % – дефіцит (<10 нг/мл) [77, 81, 173, 180, 179-179].

Характеристика медіани за віковими групами: 20-29 років – 29,3 нг/мл, 30-39 років – 29,2 нг/мл, 40-69 років – 31,5-32 нг/мл [43, 49, 59, 63, 102].

Динаміка рівня вітаміну Д в залежності від статі: у цілому, жінки мали нижчі рівні вітаміну Д, але в межах вищого рівня статистичної значущості, ніж чоловіки (31 нг/мл у жінок та 29,8 нг/мл у чоловіків); виняток склали жінки

віком 60-69 років, які мали помітно вищі показники за чоловіків (рисунок 1.1.4) [8, 22, 69, 116, 183, 188].

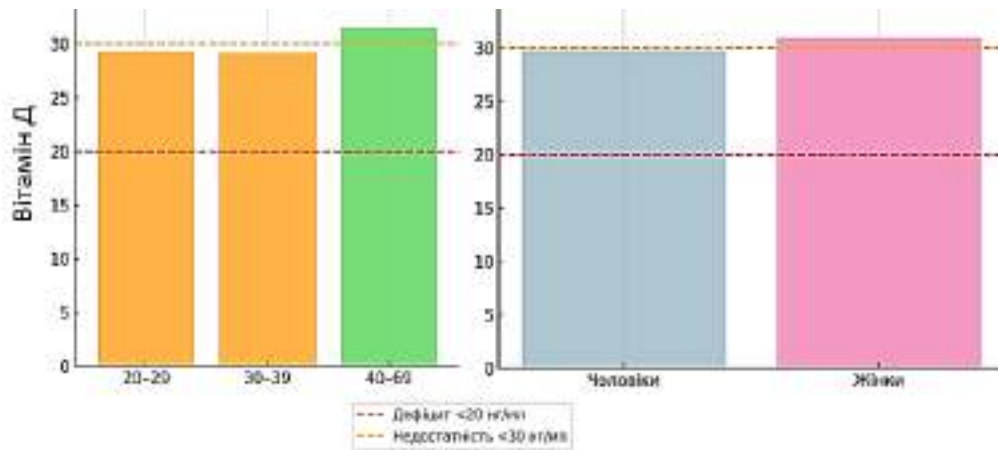


Рисунок 1.1.4. Медіана рівня вітаміну Д за віком та статтю в Україні

Ми узагальнили літературні дані щодо сезонних коливань рівнів вітаміну Д. На рисунку 1.1.5 зображено сезонні коливання рівня вітаміну Д у населення, що формуються внаслідок зміни інтенсивності ультрафіолетового опромінення протягом року [13, 53-55, 131, 136, 147].

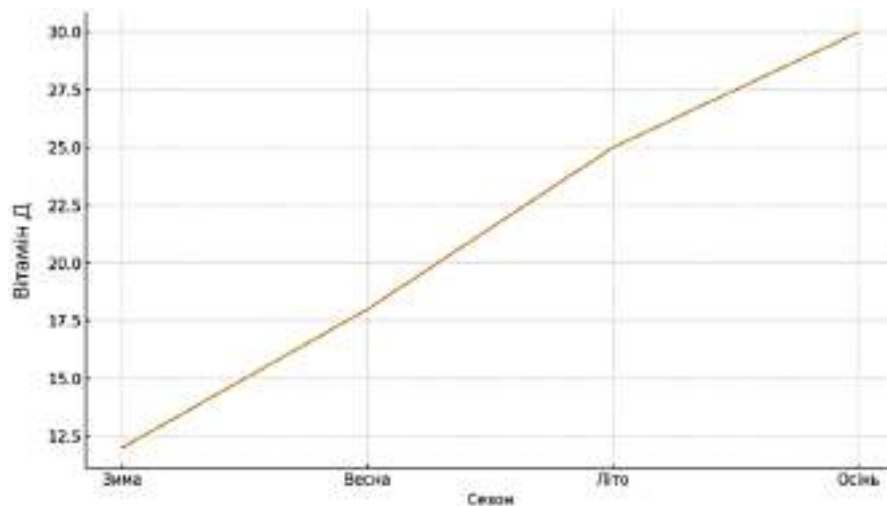


Рисунок 1.1.5. Сезонні коливання середнього рівня вітаміну Д в Україні

Лінійний графік відображає середні значення концентрацій вітаміну Д у чотирьох сезонних періодах: зима, весна, літо та осінь.

У зимовий період зафіксовано найнижчий рівень вітаміну Д – близько 12 нг/мл, що відповідає вираженому дефіциту за рахунок зменшення тривалості світлового дня й перебування на відкритому повітрі; накопичені за літо резерви

вітаміну Д поступово вичерпуються протягом осені; у харчуванні більшості європейських регіонів бракує природних джерел вітаміну Д. Саме тому, зимові значення відображають фізіологічний мінімум синтезу та є типовими для популяцій із дефіцитним сонячним режимом [138-140, 156, 185].

Весною рівень вітаміну Д підвищується до 17 нг/мл, але все ще знаходиться у зоні дефіциту. Початок зростання показника пов'язаний із поступовим збільшенням тривалості світлового дня, однак УФ-В інтенсивність навесні ще є недостатньою для повноцінного синтезу; рівень залишається низьким через виснаження зимових запасів у печінці та жировій тканині. Весна є перехідним періодом, що відображає початок сезонного відновлення вітаміну Д, але значення все ще низькі.

У літній період рівень вітаміну Д зростає до 25 нг/мл, досягаючи діапазону недостатності. Пік УФ-В інтенсивності забезпечує активний дермальний синтез; збільшується перебування на відкритому повітрі; літній період є основним сезонним джерелом формування річних запасів вітаміну Д. Літо забезпечує найбільш ефективний природний синтез вітаміну Д [4, 13, 88, 92, 168].

Восени середній рівень вітаміну Д сягає приблизно 30 нг/мл, переходячи у діапазон оптимальної забезпеченості. Накопичені протягом літа депо вітаміну Д проявляються восени максимальними значеннями; зменшення УФ-потоків не встигає суттєво вплинути на показники до кінця осені; саме осінні рівні є найбільш інформативними щодо річної забезпеченості популяції. Осінь є сезоном з найвищими значеннями вітаміну Д у популяції.

Представлений рисунок 1.1.5 демонструє виражену сезонність рівня вітаміну Д із максимумом у осінній період та мінімумом взимку. Сезонна модель підкреслює необхідність корекції вітаміну Д протягом холодного періоду року.

Розрахована міжгрупова дисперсія (ANOVA-підхід). Хоча дані агреговані, ми оцінили відносний внесок сезонних змін.

Загальна дисперсія: $\sigma^2_{total} \approx 59,6$

Міжсезонна дисперсія (SS-between): ≈ 900

Частка сезонного впливу: $\eta^2 = SS_between / SS_total \approx 0,86$

Сезонність пояснює близько 86% загальної варіативності рівня вітаміну Д, що відповідає дуже сильному факторному ефекту.

Мелатонін (МТ) володіє вираженими імуномодельючими та антиоксидантними властивостями, зменшує надмірну запальну відповідь, регулюючи продукцію цитокінів [7, 9, 23]. Порушення секреції МТ може знижувати імунологічну стійкість до інфекцій, у тому числі бактеріальних (наприклад, *Mycobacterium tuberculosis*). Недостатність МТ потенційно зменшує імунний захист, що може сприяти переходу латентної туберкульозної інфекції в активну форму або тяжкий перебіг ТБ легень.

Оцінка частоти формування недостатності МТ та її зв'язку з ТБ є актуальним для розуміння сезонних закономірностей інфекційної захворюваності та оптимізації профілактичних стратегій.

Ми систематизували дані щодо рівня МТ в Європейському регіоні та Україні [50, 51, 65, 72, 82]. У країнах Північної та Центральної Європи взимку спостерігається значне підвищення нічних пікових рівнів МТ, що може сягати 80-100 пг/мл і більше залежить від широти та індивідуального світлового режиму. Це підтверджено низкою робіт (174, 189, 201). У середньоєвропейських вибірках зимові пікові рівні часто досягають приблизно 90 пг/мл, тоді як у літній період вони знижуються приблизно до 45 пг/мл, що відповідає укороченому темному періоду доби та інтенсивнішому впливу природного світла.

Дані для України свідчать про наявність аналогічного сезонного шаблону, однак його амплітуда є меншою. Зокрема, зимові рівні МТ становлять у середньому 60 пг/мл, а літні близько 32 пг/мл, що нижче порівняно з європейськими показниками тієї ж широти. Ці дані узгоджуються з гіпотезою, що популяційні та соціальні чинники включно з хронічним стресом, нерегулярним режимом сну, світловим забрудненням та впливом психоемоційних навантажень – можуть послаблювати сезонний градієнт

секреції МТ [9, 44, 50, 94] Доведено, що соціально-економічні та психоемоційні фактори в Україні, які стали особливо значущими у період війни (порушений сон, часті стресові тригери), потенційно впливають на циркадну регуляцію МТ.

Порівняльний аналіз демонструє, що підвищення МТ взимку в Україні менш виражене, ніж у Європі (рисунок 1.1.6).

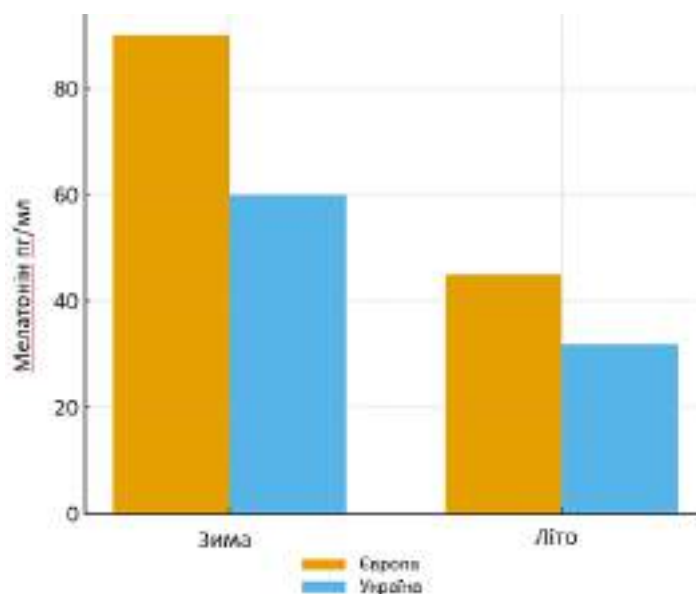


Рисунок 1.1.6. Сезонний рівень мелатоніну в Європі та Україні

Графік демонструє різницю між зимовими та літніми рівнями МТ в Європі: взимку рівень досягає 90 пг/мл, що зумовлено довгими ночами та нижчою інтенсивністю світла. Влітку він знижується приблизно до 45 пг/мл.

Показники рівня МТ в Україні: зимовий пік нижчий – 60 пг/мл. Літній рівень становить – 32 пг/мл.

Узагальнюючи, сезонні коливання МТ в Україні зберігаються, однак їх інтенсивність є помітно слабшою в порівнянні з європейськими популяціями. Це свідчить про те, що на ендогенний МТ українців значно впливають не тільки геофізичні, а й соціальні та психофізіологічні фактори.

Вікове зниження продукції МТ є біологічним процесом, пов'язаним із поступовим порушенням функції шишкоподібної залози, зменшенням чутливості меланопсинових шляхів до світла та наявності супутніх захворювань. Дані європейських хронобіологічних досліджень 2020-2024 років підтверджують, що у молодих дорослих (18-35 років) нічний піковий рівень МТ

зазвичай становить 60-70 пг/мл, тоді як у середньому віці (40-60 років) він знижується до 40-50 пг/мл, а після 65 років – до 30-40 пг/мл [50, 113, 187]. Це узгоджується з тим, що з віком зменшується як амплітуда циркадного ритму, так і тривалість нічної секреції МТ.

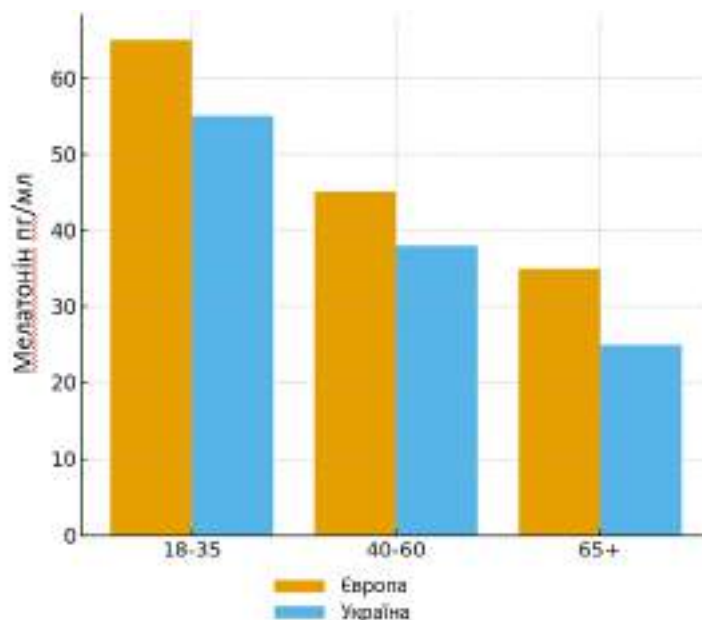


Рисунок 1.1.7. Вікова характеристика рівня мелатоніну в Європі та Україні

Порівняльні дані для України (рисунок 1.1.7) свідчать про більш виражений віковий спад, де середні рівні МТ становлять приблизно 55 пг/мл у молодих осіб, 38 пг/мл у віці 40-60 років та 25 пг/мл у віці 65+. Така динаміка відображає значний вплив додаткових популяційних чинників, описаних у сучасних роботах про вплив середовища та психосоціального стресу на циркадні ритми в Центральній та Східній Європі.

Низка досліджень останніх років підкреслює, що прискорене вікове зниження МТ характерне для популяцій із високим рівнем хронічного стресу, нерегулярним режимом сну, порушеною гігієною освітлення та більшою поширеністю метаболічних та серцево-судинних розладів [41, 42, 97, 174]. Оскільки ці фактори значною мірою притаманні українській популяції у період військових дій, це може пояснювати глибше зниження нічного піку МТ в старших вікових групах, порівняно з типовими європейськими показниками.

Також важливою є роль коморбідної патології. За даними великих європейських когорт, після 60 років частота інсомнії, депресивної симптоматики, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету – станів, що асоціюються зі зниженням рівня МТ зростає в 1,5-2 рази [31, 98, 105, 113, 137]. Українські клінічні спостереження свідчать про ще вищу поширеність цих станів, що логічно корелює із нижчими середніми показниками секреції МТ в літніх групах [24, 33, 89, 121, 155].

У більшості європейських країн рівень хронічного стресу нижчий завдяки стабільній соціально-економічній ситуації, доступній психологічній підтримці та передбачуваних умов життя. Натомість в Україні рівень стресу суттєво підвищений унаслідок тривалого впливу воєнних подій, частих повітряних тривог, порушень режиму сну, переміщень населення та загального психоемоційного навантаження. Доведено, хронічний стрес асоціюється зі зниженням амплітуди нічного піку МТ, скороченням тривалості його нічної секреції та зростанням частоти інсомнії, що в сукупності зумовлює нищі середні значення мелатоніну в популяції (таблиця 1.1.1) [34, 40, 89, 105].

Таблиця 1.1.1

Соціальні та медичні детермінанти рівнів мелатоніну

Фактор	Європа	Україна
Хронічний стрес	Нижчий	вищий (війна, тривоги, порушений сон)
Штучне світло (міста)	Високе	дуже високе (часті порушення режиму)
Доступність діагностики та скринінгу сну	Висока	Нижча
Коморбідна патологія	Контрольована	частіша та неконтрольована

Штучне освітлення відіграє ключову роль у пригніченні секреції МТ, оскільки світло у синьому спектрі (460-480 нм) блокує мелатоніновий сигнал

через меланопсинові фоторецептори. У країнах Європи рівень світлового забруднення високий, проте в Україні він часто ще вищий, особливо у великих містах із нерегулярним режимом освітлення, використанням гаджетів у вечірній час та недостатнім дотриманням гігієни сну. Надлишок штучного світла зменшує амплітуду нічного піку та зміщує циркадну фазу, посилюючи дисбаланс у регуляції МТ [108-110, 134, 150].

У країнах Західної та Північної Європи існує високий рівень доступності сомнологічної допомоги, включно зі скринінгом інсомнії, апное сну, депресивних та тривожних розладів, що впливають на мелатонінові ритми. В Україні такий доступ є обмеженим, що призводить до несвоєчасної діагностики розладів сну та більш тривалого збереження патологічних шаблонів засинання, яскравого штучного освітлення, пізніх хронотипів та фрагментації сну. Це в комплексі сприяє зниженню нічної секреції МТ та формує стійкі циркадні порушення [46, 73, 91, 125].

У європейських країнах пацієнти зазвичай мають краще контрольовані хронічні стани – артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні та депресивні розлади. Контроль цих захворювань сприяє стабільнішому циркадному ритму. В Україні частота коморбідних станів вища, а доступність регулярного та своєчасного лікування нижча, що призводить до зростання частки пацієнтів із хронічною інсомнією, тривожністю, депресією та дисфункцією автономної нервової системи [142, 146, 149].

Комбінація соціальних, поведінкових та медичних чинників – хронічний стрес, порушення режиму освітлення, висока коморбідність патологій та дефіцит вітаміну Д – формує більш виражене та стабільне зниження рівнів МТ в українській популяції, порівняно з типовими європейськими показниками [45, 94-96, 100, 118,].

Таким чином, відмінності в мелатонінових профілях між Європою та Україною зумовлені є не лише географічними, але значною мірою й соціально-психологічними та клінічними чинниками, що необхідно враховувати при лікуванні захворювань та плануванні профілактичних заходах.

Ще до початку повномасштабної війни Україна, серед 53 країн Європейського регіону ВООЗ, займала 4-й за величиною показник захворюваності та 3-й – смертності від ТБ (без ВІЛ). Після 2022 року епідеміологічні показники свідчать про нестабільну та загалом несприятливу динаміку:

- за даними українських авторів, під час воєнних дій загальна захворюваність зросла з 44,0 на 100 тис. у 2021 р. до 48,4 на 100 тис. у 2023 р. (Kravchenko, V., et al. Epidemiological parallels of tuberculosis and infections mainly transmitted by the sexual way during the period of martial state and emergency medical measures. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2024. 5(2), 68-74);
- одночасно спостерігається значна міграція, руйнування лабораторної та диспансерної мережі, у зонах військового конфлікту, що створює ризик як недообліку, так і реального зростання передачі туберкульозної інфекції;
- за даними Stop TB Partnership, Україна має дуже високі показники ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ): частка рифампіцин-резистентного/МЛС ТБ становить 27 % серед нових випадків та 43 % серед раніше лікованих пацієнтів (Global TB Report 2021; Ukraine Tuberculosis roadmap overview, Fiscal year 2021).

Згідно зі спільними звітами WHO/ECDC (Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025-2023 data. Stockholm: ECDC/WHO Regional Office for Europe; 2025) у країнах ЄС/ЄЗ найбільша частка випадків ТБ припадає на доросле населення працездатного віку (25-44 та 45-64 роки), тоді як у віковій групі ≥ 65 років показники є нижчими, але мають тенденцію до повільного зростання через старіння населення (рисунок 1.1.8).

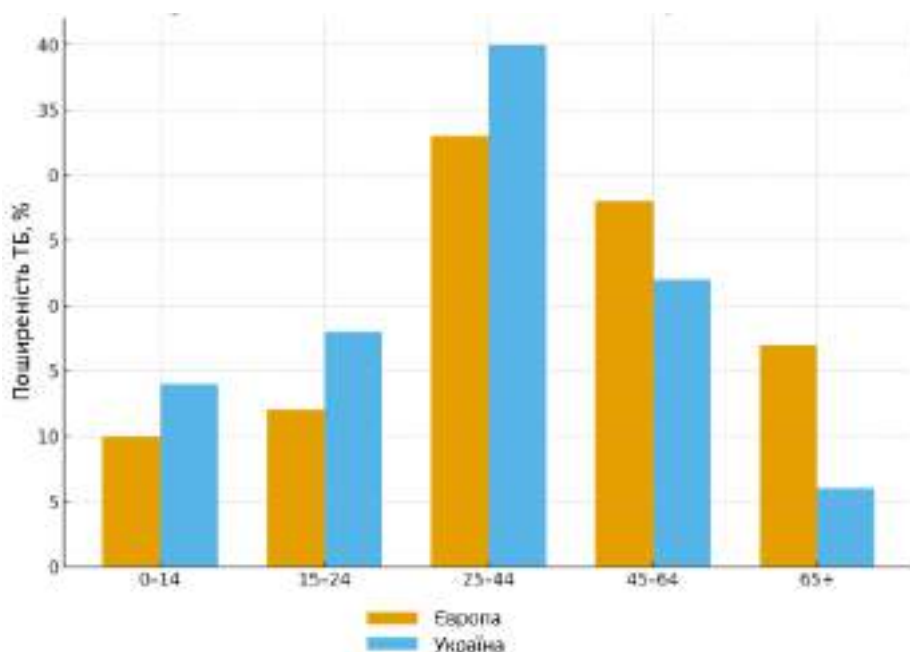


Рисунок 1.1.8. Розподіл випадків туберкульозу за віковими групами в Європі та Україні

Окремою тривожною тенденцією є зростання захворюваності серед дітей. За даними ВООЗ, у Європейському регіоні у 2023 році відмічено 10-ти відсоткове зростання випадків ТБ серед дітей до 15 років, причому це третій рік поспіль, коли реєстрація випадків дитячого ТБ збільшується [135, 141, 143].

В Україні переважає ТБ у дорослих осіб, з основною концентрацією випадків у групі 25-54 роки, але у порівнянні з ЄС частка підлітків і молодих дорослих є вищою, що пов'язано зі значним поширенням ВІЛ-інфекції, наркозалежності та тютюнопаління у цих вікових групах; соціально-економічною нестабільністю та війною [99, 151, 171]. Дослідження також підкреслюють ризики для дітей і підлітків з сімей ВПО та біженців, які мають обмежений доступ до регулярного скринінгу та вакцинації, що може сприяти збільшенню латентної інфекції та активного ТБ у майбутньому [176, 180-183].

У більшості країн Європи переважає чоловіча стать серед хворих на ТБ, з чоловічо-жіночим співвідношенням 1,5-2 до 1, що узгоджується з глобальними даними ВООЗ [184]. Чоловіки частіше належать до груп ризику (алкоголізм, куріння, бездомність, робота в умовах пилу та закритих колективів) (рисунок 1.1.9).

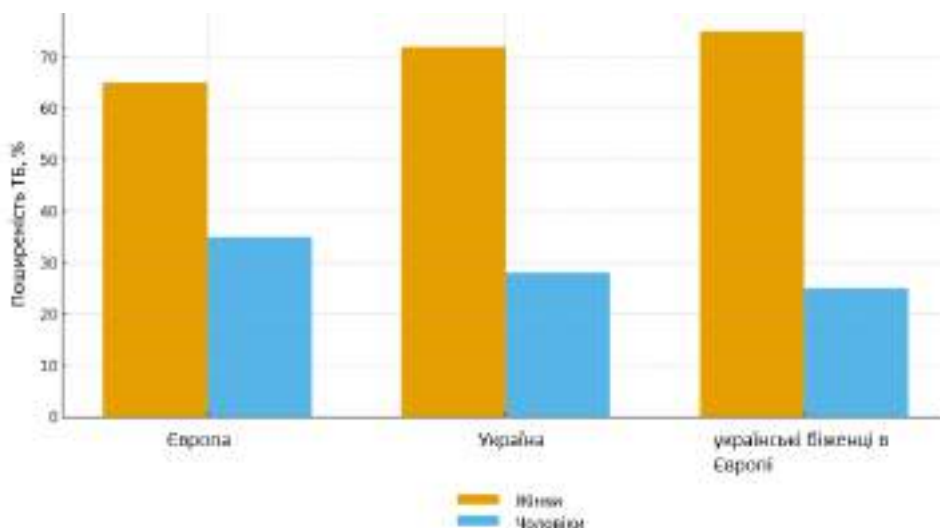


Рисунок 1.1.9. Структура захворюваності на туберкульоз у Європі, Україні та серед українських біженців у Європі в гендерному співвідношенні

В Україні диспропорція серед статі ще більш виражена: частка чоловіків серед нових випадків ТБ значно перевищує жіночу, особливо у віці 25-54 роки, що підтверджується національними оглядами та оцінками ВООЗ [32, 37, 182, 184, 186, 190].

Дані щодо українських біженців у Європі показують, що саме чоловіки є ключовою групою ризику:

- у Норвегії серед українських біженців у 2022-2024 рр. захворюваність серед чоловіків досягала 248 на 100 тис., причому значна частка штамів була МЛС ТБ [33, 39];
- подібні спостереження щодо підвищеної частоти ТБ серед людей українського походження в інших країнах Європи описані у мультинаціональному аналізі. У 2022 році 71% випадків було зареєстровано у трьох країнах, і майже 20% випадків лікарсько-стійкого ТБ мали українське походження [52, 56, 64, 68, 71].

У країнах Європейського регіону ВООЗ частка чоловіків серед нових випадків туберкульозу становить приблизно 65 %, що відповідає глобальним даним ВООЗ (співвідношення 1,5-2 до 1) [75, 76, 80, 79]. В Україні диспропорція є більш вираженою – чоловіки становлять близько 70-72 % випадків, що пов'язано з високою поширеністю факторів ризику

(тютюнопаління, алкоголь, соціальна вразливість, професійні шкідливості), а також впливом війни на доступ до медичної допомоги. Серед українських біженців у Європі частка чоловіків досягає 75 %, що узгоджується з даними таких країн як Норвегія, Німеччина та результатами мультинаціональних аналізів, де показано надмірну частку МЛС ТБ саме серед молодих чоловіків українського походження [174, 177].

У країнах ЄС/ЄЕЗ ТБ більшою мірою концентрується в соціально вразливих групах: мігранти з країн з високим тягарем ТБ; безпритульні; ув'язнені; люди, що вживають наркотики; особи з ВІЛ-інфекцією [79, 114, 174].

Дослідження, проведені після початку війни в Україні, показали зростання частки українців серед нових випадків ТБ у низці приймаючих країн, навіть якщо загальний рівень ТБ у цих країнах залишається низьким. Для України характерна накладеність кількох епідемій: ТБ, ВІЛ-інфекції, МЛС ТБ, зловживання алкоголем та ін'єкційними наркотиками [41, 52, 140].

Війна в Україні ускладнила доступ до діагностики та лікування, спричинила переривання лікування, зниження прихильності, зростання ризику МЛС ТБ та передачі інфекції в умовах укриттів, гуртожитків, пунктів тимчасового розміщення. Додатково, велика частка ТБ пов'язана з пенітенціарною системою і людьми в умовах скупченого проживання, що робить соціальні детермінанти ключовим джерелом епідемії (рисунок 1.1.10) [10].

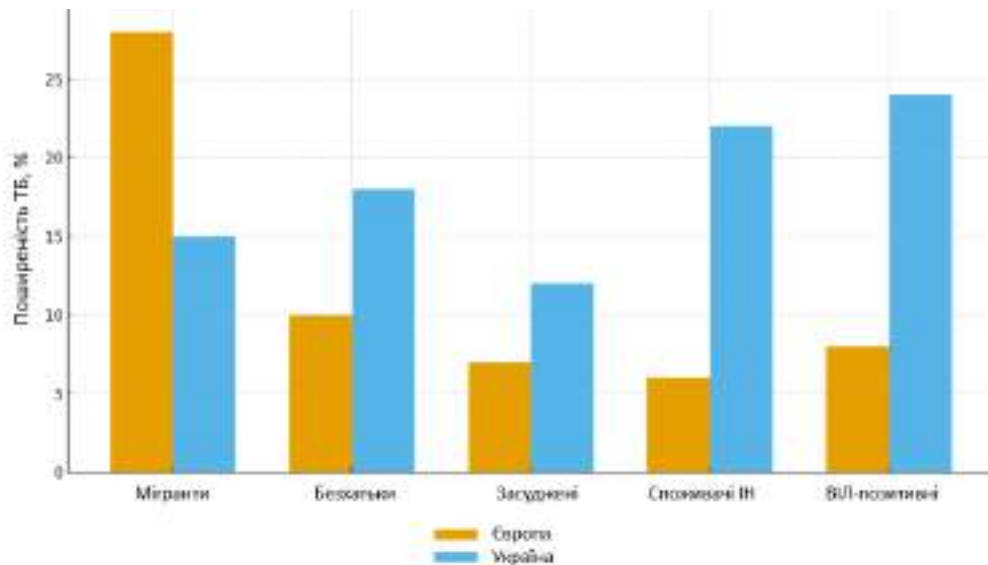


Рисунок 1.1.10. Загальноєвропейська популяція, населення України та українські біженці в країнах Європи

Згідно з оцінками ВООЗ у країнах ЄС/ЄЕЗ найбільшу частку становлять мігранти з країн з високим тягарем ТБ (28 %), тоді як інші уразливі групи – безхатьки, ув'язнені, особи, що вживають ін'єкційні наркотики, та люди з ВІЛ – мають нижчу частку завдяки доступу до соціальних і медичних сервісів [10].

В Україні дещо інша картина: частка мігрантів серед випадків ТБ нижча, натомість значно більша питома вага припадає на бездомних – 18 %, ув'язнених – 12 %, споживачі ін'єкційних наркотиків – 22 % та осіб з ВІЛ-інфекцією – 24 %. Такий розподіл відображає накладання кількох епідемій (ТБ, ВІЛ, МЛС ТБ, наркотична залежність) та суттєвий вплив війни, яка обмежує доступність діагностики, перериває лікування й збільшує концентрацію випадків у соціально вразливих групах.

Систематичні огляди різних країн (Велика Британія, Німеччина, Нідерланди, Іспанія та ін.) демонструють стійку сезонну модель ТБ: пік захворюваності – навесні та влітку (квітень-липень); мінімум – восени та взимку [56, 57, 161, 165]. Нещодавній аналіз сезонності ТБ у Великій Британії показав, що частка випадків, зареєстрованих у травні-липні, була вищою (28%), ніж у грудні-лютому (23%) [35, 38, 92, 106].

Механізми сезонності включають:

- затримку між зимовою передачею (через скупченість, погану вентиляцію) та клінічною маніфестацією;
- сезонні коливання рівнів вітаміну Д, мелатоніну та імунної відповіді;
- зміни в поведінці (умови праці, міграція, сільськогосподарські роботи).

Сучасні публікації щодо сезонності ТБ в Україні обмежені; однак національні огляди до 2020 року згадують виражені сезонні коливання з підвищенням реєстрації навесні-влітку, що узгоджується з загальноєвропейським моделями. З огляду на географічне положення та соціальні умови, можна припустити збереження подібної сезонної картини у 2020-2025 рр., але війна та внутрішня міграція могли частково «розмити» класичні сезонні піки через нерівномірний доступ до діагностики в різні періоди року (рисунок 1.1.11) [91, 112, 154].

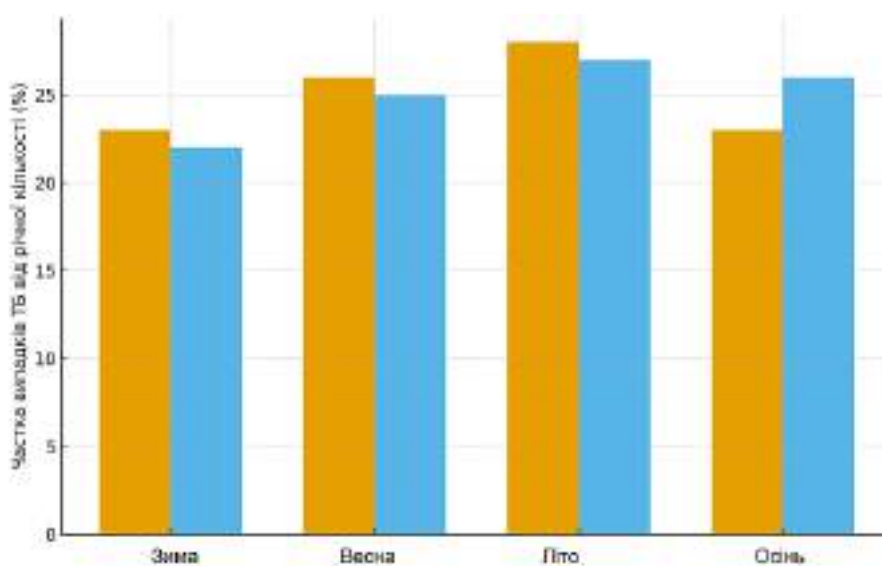


Рисунок 1.1.11. Сезонний розподіл зареєстрованих випадків туберкульозу в Європі та Україні за 2020-2025 роки

У Європі чітко простежується класична сезонна модель з піком навесні-влітку (26-28% випадків) та мінімумом узимку й восени (23%), що відповідає даним багаторічних часових рядів. В Україні зберігається подібний весняно-літній пік, однак осіння частка випадків також є високою, що може відображати вплив війни, внутрішньої міграції та нерівномірного доступу до діагностики та лікування протягом року [38, 181-184, 194].

1.2. Роль дефіциту вітаміну Д у протитуберкульозному захисті

Сучасна епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу (ТБ) в Україні характеризується недостатньою ефективністю лікування, поширенням хіміорезистентних форм захворювання та зростанням кількості випадків ко-інфекції ВІЛ-інфекція/ТБ (ВІЛ/ТБ) [91, 98, 167, 193]. Важливим компонентом подолання ТБ є висока ефективність лікування даної недуги. Однак, станом на сьогодні, ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБ) в Україні не перевищує 70 % при цільовому показнику Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) – 85 % [10, 183], а хіміорезистентного, зокрема мультирезистентного ТБ (МЛС ТБ), та ВІЛ/ТБ є ще нижчою [10, 167, 180-183, 201], що сприяє підтриманню резервуару туберкульозної інфекції та її подальшому поширенню.

Проведений аналіз показав, що дані досліджень, присвячених вивченню ролі вітаміну Д у перебігу, профілактиці та лікуванню ТБ є досить суперечливими. Багато спостережень показали, що дефіцит вітаміну Д пов'язаний з більш високим ризиком туберкульозної інфекції. Оскільки, ТБ, як правило, виникає під час холодних сезонів, у той час, коли синтез вітамінів із сонячного світла в клітинах шкіри зводиться до мінімуму, тоді рівень вітаміну Д в плазмі крові нижчий. На наступному етапі у хворих на ТБ, особливо тих, хто живе в помірному кліматі, рівень вітаміну Д у плазмі крові нижчий, ніж у здорових людей. Крім того, поширеність туберкульозу вища серед людей похилого віку та пацієнтів з уремією, які мають нижчий рівень вітаміну Д у плазмі крові [4, 13-16, 188, 194, 208].

Вітамін Д (холекальциферол, антирахітичний вітамін) належить до групи жиророзчинних вітамінів. Нині відомі вітаміни Д₂ (ергокальциферол) і Д₃ (холекальциферол), а також активні метаболіти вітаміну Д [25-27, 58]. Холекальциферол (вітамін Д₃), утворюється переважно (80-100 %) у шкірі під дією ультрафіолетових променів. Джерелом ергокальциферолу (вітаміну Д₂) є виключно їжа. Разом ці дві форми вітаміну Д перетворюються в печінці на

25(OH)D (25-гідроксикальциферол). Останній є головним продуктом обміну вітаміну Д, який циркулює в крові та відображає сумарну концентрацію вітаміну Д в формах Д₃ і Д₂. Відтак за рівнем 25(OH)D можна судити про кількість вітаміну Д (усіх його форм) в організмі в цілому [26, 60, 83, 94].

Вітамін Д, який фотосинтезується в шкірі або доставляється з їжею із кишечника, метаболізується двічі. В результаті першого метаболізму в печінці, шляхом гідроксилювання мітохондріальною 25-гідроксилазою (за синтез якої відповідальний ген сімейства цитохрому P450 (CYP) CYP27A1 та CYP2R1) утворюється неактивний метаболіт 12-(OH)D₃ (25-(OH)D₃), який метаболізується мітохондріальним ферментом 25-гідроксивітамін-D-1α, 25-гідроксилазою (відповідальний за її синтез ген CYP27B1) і трансформується в біоактивний 1α,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D₃). Цей етап метаболізму відбувається в тубулярному відділі нирок, проте може відбуватися в епітеліоїдних клітинах легень. Концентрація в крові неактивного 25-(OH)D₃ віддзеркалює доставку вітаміну Д в організм людини (шляхом фотосинтезу або з їжею). Вітамін Д та неактивний метаболіт 25-(OH)D₃ у крові на 99 % зв'язується з протеїном DBP (D binding protein) [115, 119, 120].

Різна концентрація цього пептиду в крові і активного вітаміну Д зумовлена поліморфізмом генів, відповідальних за синтез DBP (Gc-фенотип). Крім того, рівень активного 1,25-(OH)₂D₃ регулюється паратгормоном, кальцитоніном, рівнем кальцію та фосфатів у крові, естрогенами, пролактином та гормоном росту [122, 129, 153].

Кальцитонін, кортизол, концентрація фосфатів та 25-(OH)D₃ пригнічують синтез активного 1,25-(OH)₂D₃. Крім того, висока концентрація 1,25-(OH)₂D₃ в крові працює як зворотний регулятор власного синтезу шляхом індукції експресії 24-гідроксилази, що призводить до підвищення рівня неактивного 25-(OH)D₃, який в свою чергу пригнічує синтез активного 1,25-(OH)₂D₃. Рівень 1,25-(OH)₂D₃ знижується за допомогою паратгормону, концентрація якого в крові регулюється зниженням рівня кальцію в крові.

Паратгормон забезпечує реабсорбцію кальцію в каналцях нирок та синтез активного 1,25(OH)₂D₃ в нирках [136, 156, 179].

Антигени МБТ підвищують експресію рецепторів, що зв'язують вітамін Д та ген CYP27B1, відповідальний за синтез 25-гідроксिवітамін-D-1α,25-гідроксилази, що метаболізує неактивний 25-(OH)D₃ в активний 1,25-(OH)₂D₃ та підвищує його синтез. Активний вітамін Д стимулює фагоцитарну активність макрофагів, забезпечує гомеостаз В-лімфоцитів, шляхом пригнічення їх проліферації та індукції апоптозу в активних В-лімфоцитах, пригнічує диференціацію В-лімфоцитів в плазматичні клітини [2, 45, 63, 68, 87, 145].

1,25-(OH)₂D₃ має імуномодулюючу дію на Т-лімфоцити шляхом пригнічення їх проліферації та диференціації в Т-хелпери (Th)-2. Напрямок диференціювання CD4 лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Так, у присутності інтерлейкіну (IL)-12 і інтерферону (INF)-γ CD4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини, починають секретувати IL-2, INF-γ, фактор некрозу пухлини (TNF) і визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді, відповідальної за протитуберкульозний захист [1, 63, 86, 93, 98, 128, 133]. Присутність IL-12 забезпечується його продукцією макрофагами, а INF-γ – природними кілерами, активованими в ранню фазу на внутрішньоклітинно розташовані бактерії та віруси.

CD4-лімфоцити диференціюються в хелпери Th2, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6 і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл, імуноглобулінів. Між цими двома субпопуляціями CD4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 і продукцію INF-γ, а INF-γ інгібує проліферацію Th-2, продукцію IL-4 і його активність [1, 63, 98, 133].

Отже, в умовах повноцінного вітамінного Д-статусу організму людини відзначають сприятливий перебіг туберкульозу. При дефіциті вітаміну Д, який насамперед пов'язаний з генетичними поліморфізмами, перебіг ТБ буде несприятливий.

Цілою низкою авторів показано, що вітамін Д і його активна форма 1,25-гідроксिवітамін Д, має комплексну дію на імунну систему, модулюючи та пригнічуючи її активність різними способами. У 2006 році Лю та його колеги довели що *Mycobacterium tuberculosis* sensing by Toll-like рецептор 2/1 (TLR2/1) комплекс підвищує експресію рецепторів вітаміну Д (VDR) та CYP27B1 в моноцитах [110]. Синтез 1,25-(OH)D сприяє VDR-опосередкованій трансактивації протимікробного пептиду кателіцидину і внутрішньоклітинного знищення МБТ [1, 63, 133].

За даними іншого дослідника Адамса та його колег, наслідком активації TLR є вироблення дефенсин-2 та кателіцидину: ці два протимікробні засоби є пептидами і регулюються 1,25-(OH)D [5]. Насправді, за даними Liu (2006), плазма від донора з недостатнім рівнем дигідровітаміну Д підтримувала меншу індукцію кателіцидину в моноцитах, порівняно з сироваткою донорів з достатньою кількістю рівня вітаміна Д.

Подібний висновок перекликається з наведеним вище дослідженнями Адамса, оскільки використовувалася плазма крові у пацієнтів з недостатнім рівнем вітаміну Д, до і після додавання вітаміну. Ці та подальші експерименти є підтвердженими попередніми даними: концентрація 4 мкг/мл метаболітів вітаміну Д змогла відтворюваним чином захистити інфіковані людські макрофаги та обмежити ріст мікобактерій *in vitro* [17, 31, 61, 117, 136].

Вирішальну роль, яку відіграє вітамін Д в імунній відповіді на інвазію МБТ відіграє синтез LL-37, що сприяє утворенню фаголізосом [123, 145, 172]. Дослідження підтвердило, що 1,25-дигідроксिवітамін Д сприяє аутофагії в моноцитах [167]. Аутофагія та вроджений імунітет за участі вітаміну D₃, продемонстрували, що можуть забезпечити захист від внутрішньоклітинного зараження МБТ.

Мета-аналіз Ен-Кьонга [152, 181] підтверджує достовірність висновків про те, що антимікробні пептиди відіграють важливу роль при вродженому імунітеті до МБТ, у тому числі як прямої так і непрямой імунної модуляції.

Особливий інтерес в ході експериментальних досліджень викликав людський кателіцидин LL-37, який був ключовим компонентом, що пов'язує вітамін Д₃-залежний імунітет та аутофагію [122, 124, 125]. Дослідження триває, у зв'язку з тим, що кателіцидин регулює вроджений ефект імунної відповіді з метою полегшення розробки комбінованих методів лікування, що включають антимікробні пептиди, корекцію дефіциту харчування та звичайну хіміотерапію.

Все вищенаведене є свідченням важливості патогенетичної корекції з призначенням вітаміну Д у схемах лікування ТБ, у тому числі і МЛС ТБ, який виявляє стійкість до звичайних антибіотиків [181]; і цей напрямок наукового пошуку потребує подальшого клінічного дослідження.

З іншого боку, вітамін Д зв'язує Д-рецептори в клітинах природних кілерів Т (NKT) та CD8aa. Обидві клітини відіграють важливу роль у регулюванні вироблення цитокінів та захисті в генерації аутоімунітету [145, 173, 185].

Окремі дослідження продемонстрували, що 1,25-дигідроксивітамін Д є потужним модулятором варіанту фенотипу Т-клітин: він інгібує Т-хелпери (Th)1 – Т-клітини, пов'язані з клітинною імунною відповіддю, одночасно посилюючи реакцію гуморальних клітин Th2 [104, 131, 149, 176]. Ця знахідка вказує на те, що баланс між про-(Th1) та проти-(Th2) варіантами запальних реакцій є оптимальним для контролю за перебігом ТБ. Таким чином припускається, що роль 1,25-дигідроксивітаміну D₃ може мати важливе значення у регуляції варіанту імунної відповіді [105, 111, 123, 139, 153, 154].

Отже, вітамін Д може позитивно впливати на зменшення бактеріального та вірусного навантаження за рахунок поліпшення регуляторних Т-функцій клітин.

Таким чином, результати чисельних, в основному експериментальних досліджень, показали, що вітамін Д інгібує широкий спектр прозапальних цитокінів, продукцію матричних металопротеїназ і може сприятливо впливати на підвищення ефективності терапії, а також може профілактувати запальний

синдром відновлення імунітету при коморбідності ВІЛ/ТБ та зменшувати побічні ефекти у динаміці етіотропної терапії при ТБ.

1.3. Роль мелатоніну в патоморфозі туберкульозного запалення

В Україні щодня реєструють майже 100 нових випадків захворювання на ТБ. Незважаючи на зменшення захворюваності й смертності від ТБ за останні 5 років, статистичні показники залишаються вищими за епідемічний поріг. За даними ВООЗ, Україна належить до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % захворюваності на ТБ, і посідає 4 місце у світі за його поширеністю. Крім того, на епідемічну ситуацію з ТБ в Україні негативно впливає зростання випадків ТБ з МЛС-ТБ та РРТБ [20, 32, 37-39, 51].

Обмежена кількість ефективних протитуберкульозних препаратів вимагає оптимізації сучасних методів лікування. Аналіз доступних джерел літератури показав, що МТ, який синтезується в епіфізі, може сприяти, принаймні - втричі, збільшенню ефективності протитуберкульозних препаратів [7, 22, 51, 70].

Доведено, що мелатонін має як прямий, так і непрямий імуномодулюючий вплив на імунну систему [23, 50, 78]. Молекула МТ зв'язує до 10 вільних радикалів, тоді як такі класичні антиоксиданти, як вітаміни С і Е, зв'язують лише один [23, 44, 72, 165]. Антиоксидантні властивості мелатоніну пов'язані з підвищеною активністю супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, редуктази та каталази. Сьогодні можна з упевненістю стверджувати, що МТ - найсильніший з відомих ендогенних поглиначів вільних радикалів [22, 44, 72, 82, 113].

Таким чином, на сьогодні роль мелатоніну у патофізіології формування запальної реакції у легенях та його впливу на клінічний перебіг та ефективність протитуберкульозної терапії є перспективним науковим напрямком дослідження. Інтенсивний дослідницький попит власне з цього питання, зумовлений необхідністю призначення якісного лікування, що дозволило б зменшити ризик формування важкого перебігу, ускладнень та негативного

прогнозу і підвищення прихильності до протитуберкульозної терапії, що й зумовлює актуальність фрагменту нашого вибіркового аналізу серед найновітніших наукових джерел [44, 72, 85, 130, 165].

Підтверджено, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їхня цитокінова регуляція [74, 111, 128, 133].

Імунологічна реактивність формується після одноразового штучного або природного зараження невеликою кількістю МБТ, а виразний клітинний імунітет з'являється через 8 тижнів. Клітинна взаємодія при імунній відповіді забезпечується системою цитокінової (ЦК) мережі [128, 133, 165].

Традиційно вважають, що обов'язковою умовою для розвитку ТБ, з одного боку, є проникнення МБТ в організм людини та їхнє розмноження, а з іншого – недостатність імунологічної реактивності організму носія, яка визначає особливості клінічного перебігу, характер і прогноз захворювання. За даними літератури [41, 52, 152, 165], вперше виявлений ТБ легень, спричинений лікарсько-стійкими штамми МБТ, має низку особливостей функціонування імунної системи, що проявляються (на відміну від ТБ зі збереженою чутливістю) як ознаками імунодепресії (низька проліферативна активність лімфоцитів, пригнічення продукції Th1-цитокінів), так і дизрегуляцією Т-клітинної імунної відповіді (відсутність відповіді на специфічний антиген, анергія), зміщенням балансу цитокінів (ЦК) у напрямку проліферації Th2- медіаторів) [52, 63, 140, 165].

Безумовно, реалізація запальної реакції при ТБ пов'язується із впливом на різні гомеостатичні системи організму низки універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набуває цитомедіатори, які контролюють процеси імунної та запальної реактивності [150]. Імунна відповідь – це єдиний процес клітинної взаємодії, який включає реакцію клітин та їхню проліферацію у відповідь на дію специфічних і неспецифічних антигенів, експресію клітинних

рецепторів, активізацію ферментів, розвиток сенсibiliзації і синтез антитіл [175, 176, 193, 200].

Однією з найважливіших функцій системи ЦК є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем організму у відповідь на стресову запальну реакцію. Основними продуцентами ЦК при ТБ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (певним чином) інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [140]. ЦК пріоритетно діють у вогнищі запалення і на території лімфоїдних органів, які реагують, виконуючи, зрештою, низку захисних функцій [190]. До найважливіших факторів міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефекторних клітин при ТБ, належать: ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП- α , ІФ- γ . Здійснювати функцію імунного захисту при ТБ дає змогу здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії [35, 56, 71].

Дослідники імунопатогенезу ТБ стверджують, що ключова роль у формуванні імунітету до туберкульозної інфекції належить кооперативній взаємодії альвеолярних макрофагів з різними субпопуляціями Т-клітин [140]. Вірулентний штам МБТ у разі трансмісії лімфатичною системою зумовлює в одних випадках сенсibiliзацію організму до збудника, в інших – формування реакцій клітинного імунітету. Поряд із цим при ТБ зазвичай головні події розгортаються у вогнищі ураження. Отже, поєднання готового ефекторного потенціалу зі здатністю до швидкої мобілізації робить фагоцити периферичної крові одним із головних учасників реакцій відповіді на зовнішній інфекційний стимул [23, 38, 41, 74, 78, 92].

Показано, що еволюція імунопатогенезу лікарсько-стійкого ТБ ґрунтується на гіпотезі подвійного розпізнавання інфекційного антигену за визначальної ролі реакцій Т-клітинного імунітету (Т-клітини відповідають за індукцію і супресію захисного імунітету, гіперчутливість сповільненого типу, цитоліз і продукцію АТ), контролюючої участі про- та протизапальних ЦК, молекул клітинної адгезії та трансформівних факторів росту, що залежать від

активності головного комплексу гістосумісності, детермінованого генетичною компонентою [55, 78, 91, 135].

Установлено, що запальна відповідь макроорганізму у відповідь на проникнення туберкульозної інфекції однозначно пов'язана з функціональною активністю CD4+. Основними протективними механізмами дії Т-лімфоцитів є продукція ЦК і хемокінів, яка зумовлює стимуляцію антибактеріальної активності макрофагів і міграцію імунокомпетентних клітин у вогнище інфекції, а клітинна цитотоксичність спричинює пряму деструкцію МБТ та інфікованих ними клітин [150, 168, 182]. Оскільки система антигенів, які презентовані Т-клітинами, визначається структурою генної продукції головного комплексу гістосумісності, генетичні варіації можуть впливати на резистентність МБТ.

Відомо, що МТ опосередковує сезонні зміни імунної системи [7, 41, 50]. Що стосується сезонних коливань імунної функції, повідомляється, що МТ відіграє організаційну роль, змінюючи фізіологічний статус на сезонній основі.

ТБ, як і інші інфекції, характеризується циклічним перебігом, пов'язаним з певною періодичністю розмноження МБТ, ступенем вірулентності і змінами імунного статусу населення [78, 92, 142]. Таким чином, проведений аналіз доступних наукових джерел літератури показав, що туберкульозна інфекція може бути пов'язана із сезонністю, яка зумовлена коливаннями активності імунного статусу, і ці процеси корелюють і супроводжуються характерними змінами рівня мелатоніну. Такий каскадний взаємозв'язок є важливим для формування адаптивних реакцій організму на захворювання або терапевтичне лікування [134, 146, 189].

В окисних середовищах МБТ досить добре розвивається в макрофагах. Крім того, окиснювальний стрес, спричинений інфекцією, призводить до пошкодження тканин хворого. Нещодавно деякі дослідження показали, що знижений окислювальний стрес захищає тканини від шкідливого впливу, обмежуючи запалення, пов'язане з інфекцією [71, 89, 141, 186].

З іншого боку, під час гострої фази туберкульозної інфекції утворюється безліч реактивних форм кисню та азоту як частина запального цитокінового каскаду, що може мати важливе значення для знищення МБТ [74, 111, 149]. МТ та його метаболіти є високоефективними антиоксидантами та поглиначами вільних радикалів, захищаючи від ряду видів радикалів як на моделях окисного стресу *in vivo*, так і *in vitro*. Поєднання МТ з традиційними препаратами проти ТБ може допомогти запобігти клітинному пошкодженню спрямовуючою реакцією Th1.

МТ має безліч рецепторів, які містяться майже в кожній системі організму, включаючи клітини імунної системи [23]. Хоча він в основному виробляється епіфізом, дослідження показують, що мелатонін також виробляється в кістковому мозку [7], тимусі [7], лімфоцитах [41] та різних клітинах шлунково-кишкового тракту, кожна з яких впливає на імунну функцію.

Вироблення та вивільнення МТ з епіфізу відбувається за циркадним ритмом з піком вночі та найнижчим рівнем протягом світлової фази. Цей тимчасовий хімічний сигнал бере участь у синхронізації кількох ритмічних фізіологічних функцій, отже, є предметом значного клінічного інтересу з точки зору біологічних процесів, пов'язаних із періодичними та фазовими зрушеннями, такими як порушення сну, постійне відчуття втоми, низька працездатність тощо [41, 72, 80, 112]. На додаток до своєї хронобіотичної функції, МТ здійснює цитозахисні дії, регулюючи окислювальний стрес, апоптоз та мітохондріальний гомеостаз [22, 41]. Крім того, онкостатична [72, 112] та імуномодулююча діяльність [41, 80], серед багатьох інших, підкреслює потенційну клінічну значимість МТ.

У кількох дослідженнях також було показано, що МТ має протизапальну дію за рахунок підвищення рівня інтерлейкіну (IL)-10 та зниження TNF- α [64, 110, 195,]. Клітинні дослідження з пробами крові людини виявили, що лікування з МТ (на рівнях, подібних до тих, що можна досягти фізіологічно)

послаблюють дисфункцію мітохондрій, окислювальний стрес та реакцію цитокінів на ліпополісахариди [74, 127,128].

Імунітет при ТБ опосередковується клітинами, а міжклітинна взаємодія опосередковується ЦК, які відіграють важливу роль у визначенні результату захворювання. Т-лімфоцити – це переважаючі клітини ТБ, що підтверджують роль клітинної імунної відповіді [134, 140, 195]. Є багато досліджень, що вивчають локалізовані або системні імунні відповіді на ТБ [39, 63, 79]. Прийнято, що специфічний клітинний імунітет типу Th1 відповідає за захисний імунітет при туберкульозі, тоді як відповідь Th2 лежить в основі прогресування процесу. Т-лімфоцити та макрофаги мають рецептори МТ, а також вони є клітинами-мішенями для імуномодулюючої функції МТ [73, 75, 80, 99, 134].

Показано, що добові ритми клітинної та гуморальної імунної відповіді у людей змінюються у різний час доби і пов'язані з імуномодулюючими ефектами МТ [23, 41, 44, 72]. Крім того, за повідомленнями, МТ регулює експресію генів кількох імуномодулюючих цитокінів, включаючи TNF- α , трансформуючи фактор росту бета- та фактор стовбурових клітин а саме гранулоцит колонієстимулюючий фактор який сприяє утворенню нейтрофілів, фібробластів, макрофагів та стимулювання їхньої дії [72, 120]. Отже, МТ може стимулювати імунну відповідь Th1 при ТБ і може захищати імунітет Th1 від гострої інфекції МБТ [7, 63, 80, 194].

МТ завдяки прооксидантним властивостям захищає організм від інфекцій, [63, 110, 140], проте є повідомлення про вплив МТ на життєздатність патогенних бактерій, так як МБТ та інші агенти, такі як ізоніазид (H), що можуть залежати від утворення вільних радикалів щодо їх наслідків. Результати показують, що МТ посилює активність ізоніазиду. МТ при концентраціях, що перевищують досягнуті фізіологічно, може сам пригнічувати ріст МБТ. Однак у дозах, де жодна сполука не спричинює значне пригнічення росту МБТ, комбінований ефект був вищим, ніж сума окремих сполук [7, 41, 110, 194]. Цей синергетичний ефект був підтверджений статистичним моделюванням, а також спостерігалось при вбиванні внутрішньо макрофагів H37Rv в комбінації МТ та

Н у концентраціях, які окремо не мають ефекту. Можливо, цей ефект опосередковується утворенням радикалів, оскільки подібне може спостерігатися при посиленій бактерицидній активності Н і використанням інших (але токсичних) сполук донорів радикалів, таких як стрептозоцин. Цитотоксичність МТ через утворення радикалів було показано в моноцитах [7, 41, 128, 178]. Цілком можливо, що здатність МТ до утворення стабільних радикалів може змінити активацію певним чином ізоніазид, і додавання ізоніазиду до виду радикалу МТ може ініціювати активацію ізоніазиду.

Існує думка, що МТ, будучи по суті гідрофобним, може локалізуватися в клітинній стінці МБТ, викликаючи дестабілізацію та підвищену проникність для молекул, таких як ізоніазид, як це було раніше показано з іншими антибактеріальними препаратами. Щодо фармакорезистентних штамів, можливо, МТ не має зворотнього опору. Це може бути пов'язано з тим, що МТ не впливає на механізми, що відповідають за стійкість до лікарських засобів у МБТ [23, 44, 72, 82, 130].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження, характеристика вибірки та критерії відбору

Дисертаційне дослідження проводилося на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету та на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» м. Чернівці.

Відповідність вимогам біоетики

Дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Перед початком дослідження у всіх учасників отримано письмову інформовану згоду на обробку особистих даних та їх подальше використання (форма затверджена комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 2 від 14.09.2022 р.). Положення про комісію з питань біомедичної етики в Буковинському державному медичному університеті (БДМУ) затверджено наказом БДМУ №93-Адм від 10.03.2025 року.

Усі учасники були детально поінформовані про умови проведення дослідження, надали інформовану згоду на участь, а також на використання отриманих результатів у наукових цілях та обробку персональних даних. Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів біомедичних досліджень. Протокол дослідження отримав схвалення Комісії з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, що засвідчує його відповідність чинним етичним вимогам (Протокол №5 від 19.02.2026 р.).

Відповідно до мети та поставлених завдань було сформовано дизайн дослідження, який мав комбінований характер і включав ретроспективний етап (2019-2025 роки) та проспективний компонент у вигляді відкритого рандомізованого контрольованого дослідження (2021-2024 роки).

В основу клінічного дослідження покладено комплексне обстеження та спостереження за пацієнтами, які знаходилися на лікуванні у фтизіотерапевтичних відділеннях протитуберкульозного диспансеру м. Чернівців.

Для проведення проспективного порівняльного дослідження з трьома групами пацієнтів було розподілено з урахуванням генотипу *Mycobacterium tuberculosis* та з подальшим визначенням рівнів вітаміну Д та мелатоніну.

Група 1 – пацієнти з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) легень зі збереженою чутливістю.

Група 2 – пацієнт з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ).

ПЗО – група практично здорових осіб, використана як референтна для порівняння показників із нормальними значеннями.

Для проспективного рандомізованого дослідження розподіл пацієнтів здійснювали залежно від призначених схем патогенетичної терапії в інтенсивній фазі лікування.

Група 1 – пацієнти, які отримували стандартну протитуберкульозну терапію (2HREZ/4HR) з додатковим призначенням вітаміну Д.

Група 2 – пацієнти, які отримували стандартну протитуберкульозну терапію (2HREZ/4HR) з додатковим призначенням мелатоніну.

Контрольна група – пацієнти, які отримували лише стандартну протитуберкульозну терапію (2HREZ/4HR).

В цілому в дослідження включено 174 пацієнта з туберкульозом легень (рисунок 2.1.1). Шляхом рандомізації проводили відбір дорослих осіб, старше 18 років, яким діагностовано туберкульоз легень за допомогою дослідження мокротиння (молекулярно-генетичний метод Xpert MTB/RIF(Ultra), мікроскопія мазка, посів на живильні середовища та проведення ТМЧ до АМБП) та/або за

клінічно-рентгенологічними критеріями відповідно до Клінічної настанови, заснованої на доказах «Туберкульоз» та Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року № 102.

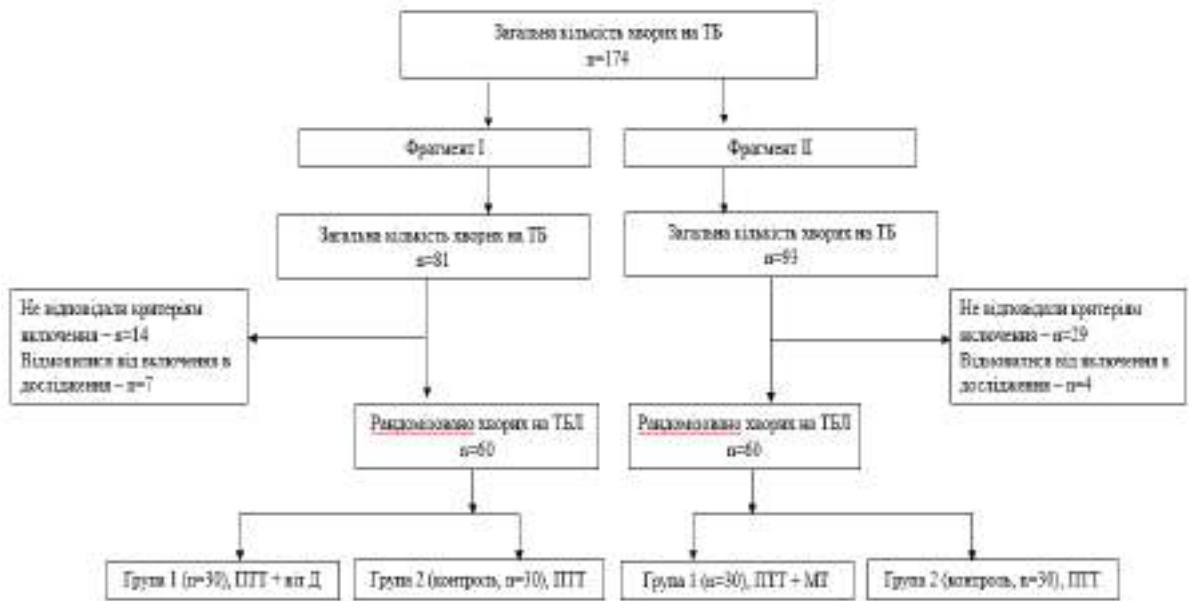


Рисунок 2.1.1. Схема рандомізації хворих на туберкульоз легень

Критерії включення в дослідження:

1. Вік – старше 18 років та молодше 60 років.
2. Вперше діагностований туберкульоз легень.
3. Позитивний результат мелекулярно-генетичного методу (Xpert MTB/RIF(Ultra)) та позитивний результат мікроскопії мокротиння на КСБ.
4. Недостатність чи дефіцит рівня віт Д:
 - дефіцит <20 нг/мл
 - недостатність <30 нг/мл
5. Знижений рівень мелатоніну в плазмі крові.
6. Надання інформованої згоди пацієнтом на додаткове обстеження та призначення вітаміну Д.
7. Надання інформованої згоди пацієнтом на додаткове обстеження та призначення мелатоніну.
8. Відсутність хронічних захворювань у стадії загострення.

Критерії виключення з дослідження:

1. Попередній діагноз захворювання на туберкульоз легень.

2. Нормальні показники рівнів вітаміну Д та мелатоніну.
3. Відмова від участі в дослідженні.
4. Позалегеновий туберкульоз.
5. Вагітність.
6. ВІЛ-інфекція, чи/або відмова від обстеження на ВІЛ.
7. Цироз печінки, судоми в анамнезі, ниркова недостатність, злоякісні новоутворення, гіперкальціємія.
8. Концентрація креатиніну більше 250 мкмоль/л.
9. Застосування кортикостероїдних препаратів протягом місяця, цитостатиків, імуносупресорів.
10. Вживання алкоголю під час проведення дослідження.

Градацію вікової групи здійснювали відповідно до класифікації ВООЗ. Вік пацієнтів варіював від 23 до 65 років. Більшість обстежуваних пацієнтів склали особи чоловічої статі – 68,2% (жіноча стать – 31,8%) .

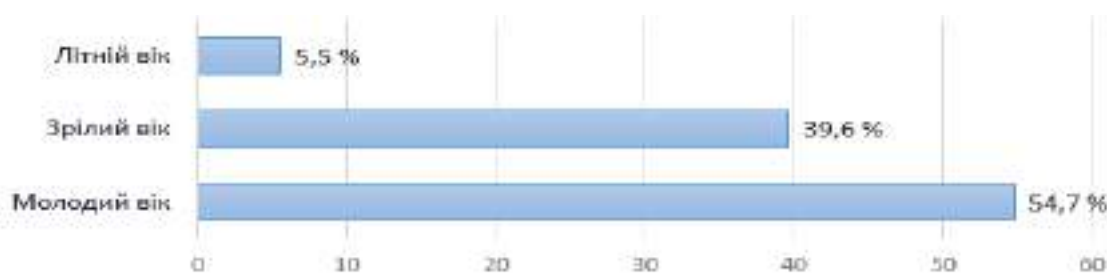


Рисунок 2.1.2. Розподіл хворих за віковою категорією

Клінічний аналіз загального стану пацієнтів показав, що 82,4% обстежених пред'являли скарги на постійний продуктивний кашель. Задишка відзначалася у 48,7 % випадків, больовий синдром у грудній клітці – у 9,3 %, підвищена пітливість верхньої половини тулуба – у 92,1 %.

У всіх хворих реєструвалися субфебрильна або фебрильна температура тіла (37,4-38,9 С), зниження маси тіла (у середньому на $8,2 \pm 0,27$ кг) та виражена загальна слабкість.

Важкість інтоксикаційного синдрому оцінювали за скаргами пацієнтів, поширеністю специфічного процесу в легенях, вираженістю інтоксикаційного, бронхолегеневого синдромів, показниками загального аналізу крові,

систематизували дані та розробили шкалу, яка дозволила якісно охарактеризувати загальний стан пацієнтів та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому (таблиця 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

**Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженість
інтоксикаційного синдрому**

Бали	Стан пацієнта/ інтоксикаційний синдром	Характеристики
1-3	Загальний стан задовільний Легкий інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - періодичний кашель - субфебрильна температура (37-37,5°C) - незначна загальна слабкість - зниження маси тіла до 5 кг - рентгенологічно процес поширений в межах двох долей з однієї сторони - ШОЕ – 10-15 до 20 мм/год, нейтрофіли 6,5-10* 10⁹/л. до 10* 10⁹/л, лімфоцити 15-19%
4-6	Загальний стан середньої важкості Помірний інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - постійний вологий кашель - температура - 38-39°C - загальна слабкість - задишка - зниження маси тіла до 10 кг - рентгенологічно процес поширений більше двох долей з деструкціями - ШОЕ – 20 до 35 мм/год, нейтрофіли 10* 10⁹/л до 20* 10⁹/л, лімфоцити 10-15%
7-10	Загальний стан важкий Виражений інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - постійний вологий кашель з виділенням великої кількості харкотиння - температура - 38-39°C - постійна загальна слабкість - задишка в стані спокою - зниження маси тіла більше 10 кг - рентгенологічно - поширений двосторонній процес з деструкціями - ШОЕ – 35 до 45 мм/год, нейтрофіли 20* 10⁹/л до 30* 10⁹/л, лімфоцити менше 10%

За результатами клінічної оцінки загальний стан більшості пацієнтів був оцінений як задовільний (69,1 %), у 34,5 % – середньої тяжкості, тоді як важкий стан відзначався у 1,6 % обстежених.

У всіх обстежених осіб у периферичній крові виявлялися лабораторні ознаки активного запального процесу. Підвищення загальної кількості лейкоцитів у межах 10,4-39,2 Г/л зареєстровано у 82,2 % пацієнтів. Порушення лейкоцитарної формули проявлялися переважно зсувом нейтрофілів у бік паличкоядерних форм (73,4 % випадків). Еозинофілія спостерігалася у 25,6 % хворих, тоді як зниження рівня еозинофілів – у 12,9 %. Лімфоцитопенія виявлена у 27,3 % пацієнтів, моноцитоз – у 2,4 %, а моноцитопенія — у 12,3 %. Прискорена швидкість осідання еритроцитів (11-46 мм/год) зафіксована у 82,7 % обстежених.

У більшості пацієнтів (69,4 %) специфічний процес у легенях мав поширений та деструктивний характер: визначалися множинні порожнини розпаду, виражена дисемінація вогнищ, інфільтративні зміни та пневмосклероз в обох легенях. Клінічно це супроводжувалося інтенсивною грудною симптоматикою та вираженим інтоксикаційним синдромом – продуктивним кашлем, задишкою, фебрильною температурою, а також лабораторними ознаками системного запалення.

Натомість у 30,6 % хворих патологічний процес був обмежений однією або двома долями легені з наявністю порожнин деструкції та легкими чи помірними проявами інтоксикації; зміни в загальному аналізі крові були незначними.

За клінічними формами переважав дисемінований туберкульоз легень (62,4 %), тоді як інфільтративна форма захворювання встановлено у 37,6 % пацієнтів.

Ступінь інтоксикаційного синдрому оцінювали згідно розрахунку окремих інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛІО) та Індекс Кребса.

Ефективність запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням виявлених порушень визначали за досліджуваними показниками наведеними у відповідних розділах. Пацієнти чутливим ТБ легень, які мали дефіцит вітаміну Д (<20 нг/мл) та недостатність вітаміну Д (<30 нг/мл) отримували через 2 години після сніданку вітамін Д 2000 МО (0,05 мг) два рази на добу впродовж 8 тижнів. Пацієнти із чутливим ТБ легень та недостатністю мелатоніну, додатково ввечері за 30 хвилин до сну щодня по 1 таблетці мелатоніну, протягом 2 місяців (2 місяці з тижневою перервою між курсами, курс застосування – 1 місяць).

Моніторинг запропонованого лікування проводився відповідно до Клінічної настанови, заснованої на доказах «Туберкульоз» та Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року № 102 та з урахуванням додаткових потреб дослідження: мікроскопію мазка проводили кожного тижня впродовж 2 міс та культуральне дослідження мокротиння в кінці інтенсивної та підтримуючої фази лікування. Рентгенологічне обстеження – на початку, в кінці інтенсивної фази лікування та в кінці основного курсу лікування. Загальний аналіз крові та сечі – на початку лікування та щомісячно. Рівень кальцію крові – на початку та в динаміці лікування.

2.2. Методи дослідження

У дисертаційному дослідженні використані наступні методи дослідження: клінічні: збір та аналіз скарг, анамнезу захворювання, об'єктивного стану пацієнтів; лабораторні: загальний аналіз крові, сечі, функціональні проби печінки, цукор крові, рівень кальцію крові; рентгенологічні: рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, флюорографія органів грудної клітки, МТР за показами.

Молекулярно-генетичні: XpertMTB/Rif тест для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis complex*) та визначення стійкості до рифампіцину, набір на 10 тестів. Це напівкількісний вбудований діагностичний in-vitro ПЛР-тест у режимі реального часу для

виявлення: ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу в зразках мокротиння або концентрованого осаду, отриманого зі зразків індукованого або відведеного мокротиння, що дають в результаті позитивний або негативний результат на кислотостійкі бактерії (КСБ); мутацій гену *groV*, пов'язаних зі стійкістю до рифампіну, у зразках пацієнтів із ризиком такої стійкості, Тест Xpert MTB/RIF призначений для проб пацієнтів, яким не призначено курсу лікування та в яких підозрюють ТБ. Виявлення МБТ і мутацій гена *groV*, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину, за допомогою молекулярних методів істотно прискорює діагностику ТБ, викликаного чутливими до препаратів мікобактеріями, а також МЛС-ТБ. Завдяки аналізу Xpert MTB/RIF це можна зробити менш ніж за 2,5 години. Швидке виявлення МБТ і стійкості до RIF дозволяє лікарю приймати найважливіші рішення щодо лікування невдовзі після початку обстеження пацієнта.

Праймери аналізу Xpert MTB/RIF розширюють порцію гену *groV*, що містить 81 основну пару «центрального» регіону. За допомогою зразків можна відрізнити стандартну послідовність мікобактерії «дикого типу» від мутацій центрального регіону, пов'язаних зі стійкістю до RIF.

Мікробіологічні: виявлення мікобактерій туберкульозу методом мікроскопії й посіву на живильні середовища та визначення чутливості до антимікобактеріальних препаратів.

Імуноферментні: вміст ІЛ-6, ІЛ-10.

Інструментальні: ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, бронхоскопія.

Ступінь ендотоксикозу (лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським, Індекс Кребса).

Статистичні. Ступінь ендогенної інтоксикації розраховували за лейкоцитарними індексами інтоксикації за формулами, де С – сегментоядерні, П – палочкоядерні, Ю – юні форми, Мі – міелоцити, Пл.кл. – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли [93, 99, 167]:

Лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським

(ЛПО), вираховували за формулою. Норма ЛПО = $1,5 \pm 0,5$ ум.од.

$$\text{ЛПО} = \frac{\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}}{\text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}}$$

(2.1)

Індекс Кребса (ІК) – співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої самої кількості лімфоцитів. Норма = $1,8 \pm 0,46$ ум.од.

$$\text{ІК} = \frac{\text{С} + \text{П}}{\text{Лф}}$$

(2.2)

Визначали рівні окремих цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-10, мелатоніну та вітаміну Д за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «Merilizer EiaQuant», заводський № 081453 (Merik Diagnostic LTD, Індія) за стандартними методиками, із використанням: центрифуги лабораторної «Liston С 2201», заводський № А0298-07.15 (Liston), дозатора піпеткового VAP-500, заводський № LA 6068803, (Biofech, США), дозатора піпеткового VAP-600, заводський № LA 606838, (Biofech, США).

Для визначення рівня цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-10 використовували набір реагентів Human ІЛ-6, ІЛ-10 (Interleukin 6, Interleukin 10,) ELISA КІТ для кількісного визначення ЦК у плазмі крові, гомогенати тканин та інших біологічних рідинах фірми Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Китай), референтні значення: 4,688-300 пг/мл. Набір заснований на технології сендвіч-імуноферментного аналізу. Захоплюючі антитіла були попередньо нанесені на 96-лункові планшети. А біотин-кон'юговані антитіла використовувалися як детекційні антитіла. Стандарти, тестові зразки та біотин-кон'юговані детекційні антитіла згодом додавали до лунок і промивали промивним буфером. Додавали HRP-стрептавідин, а незв'язані кон'югати змивали промивним буфером. Субстрати ТМВ використовували для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізувався HRP для отримання синього продукту, який змінювався на жовтий після додавання кислого стоп-розчину. Щільність жовтого пропорційна

цільовій кількості зразка, захопленого в планшеті. Зчитуйте оптичну густина при 450 нм на мікропланшетному рідері, після чого можна розрахувати концентрацію цільового зразка.

Для визначення рівня вітаміну Д використовували Тест-система ІФА 25-гідрокси(25-ОН) вітамін Д Monocent, Inc. (США) призначена для кількісного визначення загального 25-ОН вітаміну Д у плазмі людини, номер: EL1-1045, чутливість тестового набору: 0,67 нг/мл. Проводили забір гепаринізованої крові в кількості 5 мл для імуноферментного дослідження вранці, натще, у перші дні підтвердження плазму крові одночасно піддавали пасивному розморожуванню при $t=20^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин.

Набір являє собою твердофазний імуноферментний аналіз (ФА), заснований на принципі конкурентного зв'язування. Лунки, покриті антитілами до вітаміну Д, інкубують зі стандартами вітаміну Д, контролем, зразками та кон'югатом вітаміну Д. Під час інкубації фіксована кількість вітаміну Д, міченого біотином, конкурує з ендogenousним вітаміном Д у зразку, стандарті або контролі за фіксовану кількість сайтів зв'язування на антитілах до вітаміну Д. Після етапу промивання зв'язаний вітамін Д-біотин виявляється за допомогою стрептавідин-HRP (SA-HRP). Кон'югат SA-HRP, імунологічно зв'язаний з лункою, поступово зменшується зі збільшенням концентрації вітаміну Д у зразку. Незв'язаний кон'югат SA-HRP потім видаляють і лунки промивають. Потім додавали розчин реагенту TMB та інкубують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, що призводить до появи синього кольору. Розвиток забарвлення зупиняють додаванням стоп-розчину, а абсорбцію вимірюють спектрофотометрично при 450 нм. Стандартну криву отримують, будуючи графік залежності концентрації стандарту від абсорбції. Інтенсивність кольору буде обернено пропорційна кількості 25-ОН вітаміну Д у зразку.

Для проведення аналізу щодо визначення мелатоніну зразки цільної крові збирали в пробірки з антикоагулянтом (для приготування плазми) з 08.00–09.00 години. Пробірки з кров'ю центрифугували (1000 об./хв, 30 хв) протягом 30 хв

для отримання плазми крові. Зразки плазми помістили в пробірки, накриті алюмінієвою фольгою та зберігали при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для визначення рівня мелатоніну використовували набір Human MT (Melatonin) ELISA KIT: E-EL-H2016 96T, для кількісного визначення концентрації людського MT у сированці крові, плазмі та інших біологічних рідинах Inc. (США), референтні значення – день: 3,8-80,4 пг/мл. Мікропланшет для ІФА попередньо покритий людським MT. Під час реакції людський MT у зразку або стандарті конкурує з фіксованою кількістю людського MT на твердофазному носії за сайти на біотинільованому антитілі для виявлення, специфічні для людського MT. Надлишок кон'югату та незв'язаний зразок або стандарт змивають з планшета, і до кожної лунки мікропланшета додають авідин, кон'югований з пероксидазою хрому (HRP), та інкубують. Потім до кожної лунки додають розчин субстрату ТМВ. Ферментно-субстратна реакція припиняється додаванням стоп-розчину, а зміна кольору вимірюється спектрофотометрично при довжині хвилі $450\text{ м}^2/\text{нм}$. Концентрацію людського MT у зразках потім визначають шляхом порівняння оптичної щільності зразків зі стандартною кривою.

Дослідження проводилися згідно з інструкціями.

2.3. Методи статистичного аналізу

Обчислення та статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel з використанням пакету програмної оболонки IBM STATISTICA, версія 13,0.

Логістичну регресію моделі ризику захворювання розраховували за формулою.

$$\text{logit}(p_y) = \beta_{0,y} + \beta_{1,y}G_{25-34} + \beta_{2,y}G_{35-44} + \beta_{3,y}G_{45-54} + \beta_{4,y}G_{55-64} + \beta_{5,y}G_{65+} + \beta_{6,y},$$

(2.3)

де:

- p_y – імовірність нового епізоду ТБ у відповідному році;
- G_i – індикатор вікової групи;

- референсна група – 25-34, 35-44 роки і т.д. ;
- оцінювання виконано як групова біноміальна логістична регресія з вагами (чисельність населення).

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірку (M) величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення. За вірогідну приймали різницю $p < 0,05$. Для визначення точності вибіркової оцінки обчислювали діапазон значень на основі вибірових даних – ДІ (CI). Критерій Стюдента (t) використовували для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках із нормальним розподілом. При несиметричному розподілі груп використовували непараметричний тест Манна-Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили – із використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона або за двостороннім точним критерієм Фішера (F). Для якісних даних використовували частоти (n) та відсотки (%).

Кореляційний аналіз проводили за допомогою визначення коефіцієнтів кореляції Пірсона r або Спірмана в залежності від нормальності розподілу вибірок.

Виявлення можливих взаємозв'язків та оцінки ступеня впливу окремих показників проводили шляхом простого так і множинного лінійного регресійного аналізу. Показник зв'язку між двома бінарними подіями визначали за допомогою відношення шансів – OR.

Наявність та тісноту лінійного зв'язку між двома ознаками визначали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції який розраховується за формулою:

$$r_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}) \cdot (x_i - \bar{x})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad (2.4)$$

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРНА ОЦІНКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВОЄННОГО СТАНУ З УРАХУВАННЯ РІВНЯ ВІТАМІНУ Д ТА МЕЛАТОНІНУ

3.1. Динаміка та чинники впливу на захворюванність туберкульозом легень за умов пандемії COVID-19 та воєнного стану

Результати Глобального звіту ВООЗ у 2024 році показують, що у 2023 році світовий показник захворюваності на ТБ становив 134 на 100 тис. населення, з невеликим зростанням числа випадків (10,8 млн у 2023 році та 10,4 млн у 2021 році), що частково відображає відновлення якісної діагностики. У Європі цей приріст сконцентрований переважно у країнах з високим тягарем, до яких належить і Україна (Global tuberculosis report 2024, p.69).

Нами проведений ретроспективний аналіз динаміки захворюваності на туберкульоз за 2020-2024 роках. Всеукраїнські показники демонструють повільне, але стає зростання захворюваності до 2023 року, з незначним зниженням у 2024 році. Абсолютна кількість нових випадків зростає з 14 298 (2020) до 16 047 (2023); у 2024 р. – 14 393. Інтенсивний показник (на 100 тис. населення) підвищився з 34,3 → 39,1 (2020–2023), після чого знизився до 35,1 (2024) (рисунки 3.1.1).

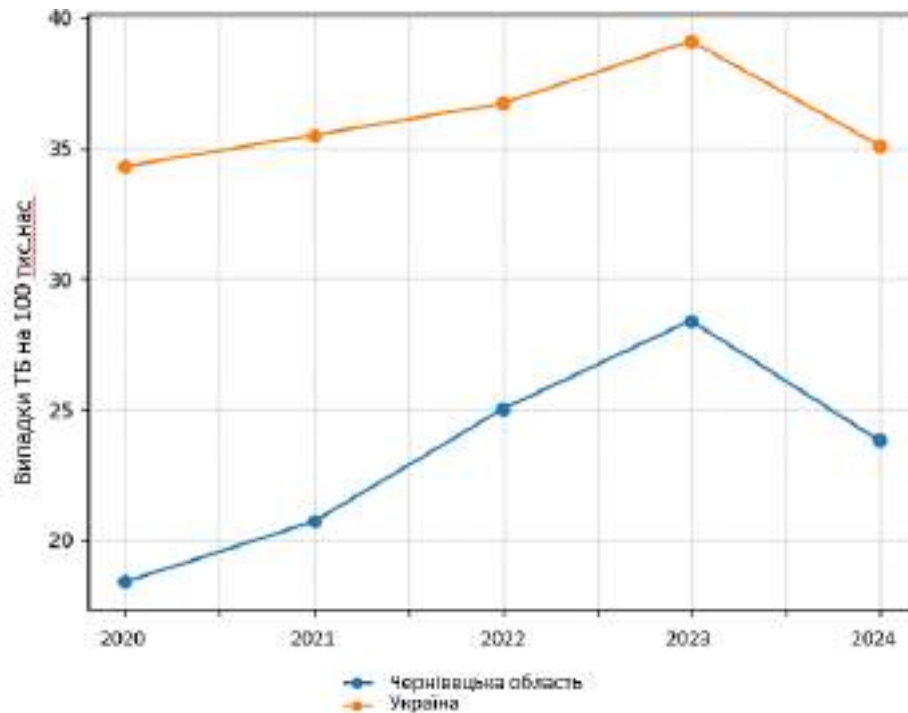


Рисунок 3.1.1. Нові випадки туберкульозу на 100 тисяч населення

Зростання до 2023 року може бути пов'язане з покращенням виявлення після COVID-19-обмежень; міграційними процесами та соціально-економічними змінами, спричиненими війною; зростанням навантаження на систему охорони здоров'я. Незначний спад у 2024 році може відображати покращення контролю над ТБ, повернення стабільності в алгоритми діагностики та часткове зниження ризикової експозиції.

Абсолютні показники та захворюваність в Чернівецькій області на 100 тис. населення також демонструють стале зростання до 2023 року, з подальшим зниженням у 2024 році. Нові випадки: 165 → 252 (2020-2023), зниження показника до 211 у 2024 році. Показник на 100 тис.: 18,4 → 28,4, реєструється спад у 2024 році до 23,8. Захворюваність стабільно нижча, ніж у середньому по країні. Це може бути пов'язано з відносно меншою щільністю населення й нижчим рівнем урбанізації; вищим охопленням профілактичними заходами; специфічними демографічними характеристиками регіону.

Таблиця 3.1.1

Порівняльний аналіз поширеності туберкульозу за 2020-2024 роки в Чернівецькій області та Україна

Рік	Україна (на 100 тис.)	Чернівецька (на 100 тис.)	Співвідношення
2020	34,3	18,4	Чернівці на 46% нижче
2021	35,5	20,7	Чернівці на 42% нижче
2022	36,7	25,0	Чернівці на 32% нижче
2023	39,1	28,4	Чернівці на 27% нижче
2024	35,1	23,8	Чернівці на 32% нижче

Зростання захворюваності 2020-2023 роки є типовим для пандемічного періоду (1 липня 2023 року на всій території України скасований карантин), коли накопичені недовиявлені випадки ТБ переходять у зареєстровану статистику. Захворюваність у Чернівецькій області в середньому у 1,3-1,8 рази нижча, ніж в Україні. Розрив між показниками зменшувався до 2023 року, що свідчить про зближення тенденцій; у 2024 році різниця знову зросла. Обидві ретроспективні території мають спільну хвилеподібну динаміку: зростання до 2023 року → спад у 2024 році.

Військові дії призвели до посилення внутрішньої міграції, порушення доступу до медичної допомоги, зростання соціальних факторів ризику (стрес, недоїдання, перенаселеність, хронізація захворювань), що підвищило ризик інфікування та прогресування ТБ. Незначне зниження показників у 2024 році може свідчити про стабілізацію контролю за ТБ, відновлення діагностичних алгоритмів, активізацію скринінгу серед внутрішньо-переміщених осіб та військовослужбовців.

Провели кореляційний аналіз між досліджуваними роками та рівнем захворюваності в Чернівецькій області та Україні (таблиця 3.1.2)

Таблиця 3.1.2

Коефіцієнт кореляції Пірсона між роками та рівнем захворюваності

Територія	r (коэф. кореляції Пірсона)	Інтерпретація
Чернівецька область	0,756	Сильна позитивна кореляція: рік асоційований зі зростанням рівня захворюваності
Україна	0,440	Помірна позитивна кореляція

У Чернівецькій області тренд зростання був вираженим і статистично відчутним, за винятком 2024 року (таблиця 3.2). В Україні кореляція слабша, що означає, що загальнонаціональні фактори згладжують річні коливання. Високе значення кореляції $r = 0,756$ підтверджує, що до 2024 року існував стійкий рік-від-року тренд зростання ТБ.

Загальна характеристика вікової та статевої структури захворюваності на ТБ в Україні показала, що у всіх вікових групах протягом 2020-2024 роках спостерігається переважання захворюваності серед чоловіків, що відповідає світовим тенденціям, за якими чоловіки хворіють на ТБ у 2-3 рази частіше, ніж жінки. Це підтверджує роль біологічних, соціальних та поведінкових детермінант (куріння, алкоголь, професійні ризики, пізніше звернення по медичну допомогу) (таблиця 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Динаміка захворюваності на туберкульоз з розподілом за статтю

Рік	Чоловіки	Жінки	Співвідношення М:F
2019	17 708	7 529	2,35 : 1
2020	12 361	5 232	2,36 : 1
2021	12 970	5 271	2,46 : 1

<i>Продовження таблиці 3.1.3</i>			
2022	13 766	4 744	2,90 : 1
2023	14 794	5 057	2,93 : 1

Встановлено, що співвідношення захворюваності на ТБ чоловіки : жінки зростає, що свідчить про зростання тягаря ТБ серед чоловіків працездатного віку; підвищення ролі соціальних факторів ризику у чоловічій популяції в умовах війни; можливі гендерні відмінності в доступі до медичної допомоги та раннього виявлення.

Динаміка захворюваності на ТБ за віком серед чоловіків.

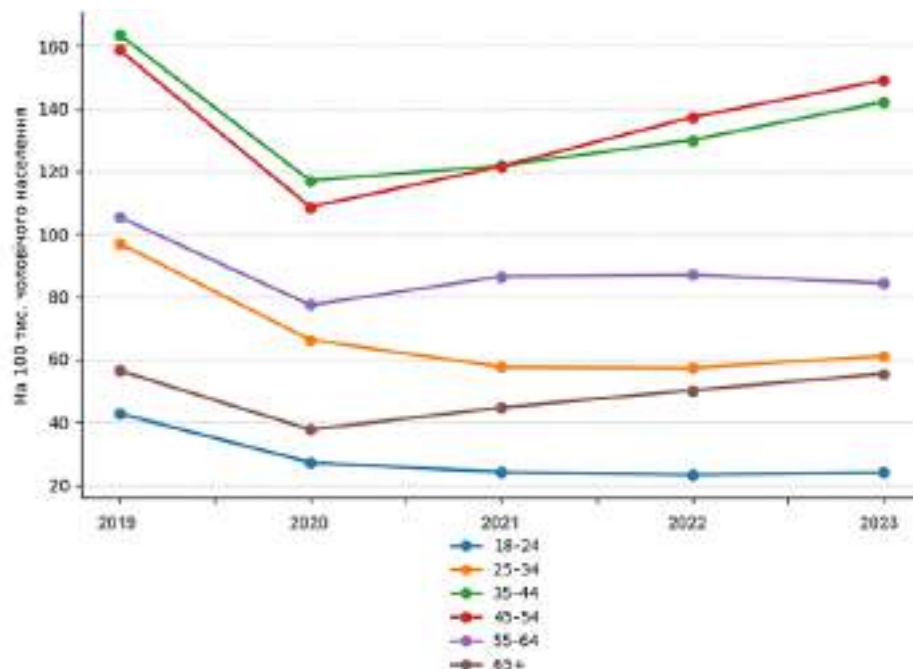


Рисунок 3.1.2. Динаміка захворюваності на ТБ за віком серед чоловіків (2019-2023 роки)

У віковій групі 18-24 років відзначається суттєве зниження випадків: 642 → 361 (–44% за 5 років). У групі 25-34 років також спостерігається стійке зменшення (3107 → 1954), за винятком незначного зростання у 2023 році. Це може свідчити про кращу імунну відповідь, профілактику в молоді, а також зменшення ризику контакту через зниження міграційної мобільності під час пандемії.

Найбільший тягар залишається група 35-44 років: 5399 → 4690 (після спаду в 2020 і 2021 роках знов відмічається зростання у 2022–2023 роках).

Група 45-54 роки демонструє аналогічний тренд: значне падіння в 2020 році (ефект Covid-19), далі поступове зростання (2933 → 4024). Середній працездатний вік характеризується найвищою соціальною активністю, контактністю та експозицією до факторів ризику (куріння, шкідливі умови праці, стрес). Після карантинних обмежень та під впливом воєнних дій (мобілізація, переміщення населення) захворюваність знову зростає.

У групі 55-64 років різких коливань немає, але є тенденція до повільного зростання після 2020 році.

У групі ≥ 65 років спостерігається стійке збільшення випадків: 829 → 1220 у чоловіків. Літні люди є групою високого ризику: знижена імунна відповідь, коморбідність патологій, пізні звернення, складнощі діагностики. Зростання може бути наслідком покращення скринінгу (рухомі флюорографи, активне виявлення серед літніх ВПО) та старіння населення.

Динаміка захворюваності на ТБ за віком серед жінок.

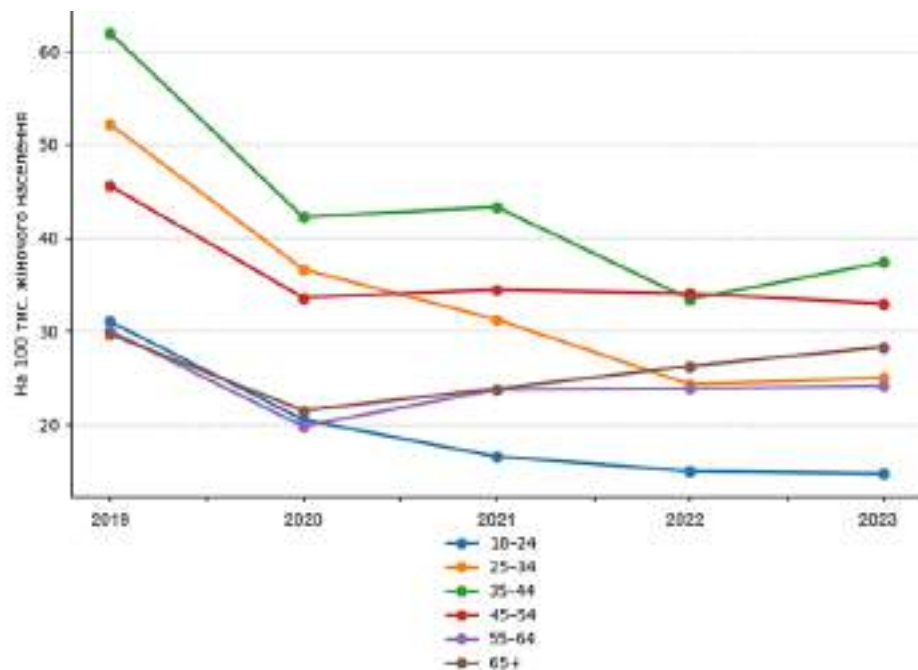


Рисунок 3.1.3. Динаміка захворюваності на ТБ за віком серед жінок (2019-2023 роки)

У жіночої статі тренд аналогічний до чоловіків, але на значно нижчих рівнях у всіх вікових категоріях.

У групі 18-24 роки: 450 → 213 (-53%) та у групі 25-34 роки: 1618 → 774 (-52%). Це найбільш виражене зниження серед усіх груп.

У групі 35-44 роки: суттєве падіння у 2020-2021 р., але відносна стабілізація у 2022-2023 роках. У групі 45-54 роки: рівень знижується, але більш плавно.

У групі 55-64 роки: легке зростання показника ТБ після 2020 року. У групі ≥ 65 років: стабільне зростання 644 → 848 (+31%). Показники серед жінок більш стабільні, що пов'язано з нижчим рівнем поведінкових ризиків (куріння, алкоголь), меншою зайнятістю на важких виробництвах. Проте у старших групах гендерні відмінності зменшуються, що характерно для ТБ у популяціях з високим рівнем коморбідності.

Отже, чоловіки у віці 25-54 роки складають основний епідемічний рушій та формують $\approx 70-75\%$ всіх випадків серед чоловічого населення. У жінок 25-54 років також зосереджено понад 60% випадків ТБ, хоча рівень значно нижчий, ніж у чоловіків.

Вторинний епідемічний сегмент становлять особи у віці 18-24, 55-64, ≥ 65): у віці 18-24 спостерігається найвиразніше зниження в обох статей: чоловіки: 642 → 361 (-44%), жінки: 450 → 213 (-52%). Молодь стає менш значущим епідемічним джерелом, що є позитивною тенденцією.

Старші вікові групи 55-64, ≥ 65 навпаки, демонструють стійке повільне зростання випадків ТБ після 2021 року, що може бути пов'язане з деякими факторами: коморбідності (ЦД, ХОЗЛ, СН), зниження активності імунітету, реактивація латентної інфекції, низьке охоплення скринінгом, підвищений ризик тяжких форм. Група 55+ не є основним драйвером передачі ТБ, але формує високу частку тяжких та запущених форм, що впливає на летальність та тривалість лікування.

Ми розрахували логістичну регресію ризику захворювання на ТБ відповідно віку (вік → ризик ТБ). Для оцінки ризику ми використали офіційну

структуру населення України за віком і статтю та розподілом вікових значень: 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65+.

Для кожного року (2020-2024) оцінювалася модель:

$$\text{logit}(p_y) = \beta_{0,y} + \beta_{1,y}G_{25-34} + \beta_{2,y}G_{35-44} + \beta_{3,y}G_{45-54} + \beta_{4,y}G_{55-64} + \beta_{5,y}G_{65+} + \beta_{6,y}$$

Оцінювання виконано як групована біноміальна логістична регресія з вагами (чисельність населення).

У 2020 році (пандемічний період) модель демонструє класичну вікову криву ризику, попри загальне недовиявлення.

25-34 роки: OR = **3,0** – шанси захворіти на ТБ приблизно утричі вищі, ніж у групі 18-24 років.

35-44 роки: OR = **4,5** – формується перший виражений пік ризику, пов'язаний з максимальною соціальною та професійною активністю.

45-54 роки: OR = **3,9** – ризик залишається дуже високим, але дещо нижчим, ніж у 35–44 років.

55-64 роки: OR = **2,5** – шанси знижуються, але все ще більш ніж удвічі перевищують референсну групу.

65+ років: OR ~**2,0** – ризик залишається підвищеним.

Отже, навіть за умов COVID-19 віковий профіль ТБ зберігає епідеміологічну логіку.

У 2021 році спостерігається часткове відновлення виявлення, що посилює вікові контрасти.

25-34 роки: OR = **3,1-3,3**

35-44 роки: OR = **4,8-5,2**

45-54 роки: OR = **4,2-4,5**

55-64 роки: OR = **2,7-3,0**

65+ років: OR ~**2,1**

Отже, формується стійке плато високого ризику розвитку ТБ у віці 35-54 років, що підтверджує центральну роль цієї когорти у підтримці епідемії.

У 2022 рік (воєнний період) спостерігається подальшим зростанням OR у працездатних групах, на тлі демографічних зрушень.

25-34 роки: OR = 3,2–3,4

35-44 роки: OR = 5,5–5,9

45-54 роки: OR = 5,0–5,4

55-64 роки: OR = 3,1–3,3

65+ років: OR = 2,0

Отже, ризик максимально концентрується у віці 35-54 років, що збігається з міграцією, мобілізацією, погіршенням умов життя, перериванням лікування.

У 2023 році логістична модель демонструє найвищі OR за весь період (пік навантаження).

25-34 роки: OR = 3,4-3,6

35-44 роки: OR = 6,0-6,4 ← абсолютний пік ризику

45-54 роки: OR = 5,6-6,0

55-64 роки: OR = 3,3-3,6

65+ років: OR ~2,0

Отже, вікова крива досягає максимальної амплітуди, що свідчить не лише про виявлення, а про реальне зростання ризику у ключових вікових групах.

У 2024 році логістична модель демонструє зниження абсолютних ризиків, відносні OR зберігають форму. Епідемічне ядро зберігається, попри зменшення абсолютної кількості випадків.

25-34 роки: OR = 3-3,5

35-44 роки: OR = 6

45-54 роки: OR = 5-6

55-64 роки: OR = 3

65+ років: OR = 2

Обчислена нами логістична модель дозволяє стверджувати, що у всі роки 2020-2024 модель демонструє сталу нелінійну залежність «вік → ризик ТБ». Максимальні шанси захворювання на ТБ стабільно припадають на вікові групи 35-44 та 45-54 років, з OR до = 6. Молодий вік 18-24 – залишається групою мінімального ризику (референс). У старших вікових групах (65+) ризик

знижується порівняно з піком, але залишається статистично підвищеним, що вказує на реактиваційний механізм розвитку ТБ.

Отримана вікова логістична модель повністю відповідає класичній епідеміологічній моделі ТБ: різкий ріст ризику → плато у працездатному віці → поступове зниження у старших вікових групах.

Нами встановлено, що у 2020-2022 роках Чернівецька область мала суттєво нижчий рівень захворюваності на ТБ серед міського населення, то у 2023-2024 роках відбулося зближення з загальноукраїнськими показниками. Це вказує на: зростання епідемічного навантаження саме в регіоні, можливу зміну структури населення (ВПО, міграція), активізацію виявлення випадків ТБ (рисунок 3.1.4).

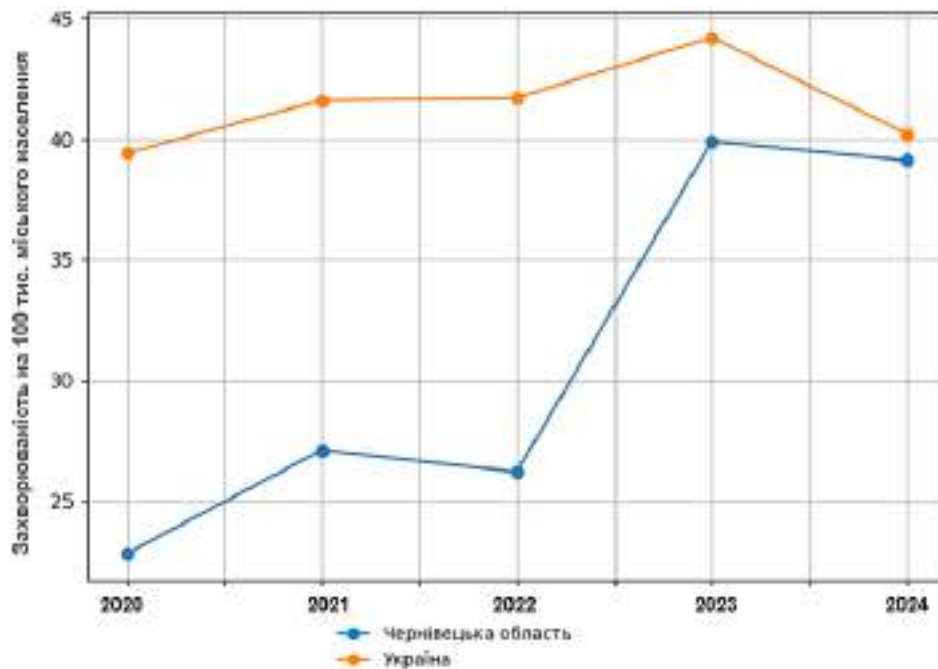


Рисунок 3.1.4. Захворюваність на туберкульоз (нові епізоди) серед міських жителів

У 2020-2022 роках показники захворюваності на ТБ серед міського населення в Чернівецькій області стабільно має нижчі показники, ніж Україна загалом. У 2023 році відбулося різке зближення кривих, що відображає істотне зростання захворюваності в області та пікові значення по країні. Вже у 2024 році показники практично вирівнюються, що свідчить про збереження високого епідемічного навантаження в регіоні на рівні загальнонаціонального.

Проведений аналіз поширеності ТБ серед сільського населення протягом усього періоду Чернівецька область демонструє нижчі абсолютні рівні захворюваності, ніж Україна загалом. Водночас амплітуда змін захворюваності на ТБ у регіоні більша, що характерно для областей з меншою чисельністю сільського населення. Зближення кривих у 2022-2024 роках свідчить про підвищення епідемічного навантаження в області та втрату попередньої регіональної «переваги» (рисунок 3.1.5).

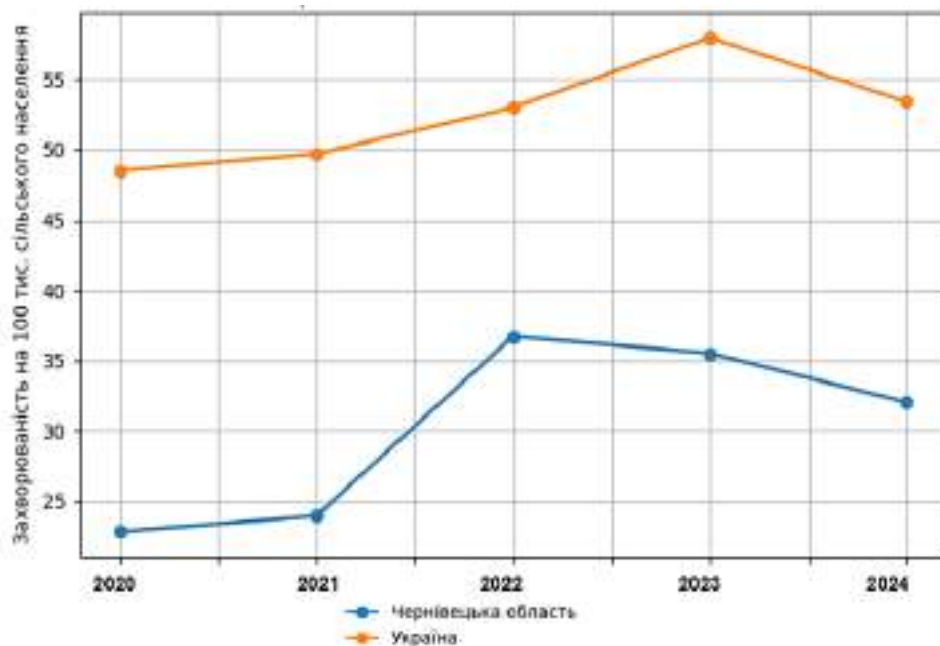


Рисунок 3.1.5. Захворюваність на туберкульоз (нові епізоди) серед сільських жителів

У 2020-2023 роках серед сільського населення України спостерігалось стале зростання захворюваності на ТБ, яке досягло максимальних значень у 2023 році (з 48,5 до 58,0 на 100 тис. відповідного населення), що відображає посилення епідемічного процесу на тлі воєнних подій, міграційних потоків та обмеженого доступу до медичної допомоги у сільській місцевості. У 2024 році відзначено помірне зниження показника (до 53,4 на 100 тис.), що може свідчити як про часткову стабілізацію епідемічної ситуації, так і про зменшення рівня активного виявлення випадків. На цьому тлі динаміка в Чернівецькій області характеризувалася нижчими абсолютними рівнями захворюваності у 2020-2021 роках (22,8–23,9 на 100 тис.) порівняно із загальноукраїнськими показниками,

однак у 2022 році відбулося різке зростання до 36,7 на 100 тис., що, ймовірно, пов'язано з впливом воєнних чинників, внутрішньої міграції населення та порушенням безперервності лікування і диспансерного нагляду. У 2023-2024 роках у регіоні спостерігалось певне зниження рівня захворюваності, проте показники залишалися суттєво вищими за довоєнні, що свідчить про стійке підвищення епідемічного навантаження серед сільських жителів Чернівецької області та поступове зближення регіональних показників із загальнонаціональними тенденціями.

У 2020-2021 роках смертність від туберкульозу в Україні залишалася відносно стабільною на рівні 7,4-7,5 на 100 тис. населення, тоді як у Чернівецькій області ці показники були нижчими за загальнонаціональні (4,6-4,7 на 100 тис.), що свідчило про сприятливішу регіональну ситуацію (рисунок 3.1.6).

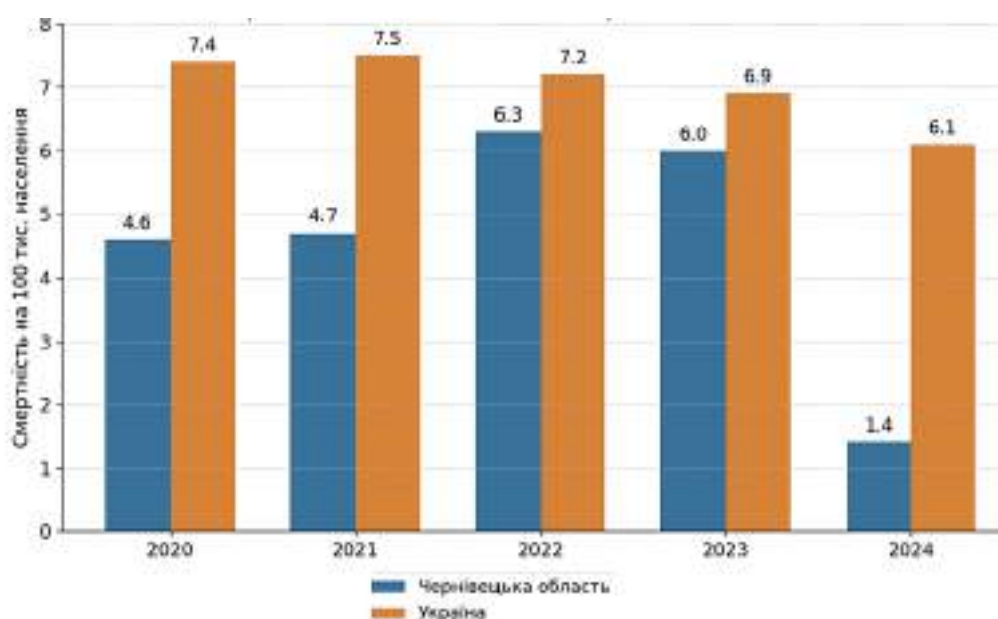


Рисунок 3.1.6. Динаміка смертності від туберкульозу у Чернівецькій області та в Україні у 2020-2024 роках (на 100 тис. населення)

У 2022 році в Чернівецькій області зафіксовано виразне зростання смертності до 6,3 на 100 тис., яке зберігалось у 2023 році (6,0 на 100 тис.) і, ймовірно, відображає негативний вплив воєнних подій, порушення безперервності лікування та обмежений доступ до спеціалізованої медичної

допомоги. Водночас на загальноукраїнському рівні у 2022-2024 роках спостерігалася поступова тенденція до зниження смертності (з 7,2 до 6,1 на 100 тис.), що може свідчити про ефективність заходів протитуберкульозної програми та адаптацію системи охорони здоров'я до кризових умов. Особливо показовим є різке зниження смертності в Чернівецькій області у 2024 році (до 1,4 на 100 тис.), що, з одного боку, може вказувати на реальне покращення результатів лікування, а з іншого – потребує обережної інтерпретації з урахуванням можливого впливу демографічних змін, міграції населення та повноти реєстрації летальних випадків.

Соціальна структура населення відіграє ключову роль у формуванні супутньої патології у хворих на туберкульоз, визначаючи як ризик розвитку захворювання, так і особливості його перебігу. Нами проведений ретроспективного аналізу 150 стаціонарних карт пацієнтів із туберкульозом за 2022-2024 роки.

Отримані дані дозволяють сформувати багатокomпонентну модель сукупності соціальних факторів ризику туберкульозу, яка включає соціальний, професійно-побутовий, психосоціальний, поведінковий та віковий (рисунок 3.1.7).

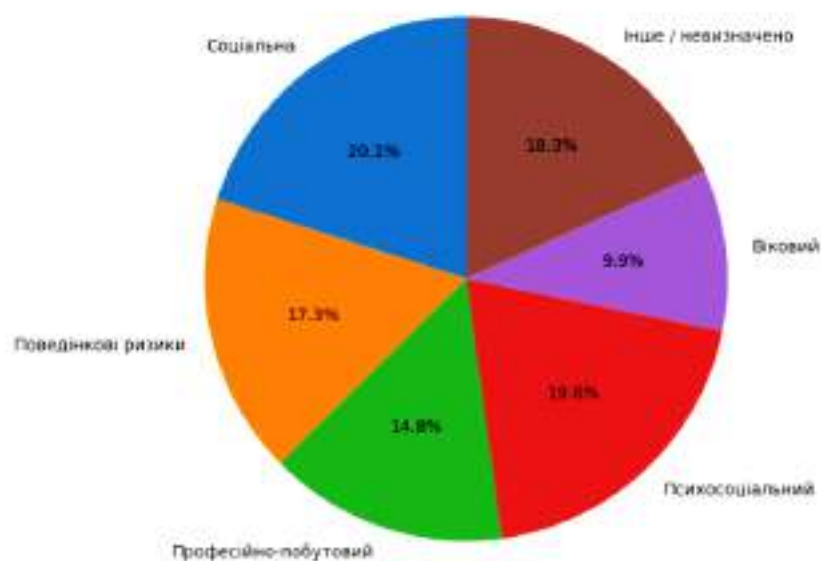


Рисунок 3.1.7. Сукупність соціальних факторів ризику туберкульозу

Соціальні фактори включали – 20,1%: низьку прихильність до лікування хронічних захворювань; обмежений доступ до регулярної медичної допомоги; погане харчування, бідність, так звана хронічна соціально-економічна вразливість.

Професійно-побутовий фактор – 14,8%: тютюнопаління, робота на шкідливих виробництвах; погані житлові умови, скупченість.

Психо-соціальний фактор – 19,6%: хронічний стрес; психоемоційне виснаження; воєнні події, міграція, внутрішнє переселення; соціальна ізоляція.

Поведінкові фактори – 17,3%: зловживання алкоголем; нерегулярне харчування; самолікування АБ, НПЗП; низький рівень диспансерного нагляду.

Віковий фактор – 9,9%: похилий вік; малорухливий спосіб життя; низький рівень профілактичної медицини.

Отримані результати свідчать, що переважна більшість випадків туберкульозу формується під впливом соціально зумовлених чинників. Сукупна частка ідентифікованих соціальних детермінант становить 81,7 %, що вказує на їх визначальну роль у поширенні ТБ. До цієї групи належать соціальна вразливість, поведінкові ризики, професійно-побутові умови, психосоціальні фактори та вікові особливості, які безпосередньо або опосередковано впливають на імунний статус, умови життя, доступ до медичної допомоги та прихильність до лікування.

Водночас, лише 18,3 % випадків не можуть бути чітко віднесені до визначених соціальних категорій, що свідчить про відносно незначну роль невизначених або некласифікованих чинників у формуванні епідемічного процесу. Таким чином, отримані дані підтверджують, що ТБ у сучасних умовах слід розглядати не лише як інфекційне захворювання, а як соціально детерміновану патологію, де провідне значення мають умови життя, соціальна дезадаптація та поведінкові особливості населення.

Визначення медичних факторів є принципово важливим для розуміння індивідуальних механізмів розвитку та перебігу туберкульозу, оскільки супутні

захворювання безпосередньо впливають на імунну відповідь, ефективність лікування та прогноз (рисунок 3.1.8).

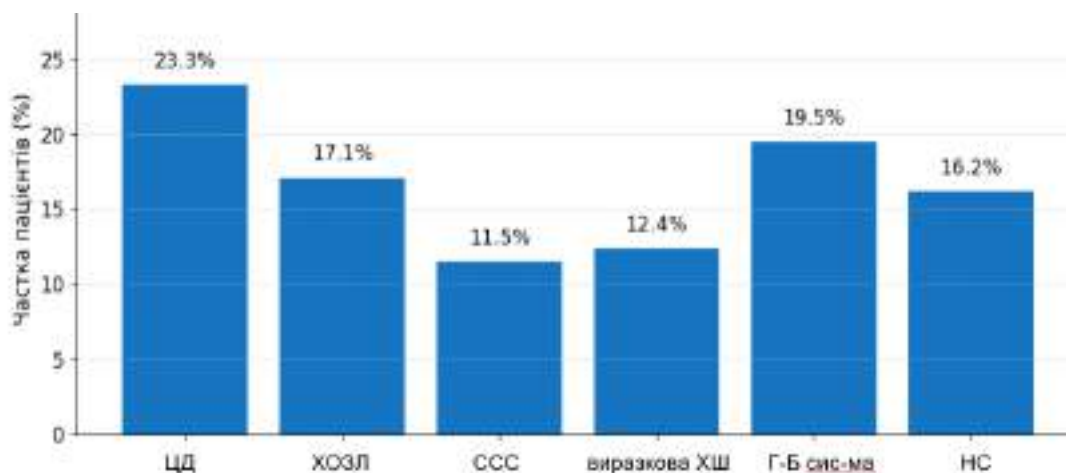


Рисунок 3.1.8. Аналіз супутньої патології у хворих на туберкульоз легень

Урахування медичних детермінант дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнтів, знизити ризик ускладнень і підвищити результативність протитуберкульозних програм.

Найчастіше туберкульоз поєднувався з цукровим діабетом, який був діагностований у 23,3 % осіб, що підтверджує роль порушень вуглеводного обміну як важливого чинника ризику розвитку та ускладненого перебігу туберкульозу. Значну частку становили також захворювання гепатобіліарної системи (19,5 %) та хронічне обструктивне захворювання легень (17,1 %), що може негативно впливати на ефективність протитуберкульозної терапії та пресистемний метаболізм препаратів. Патологія нервової системи була зафіксована у 16,2 % випадків, виразкова хвороба шлунку – у 12,4 %, захворювання серцево-судинної системи – у 11,5 % пацієнтів. Отримані дані свідчать про виражену мультиморбідність серед хворих на туберкульоз та підкреслюють необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до їх ведення.

Провели науковий аналіз результатів лікування нових епізодів туберкульозу з чітким порівнянням Чернівецької області та України (рисунок 3.1.9).

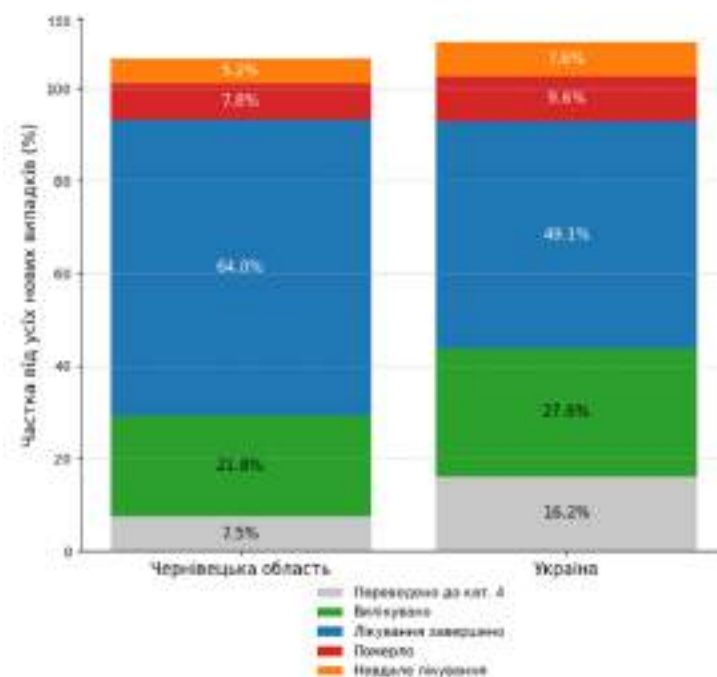


Рисунок 3.1.9. Аналіз результатів лікування нових епізодів туберкульозу з чітким порівнянням Чернівецької області та України за 2023 рік

У 2023 році в Чернівецькій області в 2023 році ефективне лікування досягнуто у 85,8 %, що істотно перевищує загальноукраїнський показник 76,7 %. Високий рівень ефективності зумовлений насамперед більшою часткою пацієнтів, у яких лікування було завершено (64,0 % проти 49,1 % по Україні), що свідчить про кращу прихильність до лікування та організацію диспансерного нагляду в регіоні.

Часткавилікуваних пацієнтів у Чернівецькій області становила 21,8 %, що є нижчим показником порівняно з Україною (27,6 %), однак компенсується високою часткою завершеного лікування. Смертність серед нових випадків у регіоні була відносно низькою (7,8 %), та не перевищувала загальноукраїнський рівень (9,6 %), що може бути пов'язано з віковою структурою хворих або наявністю тяжкої супутньої патології.

Окремо слід відзначити нижчу частку переведених до категорії 4 (7,5 %) у Чернівецькій області порівняно з Україною (16,2 %), що може свідчити про меншу поширеність лікарсько-стійких форм туберкульозу.

Невдале лікування в Чернівецькій області зафіксовано у 5,2 % випадків, що є нижчим за середній показник по Україні (7,2 % з урахуванням категорій

M+ та клініко-лабораторних невдач). Важливою позитивною особливістю є відсутність клініко-лабораторних невдач (0,0 %) у регіоні, тоді як по Україні цей показник становив 0,4 %.

Такий відсоток невдалого лікування зумовлений сукупною дією медичних, соціальних чинників, які взаємно підсилюють один одного.

По-перше, значну роль відіграє висока частота супутньої патології (цукровий діабет, ХОЗЛ, гепатобіліарні та серцево-судинні захворювання), що ускладнює перебіг ТБ, знижує толерантність до протитуберкульозних препаратів і призводить до переривання або модифікації схем лікування.

По-друге, соціально-поведінкові фактори (зловживання алкоголем, низька прихильність до лікування, психосоціальний стрес, воєнні умови та міграція) негативно впливають на регулярність прийому препаратів і дотримання режиму лікування.

По-третє, певний внесок має пізнє виявлення та тяжчі форми захворювання на момент діагностики, що підвищує ризик бактеріологічної персистенції та клінічної неефективності терапії.

Невдале лікування є не стільки наслідком неефективності протитуберкульозних схем, а результатом мультиморбідності, соціальної дезадаптації та обмеженої прихильності пацієнтів до тривалого лікування.

3.2 Факторний аналіз ролі вітаміну Д та мелатоніну в сезонних змінах захворюваності на активний туберкульоз

На основі отриманих епідеміологічних даних про рівні вітаміну Д та мелатоніну, поширеність туберкульозу в Україні та Європі, вікові характеристики, а також сезонності захворювання, провели кореляційний аналіз між зазначеними показниками з метою визначення наявності та сили статистичного взаємозв'язку, зокрема оцінити вплив сезонності вітаміну Д та мелатоніну на захворюваність туберкульозом.

За результатами нашого обчислення, узгоджено сезонну динаміку трьох біологічних та епідеміологічних параметрів: рівня вітаміну Д, мелатоніну та сезонної частки зареєстрованих випадків туберкульозу (рис 3.2.1).

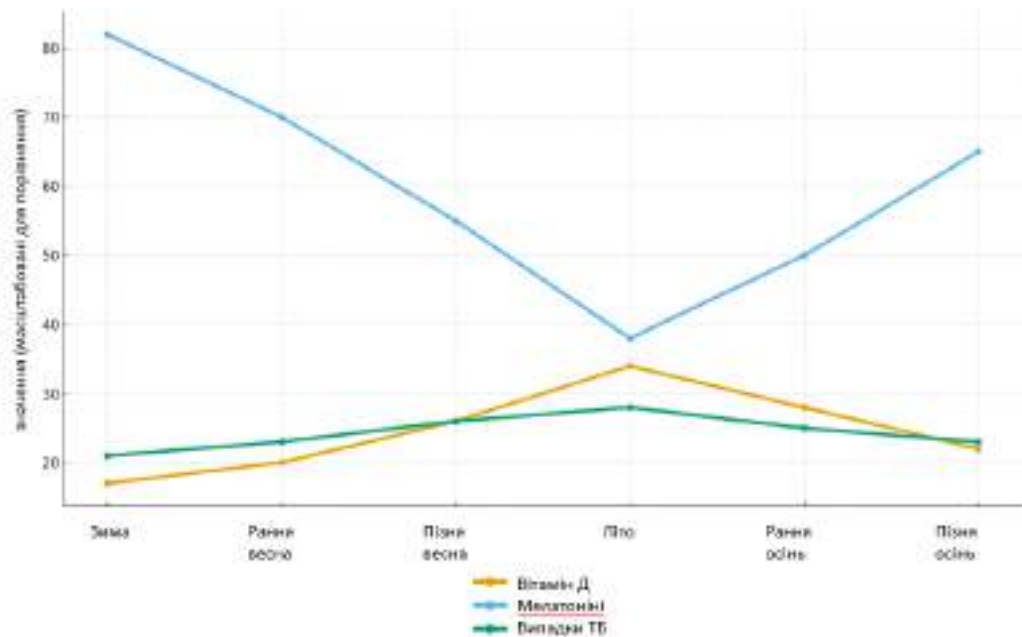


Рисунок 3.2.1. Сезонні криві: вітамін Д, мелатонін та захворюваність на туберкульоз

Крива вітаміну Д характеризується чітким літнім піком, що відображає максимальну інсоляцію, та мінімальну взимку. Крива МТ має виражений дзеркальний характер: найвищі значення спостерігаються у зимовий період при максимальній тривалості темряви, а найнижчі – влітку. Крива розвитку ТБ демонструє весняно-літнє підвищення, що відстає на 2-3 місяців від зимового мінімуму вітаміну Д, відображаючи патогенетично обґрунтований сезонний тренд між зниженням імунної резистентності взимку та клінічною маніфестацією захворювання у теплу пору року. Водночас спостерігається помірна негативна асоціація між рівнями МТ та сезонною часткою випадків ТБ: високий зимовий МТ корелює із мінімальною захворюваністю, тоді як літнє зниження МТ відповідає піку реєстрації випадків ТБ. Сукупна динаміка трьох кривих формує узгоджену хронобіологічну та епідеміологічну модель, що відображає фотоперіодичні зміни, гормональну регуляцію та сезонний тягар ТБ.

Діаграма кореляційної матриці демонструє диференційований характер взаємозв'язків між трьома сезонно варіабельними показниками: рівнем вітаміну Д, концентрацією МТ та часткою зареєстрованих випадків ТБ (рисунок 3.2.2).

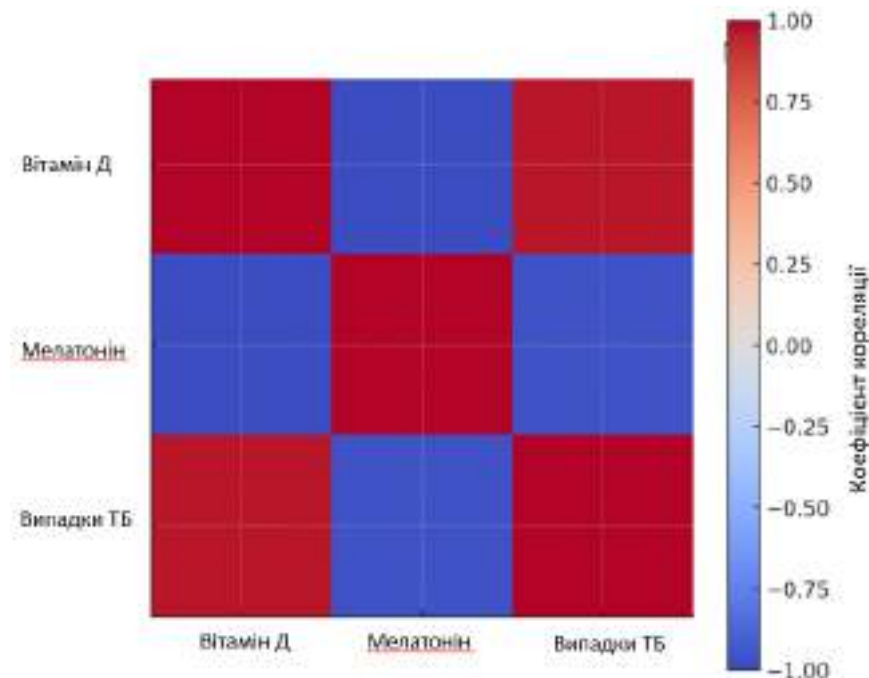


Рисунок 3.2.2. Кореляційна теплова карта з використанням шкали кореляційних коефіцієнтів від -1 до $+1$: вітамін Д, мелатонін, випадки ТБ

На даній тепловій карті спостерігається сильна позитивна кореляція між рівнем вітаміну Д та сезонною захворюваністю на туберкульоз, $r = +0,97$, $R^2 = 0,94$, $p = 0,0014$, що пояснює 94% сезонної варіабельності між показниками. Позитивний знак кореляції зумовлений сезонним трендом: підвищення реєстрації ТБ навесні-влітку відповідає природному зростанню рівнів вітаміну Д.

Між мелатоніном і ТБ встановлено виражений негативний кореляційний зв'язок, $r = -0,95$, $R^2 = 0,91$, $p = 0,0033$, низькі літні значення мелатоніну статистично узгоджені з піком сезонної захворюваності на туберкульоз.

Найбільш інтенсивна асоціація спостерігається між вітаміном Д та мелатоніном – сильний негативний зв'язок, що відображає їх протилежні фотоперіодичні ритми, $r = -0,97$, $R^2 = 0,94$, $p = 0,0018$. Сукупність кореляційних коефіцієнтів підтверджує узгоджену сезонну біологічну взаємодію між зазначеними параметрами.

Усі три кореляційні коефіцієнти за модулем перевищують 0,95, що свідчить про надзвичайно тісні статистичні взаємозв'язки між показниками, з високою часткою поясненої варіабельності ($R^2 = 0,91-0,94$) та високою статистичною значущістю ($p < 0,01$).

Обчислили окремі кореляційні моделі для вітаміну Д та МТ в Європі та Україні.

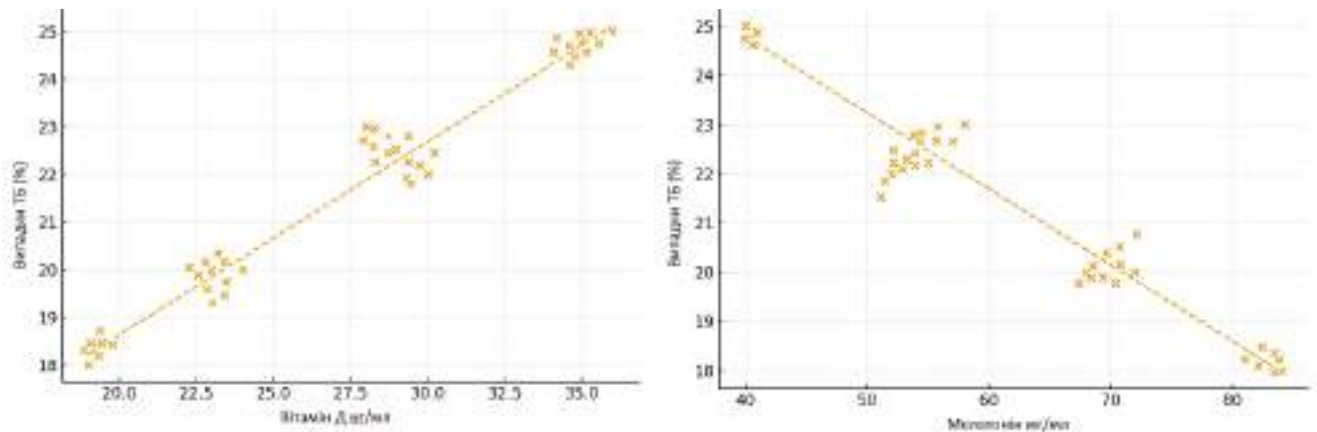


Рисунок 3.2.3. Кореляційна модель для вітаміну Д та мелатоніну в Європі

Обчислена модель показує дуже сильну лінійну асоціацію між сезонними значеннями вітаміну Д та часткою сезонних випадків ТБ у Європі; $r = 0,97$, $R^2 = 0,94$, $p = 0,0014$.

Знак позитивний (вищий Д \rightarrow вищий сезонний відсоток ТБ), що відображає ефект сезонного тренду: ТБ реєструється навесні-влітку після зимового періоду дефіциту вітаміну Д, Кутовий коефіцієнт (slope) = 0,41; 95% СІ для β : 0,26-0,55.

Спостерігається сильний негативний зв'язок: у сезони з вищим нічним мелатоніном (зима) частка випадків ТБ мінімальна, а при зниженні мелатоніну (літо) – максимальна; $r = -0,97$, $R^2 = 0,93$, $p = 0,0018$; Кутовий коефіцієнт (slope) = $-0,15$, 95% СІ: $-0,21$ - $-0,10$.

На нашу думку це логічно, оскільки зимовий підйом мелатоніну накладається на знижений Д, але клінічна маніфестація ТБ відбувається пізніше.

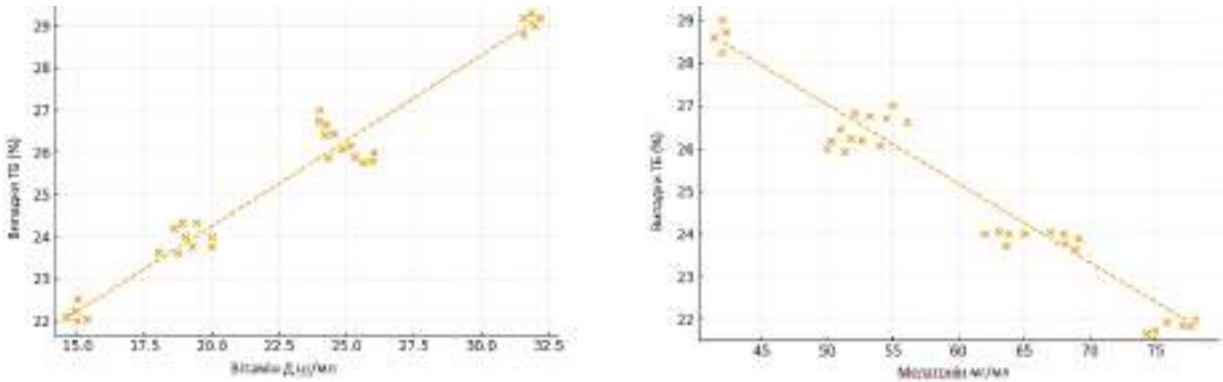


Рисунок 3.2.4. Кореляційна модель для вітаміну Д та мелатоніну в Україні

Для України форма зв'язку така сама – дуже сильний лінійний, позитивний зв'язок, $r = 0,97$, $R^2 = 0,94$, $p = 0,0014$, але рівень інтерцепта вищий; intercept = 16,15; 95% CI: 12,83-19,47, що відображає більшу сезонну частку випадків ТБ при абсолютно нижчих рівнях вітаміну Д.

Негативний зв'язок «мелатонін → ТБ» в Україні також дуже виражений, $r = -0,95$, $R^2 = 0,9$, $p = 0,0033$ із дещо крутішим схилом (більш негативний β), Кутовий коефіцієнт (slope) $-0,18$; 95% CI для β : $-0,27 - -0,10$, що можна інтерпретувати як більш “критичну” роль порушень мелатонінового ритму (стрес, війна, світловий шум) на фоні високого тягаря ТБ.

Розділ висвітлено:

1. Todoriko LD, **Toderika YaI**, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. Tuberculosis, Lung disease, HIV-infection. 2023;3(54):41-7. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-79> (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**).
2. **Toderika YaI**. Epidemiology of tuberculosis in Bukovina in the conditions of the COVID-19 pandemic and during the war. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.35-36.

РОЗДІЛ 4

РІВЕНЬ ВІТАМІНУ Д ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ВПЛИВУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ

Недостатність або дефіцит вітаміну Д визначається як дуже поширений стан у загальній популяції [1, 2]. З одного боку, дефіцит вітаміну Д пов'язаний із низкою несприятливих станів здоров'я; з іншого боку, добавки вітаміну Д є недорогим і безпечним для вживання, що визначає його привабливий терапевтичний варіант для лікарів та самих пацієнтів, особливо для груп ризику серед населення. Ці факти визначили цікавість наукової спільноти щодо розуміння імуномодельючого ефекту вітаміну Д.

В даний час проводяться численні дослідження впливу вітаміну Д на регуляцію імунної системи, механізми дії та результати прийому добавок. Станом на червень 2022 року в пошуку PUBMED (MeSH) встановлено 65 758 результатів щодо вітаміну Д та різке збільшення кількості наукових публікацій за останні два десятиліття. Однак недостатньо досліджень, які доводять про взаємозв'язок із зниженням рівня вітаміну Д та, відповідно, резистентності організму.

Етапом нашого дослідження було визначення рівня вітаміну Д при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та резистентністю до протитуберкульозних препаратів, оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання.

У проспективне рандомізоване дослідження включено 45 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) легень зі збереженою чутливістю (група 1), 41 пацієнт з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) (група 2) та 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Вік пацієнтів варіював від 23 до 65 років. Більшість обстежуваних пацієнтів складала особи чоловічої статі – 68,2% (жіноча стать – 31,8%). Об'єктивні методи дослідження дозволили констатувати, що в обстежуваних

нами пацієнтів частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) та частота дихання (ЧД), індекс маси тіла (ІМТ) варіювали залежно від поширеності патологічного процесу в легенях.

Ступінь інтоксикаційного синдрому оцінювали згідно розрахунку окремих інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛПО) – $ЛПО = (С + П + Ю + М_i + П_{л.кл.}) / (Лф + М + Е + Б)$, ІК = $(С + П) / Лф$.

Таблиця 4.1

Оцінка показників комплексних маркерів ендогенної інтоксикації у пацієнтів із туберкульозом легень ($M \pm m$)

Маркери ендогенної інтоксикації	Група 1 (n=45)	Середня статистична похибка (99% ДІ) у групі 1 (p=0,01)	Група 2 (n=41)	Середня статистична похибка (99% ДІ) у групі 2 (p=0,01)	ПЗО (n=30)
ЛПО (ум.од.)	2,8±0,3 p<0,001	0,3	1,7±0,2 p<0,001	0,2	1,48±0,5
ІК (ум.од.)	3,7±0,5 p<0,001	0,5	2,1±0,3 p<0,001	0,4	1,698±0,5

Примітки: p – ступінь достовірності міжгрупової різниці показників.

Аналіз комплексних маркерів ендогенної інтоксикації, представлених у таблиці 1, засвідчив, що у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відзначається статистично значуще підвищення лейкоцитарного маркеру інтоксикації за В.К. Островським (ЛПО) порівняно з контрольною групою – у 1,8 та 1,2 раза відповідно (p<0,001).

Аналізуючи показник індексу Кребса (ІК) групи 1 та групи 2 також виявлено достовірне підвищення у 2,1 та 1,4 раза відносно групи контролю (p<0,001).

Таким чином, у пацієнтів із ВДТБ зі збереженою чутливістю та МЛС ТБ встановлено виражені прояви ендогенної інтоксикації. Показники інтегральних маркерів, що мають несприятливе прогностичне значення, вказують на

виснаження клітинної ланки імунітету та обґрунтовують необхідність корекції виявлених порушень у пацієнтів обох груп.

Провели обчислення дисперсійного аналізу впливу маркерів інтоксикаційного синдрому на гематологічні показники. На нашу думку, гіпотеза про зв'язок між досліджуваними показниками можуть слугувати критерієм ефективності призначеного лікування (таблиця 4.2). Значення статистичної похибки для 95 % довіри буде: $F_{кр} = 3,8$.

Таблиця 4.2

Оцінка дисперсійного аналізу впливу маркерів ендогенної інтоксикації на окремі гематологічні показники

Ступінь Впливу	Група 1 (n=45)			Група 2 (n=41)		
	Сегментояд.	Паличкояд	Лімфоцити	Сегментояд.	Паличкояд.	Лімфоцити
ЛШО (ум.од.)	92,9 % (Н1)*	56,5 % (Н1)	81,4 % (Н1)*	94,3% (Н1)*	55,4% (Н1)*	87,5% (Н1)*
ІК (ум.од.)	94,1 % (Н1)*	51,6 % (Н1)	79,3 % (Н1)*	94,9% (Н1)*	52,7% (Н1)	90,1% (Н1)*

Примітки: Н0 – не впливає на результуючий показник, Н1 – суттєвий вплив на результуючий показник, * – найбільша ступінь впливу.

Оцінка результату дисперсійного аналізу довів, що фактор ендогенної інтоксикація у 97 % випадків має значний вплив на показники периферичної крові в хворих обох досліджуваних груп. Показники дисперсії у вибірці є більш точними за кореляційні співвідношення, визначення яких допоможе оцінити ефективність призначеного лікування.

Для визначення важкості інтоксикаційного синдрому ми оцінювали скарги пацієнта, поширеність специфічного процесу в легенях, вираженість інтоксикаційного, бронхолегеневого синдромів, показники загального аналізу крові, систематизували дані та розробили шкалу, яка дозволила якісно охарактеризувати загальний стан пацієнтів та ступінь вираженість інтоксикаційного синдрому (таблиця 4.3).

**Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженості
інтоксикаційного синдрому**

Бали	Стан пацієнта/ інтоксикаційний синдром	Характеристики
1-3	Загальний стан задовільний Легкий інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - періодичний кашель - субфебрильна температура (37-37,5°C) - незначна загальна слабкість - зниження маси тіла до 5 кг - рентгенологічно процес поширений в межах двох долей з однієї сторони - ШОЕ – 10-15 до 20 мм/год, нейтрофіли 6,5-10* 10⁹/л. до 10* 10⁹/л, лімфоцити 15-19%
4-6	Загальний стан середньої важкості Помірний інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - постійний вологий кашель - температура - 38-39°C - загальна слабкість - задишка - зниження маси тіла до 10 кг - рентгенологічно процес поширений більше двох долей з деструкціями - ШОЕ – 20 до 35 мм/год, нейтрофіли 10* 10⁹/л до 20* 10⁹/л, лімфоцити 10-15%
7-10	Загальний стан важкий Виражений інтоксикаційний синдром	<ul style="list-style-type: none"> - постійний вологий кашель з виділенням великої кількості харкотиння - температура - 38-39°C - постійна загальна слабкість - задишка в стані спокою - зниження маси тіла більше 10 кг - рентгенологічно - поширений двосторонній процес з деструкціями - ШОЕ – 35 до 45 мм/год, нейтрофіли 20* 10⁹/л до 30* 10⁹/л, лімфоцити менше 10%

Проведений аналіз показав, що в обстежуваних пацієнтів групи 1 інтоксикаційний синдром (ІС) спостерігався у всіх хворих: легкі прояви ІС констатовані у 19,1% пацієнтів, відповідно помірний ІС – у 29,6% та виражений – у 51,3%.

У 68,4% пацієнтів групи 1 спостерігався поширений легеневий туберкульоз із формуванням порожнин розпаду, наявністю вогнищевої дисемінації та інфільтративних змін в обох легенях, що супроводжувалося помірними клінічними проявами та синдромом ендогенної інтоксикації. Водночас у 31,6% хворих ураження мало обмежений характер, не виходило за межі двох часток легень, з наявністю порожнин розпаду та помірно вираженим інтоксикаційним синдромом.

Проте, у пацієнтів групи 2, у яких площа ураження легеневої тканини була значно більшою, з масивними деструктивними змінами спостерігався помірний ІС – у 41,4% та виражений – у 58,6%.

У 72,6% обстежуваних пацієнтів групи 2 туберкульозний процес характеризувався великою кількістю порожнин розпаду, інфільтративними та пневмосклеротичними змінами в обох легенях; вираженими скаргами та маніфестним інтоксикаційним синдромом. У 27,4 % хворих туберкульозний процес локалізувався у межах однієї легені з наявністю порожнин розпаду та помірно вираженим інтоксикаційним синдромом (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Характеристика параметрів випадків і контролю

Характеристики	Група 1 45 (%)	Група 2 41 (%)	Контрольна група 30 (%)	р- значення
Вік /середнє значення	41,73 ± 11,282	45,68± 15,12	39,58± 13,218	0,56
Стать				
- Чоловіки	31 (68,8)	35 (85,4)	16 (53,3)	0,817
- Жінки	14 (31,2)	6 (14,6)	14 (46,7)	

<i>Продовження таблиці 4.4</i>				
Індекс маси тіла (ІМТ)				
- дефіцит < 18,5 кг/м ²	29 (64,4)	30 (73,1)	8 (26,7)	<0,001
- норма 18,5-24,9 кг/м ²	16 (35,6)	11 (26,8)	22 (73,3)	
Куріння в анамнезі				
- так	35 (77,8)	32 (78)	10 (33,3)	0,204
- ні	10 (22,2)	3 (7,3)	20 (66,7)	
Вживання алкоголю в анамнезі				
- так	37 (82,2)	31 (75,6)	7 (23,3)	0,768
- ні	9 (17,8)	10 (24,3)	23 (76,7)	
Наявність супутніх захворювань				
- так	27 (60)	29 (70,7)	7 (23,3)	0,025
- ні	18 (40)	12 (29,3)	23 (76,7)	
Артеріальний тиск				
- нормальний (120/80 мм рт.ст)	32 (71,1)	28 (68,3)	28 (93,3)	<0,003
- підвищений (\geq 120/80 мм рт.ст)	13 (28,9)	13 (31,7)	2 (6,7)	
Рівень цукру в крові натще				
- нормальний (3,9 до 5,6 ммоль/л)	31 (68,9)	25 (60,9)	27 (90)	<0,001
- пре/діабет (>5,6 ммоль/л)	14 (31,1)	16 (39)	3 (10)	

Примітка. Значення, виділені жирним шрифтом, означають значну цінність.

Скорочення: кг/м², кілограми на квадратний метр; мм рт.ст, міліметри ртутного стовпа.

Середній вік серед обстежуваних пацієнтів груп 1 та 2 становив $41,73 \pm 11,282$ років та $45,68 \pm 15,12$ відповідно. В обох групах переважали особи чоловічої статі (68,2 % та 85,4%). Пацієнти обох груп мали дефіцит маси тіла (64,4% та 73,1%), констатовано – куріння в анамнезі (77,8% та 78%), вживання алкоголю (82,2% та 75,6%).

З анамнезу встановлено, що у обстежуваних пацієнтів груп 1 та 2 наявні супутні захворювання (60% та 70,7%), підвищений артеріальний тиск (28,9% та 31,7%) та підвищений рівень цукру крові натще (31,1% та 39%).

До контрольної групи увійшли 30 ПЗО, середній вік яких становив $39,58 \pm 13,218$ років. Обстежувані групи суттєво не відрізнялися за віком, статтю, курінням в анамнезі, вживанням алкоголю (таблиця 4.4).

Однак, нами встановлено, що групи 1 та 2 суттєво відрізнялися від групи ПЗО за ІМТ (OR 2,142, 95% CI 1,025-4,477, $p=0,001$), наявністю супутніх захворювань (OR 3,231, 95% CI 1,021-3,556, $p=0,025$), підвищеним рівнем артеріального тиску (OR 5,745, 95% CI, $p=0,003$) та підвищеним рівнем цукру крові (OR 4,634, 95% CI 1,020-21,058, $p=0,001$).

Недостатність або дефіцит вітаміну Д визначається як дуже поширений стан у загальній популяції [1, 2]. З одного боку, дефіцит вітаміну Д пов'язаний із низкою несприятливих станів здоров'я; з іншого боку, добавки вітаміну Д є недорогими і безпечними для вживання, що визначає його привабливий терапевтичний варіант для лікарів та самих пацієнтів, особливо для груп ризику серед населення. Ці факти визначили цікавість наукової спільноти щодо розуміння імуномодельючого ефекту вітаміну Д, особливо при інфекційних захворюваннях.

У рандомізованих пацієнтів із туберкульозом легень (групи 1 та 2) при госпіталізації, окрім збору анамнезу та фізикального обстеження, проводили комплекс стандартних клінічних, лабораторних, біохімічних, мікроскопічних, мікробіологічних та інструментальних досліджень, а також імуноферментний аналіз із визначенням метаболітів вітаміну Д у плазмі крові (див. розділ 2.2).

Оцінку рівня вітаміну Д здійснювали відповідно до класифікації Міжнародного інституту медицини, а також методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну Д у населення країн Центральної Європи, згідно яких дефіцит вітаміну Д діагностують при рівні його у плазмі крові нижче від 20 нг/мл виключно, недостатній рівень – від 20 до 29 нг/мл,

оптимальним рівнем вітаміну Д вважають показник у плазмі крові вище від 30 нг/мл. Нормальні показники вітаміну Д становлять 30-100 нг/мл.

Таблиця 4.5

Середній рівень вітаміну Д у плазмі крові в основних групах та групі контролю

	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	Контрольна група	t- тест	P
Вітамін Д (нг/дл)	18,46±4,23	16,32±3,28	28,834±5,79	0,432	<0,001

За результатами нашого дослідження встановлено, що середній рівень концентрації вітаміну Д у плазмі крові хворих групи 1 становив 18,46±4,23 нг/мл та групи 2 – 16,32±3,28 нг/мл, у контрольній групі – 28,834±5,79 нг/мл, встановлено статистичну значимість в порівнянні з ПЗО (p=0,001), рисунок 4.1.

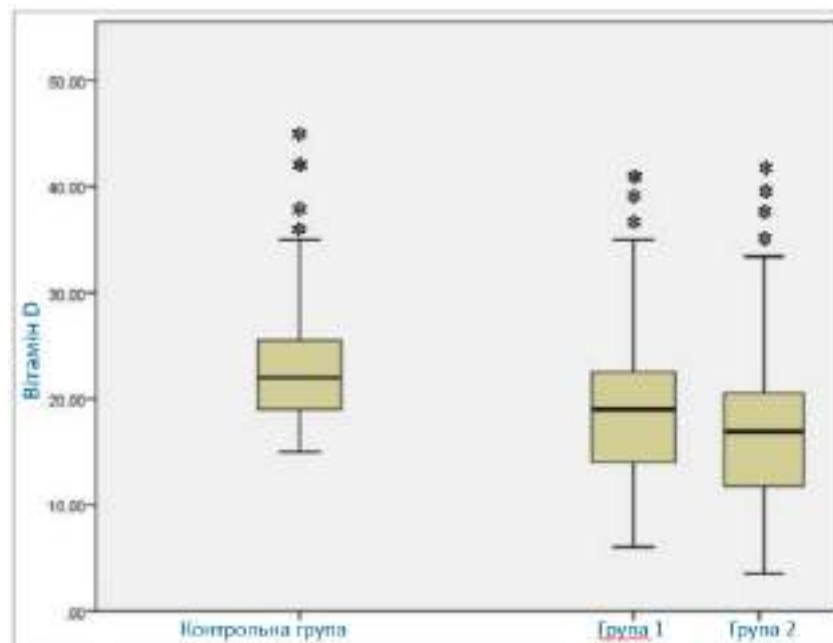


Рисунок 4.1. Порівняння середньої концентрації вітаміну Д у плазмі крові 25-ОН між хворими на туберкульоз легень (група 1, 2) та групою ПЗО

Нами встановлено, що дефіцит вітаміну Д (<20 нг/мл) спостерігався у 69,3% пацієнтів групи 1 та 71,2% групи 2 проти 30,7% пацієнтів контрольної групи (P<0,001, OR 3,680, 95% CI 1,761–6,923). Доведено, що недостатність

вітаміну Д (<30 нг/мл) спостерігалася у 78,4% пацієнтів групи 1 та 79,1% групи 2 та у 21,6% контрольної групи.

Багатофакторні дослідження з бінарною логістичною регресією показали сильний зв'язок між наявністю специфічного туберкульозного процесу та дефіцитом вітаміну Д (<20 нг/мл) (OR 2,817, 95%, ДІ 1,287-4,894, P<0,005), таблиця 4.6.

Таблиця 4.6

Багатофакторний аналіз між основною групою та групою контролю

Категорія	Скоригований коефіцієнт шансів (ДІ 95%)	P-значення
Куріння в анамнезі	1,133 [0,501–2,984]	0,580
Супутні захворювання в анамнезі	0,031 [0,401–2,108]	0,721
Індекс маси тіла	1,875 [1,064–4,412]	0,034
Артеріальний тиск	4,675 [1,127–23,554]	0,021
Рівень цукру в крові натще	2,848 [0,752–8,347]	0,080
Рівень вітаміну D у плазмі 25ОН	2,817 [1,287–4,894]	0,004

Серед випадків важкого інтоксикаційного синдрому (7-10 балів):

- у групі 1 у 89% пацієнтів відзначався дефіцит вітаміну D, і тільки у 11% – нормальний рівень вітаміну Д.
- у групі 2 у 94% пацієнтів відзначався дефіцит вітаміну Д, і тільки у 7% – нормальний рівень вітаміну Д.

При помірному інтоксикаційному синдромі (4-6 балів):

- у групі 1, 69,7% пацієнтів мали дефіцитний вітаміну Д, у 20,8% – недостатній рівень та у 9,5% – нормальний рівень вітаміну Д.
- у групі 2, 69,5% пацієнтів мали дефіцитний вітаміну Д, у 23,8% – недостатній рівень та у 6,7% – нормальний рівень вітаміну Д.

У пацієнтів з легким інтоксикаційним синдромом (1-3 бали):

- у групі 1 нормальний рівень вітаміну Д встановлено у 61,2%, відповідно недостатній рівень – у 23%, та дефіцит вітаміну Д у 15,8%.
- у групі 2 нормальний рівень вітаміну D встановлено у 58,4%, відповідно недостатній рівень – у 23,5%, та дефіцит вітаміну Д у 18,1%.

Доведена значна негативна кореляція між рівнем 25(OH) D у плазмі крові та важкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із туберкульозом легень ($r = -0,589$, $p = 0,01$), рисунок 4.2.

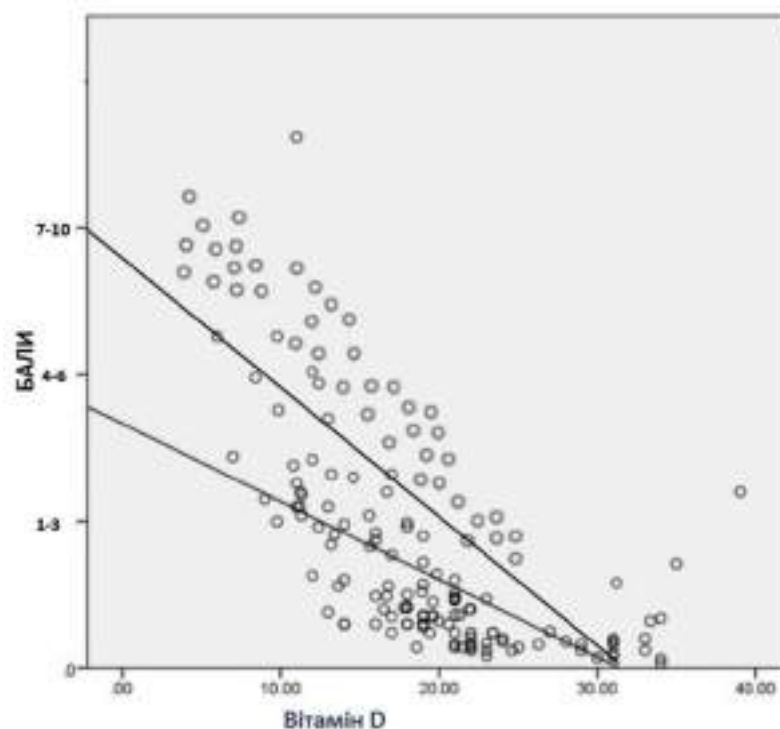


Рисунок 4.2. Кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну Д у плазмі крові хворих на туберкульоз та інтоксикаційним синдромом в балах

Нами встановлено, що сироваткові рівні вітаміну Д були значно нижчими у пацієнтів групи 1 та групи 2, в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,001$).

При множинному лінійному регресивному аналізі доведений негативний зв'язок між рівнем вітаміну Д у плазмі крові та важкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із туберкульозом легень ($r = -0,589$, $p = 0,01$).

Було встановлено, що пацієнти з туберкульозом легень із вираженим інтоксикаційним синдромом мають вищий ризик дефіциту вітаміну Д. Сильна сторона цього дослідження полягає в тому, що було враховані численні

фактори, а також біохімічні параметри, які впливають на рівень вітаміну Д у плазмі крові.

Отже, рівень вітаміну Д у плазмі крові значно нижчий у хворих на туберкульоз легень, ніж у здорових осіб контрольної групи. Рівень вітаміну Д змінюються залежно від тяжкості інтоксикаційного синдрому, нами встановлено, що в пацієнтів із вираженим інтоксикаційним синдромом у 89% (група 1) та 94% (група 2) випадків виявлений дефіцит вітаміну Д.

Сильна сторона цього дослідження полягає в тому, що різноманітні фактори можуть впливати на рівень вітаміну Д у плазмі крові, а також на різні метаболічні параметри. Отже, рекомендований пероральний прийом вітаміну Д для компенсації стану дефіциту в пацієнтів із туберкульозом легень, що підкреслює необхідність подальших досліджень.

Розділ висвітлено:

1. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, Сливка ВІ. Оцінка рівня вітаміну D для персоніфікації лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в умовах пандемії COVID-19. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 45.
2. Todoriko L, Toderika Y, Shevchenko O, Pidverbetska O, Pidverbetskyi O. The role of vitamin D deficiency in antituberculous protection. *Infusion & Chemotherapy*. 2021;4(4):38-44. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-4-38-44>. **(Фахове видання України, категорія Б).**
3. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Шевченко ОС, Гінгуляк МГ. Клініко-імунологічна характеристика рівня вітаміну D при лікарсько-стійкому туберкульозі *Інфузія & Хіміотерапія*. 2025;1:7-12. 10.32902/2663-0338-2025-1-7-12 **(Фахове видання України, категорія Б).**
4. Toderika YaI. The role of vitamin D in the formation of the tuberculous inflammatory reaction. XI Scientific Symposium with International Participation

«Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.36-37.

5. Toderika Y, Ieremenchuk I. Determination of the level of vitamin D in patients with pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 6-7 листопада 2024 року. 2024, с.10.
6. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Тодеріка ЯІ. Визначення рівня вітаміну Д у хворих на туберкульоз легень. Реєстр галузевих нововведень, 2025. №46/11/25 *(Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів)*.

РОЗДІЛ 5
ОЦІНКА РОЛІ МЕЛАТОНІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ
ФОРМУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ
З УРАХУВАННЯМ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

У всьому світі лікування туберкульозу (ТБ), а саме лікарсько-чутливого, досягло значних успіхів, та, відповідно, досягнутий контроль щодо його поширення. Проте, сьогодні диктує нову актуальність ТБ, яка полягає в прирості кількості хворих з резистентними формами ТБ та зниження прихильності до лікування за рахунок довготривалості та токсичності антимікобактеріальної терапії (АМБТ).

На нашу думку, схеми лікування ТБ повинні бути скориговані таким чином, щоб додаткові немікробні агенти, які можуть модифікувати активність імунної системи в боротьбі з мікобактеріями (МБТ) і синергійно посилювати активність власне антимікобактеріальних препаратів (АМБП), були включені в схеми патогенетичного лікування. У літературі показано, що допоміжні терапевтичні препарати [28] у поєднанні зі звичайними АМБП можуть посилити загальний вплив АМБТ через безпосередньо спрямовану реакцію на імунну систему або збудника.

Метою даного фрагменту нашого дослідження є оцінка ролі мелатоніну в патогенезі формування специфічного туберкульозного запалення, з урахуванням характеру фармакорезистентності, шляхом визначення концентрації мелатоніну та окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень.

У проспективне рандомізоване дослідження включено 30 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) легень зі збереженою чутливістю (група 1), 30 пацієнтів з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) (група 2) та 10 практично здорових осіб (ПЗО) контрольної групи.

Пацієнти розподілені за статтю, чоловіки склали – 76,5% (жінки – 23,5%), середній вік пацієнтів – $38,9 \pm 5,2$ років.

Критерії включення в дослідження: пацієнти з активним туберкульозним процесом підтверджений рентгенологічно, позитивний молекулярно-генетичний аналіз харкотиння та мікроскопічний аналіз на КСБ, ВІЛ-негативні.

Загальний стан пацієнтів та вираженість інтоксикаційного синдрому оцінювали в балах за власною розробленою шкалою, яка включала вираженість симптомів, зниження маси тіла, рентгенологічну характеристику туберкульозного процесу та клінічних показників крові (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

**Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженість
інтоксикаційного синдрому**

Бали	Група 1 30 (%)	Група 2 30 (%)
1-3	5 (12,3)	3 (10,4)
4-6	22 (53,4)	9 (26,8)
7-10	14 (34,1)	20 (62,8)

В обстежуваних пацієнтів групи 1 у 53,4% спостерігався загальний стан середньої важкості та помірний інтоксикаційний синдром, однак у пацієнтів групи 2 у 62,8% переважав важкий загальний стан та виражений інтоксикаційний синдром.

Визначення рівня мелатоніну в плазмі крові в обстежуваних пацієнтів груп 1 та 2 проводили впродовж перших 2 тижнів антимікобактеріального лікування (див. Розділ 2.2). Для перевірки відмінностей між групами використовували критерії Стьюдента та Манна-Уїтні U-критерій. Результати оцінювали як середнє \pm стандартне відхилення та медіану (мінімум–максимум). Кореляційний тест Спірмена використовувався для визначення зв'язків між змінними. Рівень ймовірності був $<0,05$ вважається статистично значущим.

У хворих на ТБ легень оцінювали швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка, кількість лейкоцитів та рівень МТ в плазмі крові (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Значення окремих показників крові та рівня мелатоніну в плазмі крові досліджуваних груп та групи контролю

Параметри	Група 1 (30)	Група 2 (30)	ПЗО (10)	Р
Мелатонін (пг/мл)	33,2±1,2	29,4±2,3	46,2±0,8	0,035**
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	12±1,5	14±0,7	6,2±0,2	<0,001*
ШОЕ мм/год	16,8±2,4	25,5±3,09	7,2±0,5	<0,001**
С-реактивний білок мг/л	22,4	28,3	3,21±0,4	<0,001**

* - критерії Стьюдента

** - U-критерій Манна-Уїтні

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівні МТ в плазмі крові в досліджуваних групах 1 та групі 2 були значно нижчими порівняно з групою контрольною. Середнє значення МТ в групі 1 становило 33,2±1,2 пг/мл та 29,4±2,3 пг/мл в групі 2, у контрольній групі - 46,2±0,8 пг/мл, U-критерій Манна-Уїтні становив $p=0,035$.

Середня концентрація МТ в плазмі крові контрольної групи була в 1,39 раза вищою порівняно з групою 1 та в 1,57 раза з групою 2.

У досліджуваних групах 1 та 2 швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка та кількість лейкоцитів були значно вищими в порівнянні з контрольною групою та є статистично значимі ($p=0,001$, таблиця 5.2).

Нами проведений аналіз показників окремих ЦК у плазмі крові пацієнтів з ВДТБ та МЛС ТБ та їх кореляційне співвідношення з мелатоніном.

До призначення лікування у хворих на чутливий та резистентний ТБ встановлено достовірне підвищення рівня прозапального ЦК (ІЛ-6) у плазмі крові на фоні зниження вироблення протизапального ЦК ІЛ-10, що характеризує активність запального туберкульозного процесу (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

**Концентрація деяких прозапальних та протизапальних цитокінів
у плазмі крові хворих на туберкульоз легень залежно від
фармакорезистентності ($M \pm m$)**

Показники	ПЗО (n=10)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,691±0,016	17,86±13,21 p<0,001	24,15±12,63 p<0,001, p ₁ <0,01
ІЛ-10 (пг/мл)	1,74±0,131	3,9±0,81 p<0,05	2,83±0,81 p<0,001, p ₁ >0,001

p: ступінь вірогідності по відношенню до ПЗО; p₁ – ступінь міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).

Нами визначено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза (p<0,001). Підвищення концентрації ІЛ-6 є одним з перших маркерів запальної реакції, який стимулює синтез С-реактивного білку і білків гострої фази. Доведено, що підвищення концентрації ІЛ-6 зазвичай корелює зі стадією та інтенсивністю інфільтрації запального процесу. Аналіз між групової динаміки рівня ІЛ-6 показав, що у групі 2 він зріс у 1,7 раза відносно такого показника групи 1 (p₁<0,01).

Встановлено достовірне підвищення концентрації ІЛ-10 у плазмі крові пацієнтів із туберкульозом: у групі 1 показник перевищував контроль у 2,2 раза, у групі 2 – у 1,7 раза (p<0,001). ІЛ-10, як інгібітор активованих макрофагів і дендритних клітин, відображає пригнічення клітинної імунної відповіді та свідчить про тенденцію до хронізації специфічного запалення. Крім того, рівень ІЛ-10 у групі 1 був у 1,2 раза вищим порівняно з групою 2.

Провели кореляційний аналіз між досліджуваними ЦК та МТ. Наявність та тісноту лінійного зв'язку між двома ознаками визначали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції (коефіцієнта кореляції Пірсона) r, який розраховується за формулою (див. Розділ 2.3).

Показано, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та МТ майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та МТ наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

Роль МТ під час ТБ, очевидна, але неповністю відома. Щоб запобігти хронізації запального процесу, формування резистентності, смертності від ТБ, необхідні специфічні методи лікування, а також включення у програму лікування нових лікарських засобів для стимуляції імунної системи, таких як МТ. Визначення концентрації МТ в плазмі крові хворих на ТБ не є звичайним тестом у діагностичних лабораторіях. Однак, ми вважаємо, що визначення рівня МТ в плазмі крові хворих на ТБ може сприяти кращому перебігу специфічного процесу та подальшому лікуванню хворих. Таким чином, імуномодуючий та антиоксидантний ефекти МТ свідчать про можливість його використання як додаткова патогентична терапія при ТБ легень та його резистентних форм.

Розділ висвітлено:

1. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:36-44. [10.30978/TB2022-4-36](https://doi.org/10.30978/TB2022-4-36) (Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4).

2. Тодеріка ЯІ. Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів при туберкульозі легень залежно від варіанта фармакорезистентності. Буковинський медичний вісник. 2025;2(114):33-7. [10.24061/2413-0737.29.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.1) (Фахове видання України, категорія Б).

РОЗДІЛ 6

ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ КОНЦЕНТРАЦІЇ ВІТАМІНУ Д ТА РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ

У 2026 році туберкульоз (ТБ) залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, у тому числі, спостерігається приріст туберкульозу із множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ).

Вже доведено, що в хворих на ТБ зазвичай спостерігається дефіцит або недостатність вітаміну Д, що може негативно вплинути на імунітет, перебіг захворювання та відповідне лікування. Вітамін Д метаболізується у печінці з утворенням кальцитріолу. Цей активний метаболіт вітаміну Д, індукує антимікобактеріальну активність *in vitro*, активує реакцію хазяїна на мікобактеріальну інфекцію шляхом індукції реактивних сполук азоту та активних форм кисню [5, 6, 9], пригніченням ферментів матриксної металопротеїнази, які залучені в патогенезі формування порожнини в легеневій тканині [7] та індукції антимікробного пептиду кателіцидену [8, 9] який індукує аутофагію та гальмує ріс МБТ [10].

Оскільки, мелатонін (МТ) – це ендогенний гормон, який володіє поліфункціональними властивостями і відіграє важливу роль у патогенезі інфекційних захворювань, зокрема туберкульозної. Терапевтичний механізм МТ при різноманітних інфекційних захворюваннях полягає у зменшенні пошкодження тканин спричинене інфекцією, регулюванні оксидативного стресу та посилення імунної функції. Крім того, МТ має протизапальну дію, регулюючи розвиток та диференціацію імунних клітин CD4+, а також впливає на активність апоптозу, відіграючи певний протиінфекційний ефект.

Результати досліджень виконані нами у попередніх розділах спідчать про важливу роль вітаміну Д у патогенезі формування інфекційного запалення про що свідчить встановлений негативний кореляційних зв'язок між рівнем вітаміну Д та тяжкістю інтоксикації. Проведений нами логістичний

дисперсійний аналіз підтвердив суттєвий зв'язок між активним туберкульозом та рівнем вітаміну Д.

Викладене вище дозволило припустити гіпотезу щодо персоніфікації лікування хворих на активний туберкульоз легень з включенням до програми патогенетичної терапії вітамін Д.

Також нами у власних дослідженнях виявлено зниження рівня мелатоніну у пацієнтів із туберкульозом, що не залежить від варіанту фармакорезистентності.

Щоб запобігти хронізації запального процесу, формуванню резистентності, зниженню ефективності лікування та враховуючи виявлений нами тісний позитивний кореляційний зв'язок між мелатоніном та ІЛ-10, з метою покращення динаміки специфічного запалення і зменшення ушкодження легеневої тканини до схеми патогенетичного лікування пацієнтів, що отримують основний курс протитуберкульозної терапії було включено мелатонін.

Перспективне рандомізоване дослідження проводилося з вересня 2021 року по грудень 2024 року. Дослідження включало два етапи удосконалення патогенетичної терапії шляхом персоніфікації лікування хворих на туберкульоз легень з урахуванням концентрації вітаміну Д та рівня мелатоніну. Взагалом обстежено 174 пацієнта (див. Розділ 2), проведено розподіл хворих на туберкульоз легень за фрагментами дослідження та рандомізовано кількість пацієнтів, які відповідали критеріям дослідження.

У дослідження шляхом рандомізації включали дорослих осіб, старше 18 років, яким діагностовано туберкульоз легень за допомогою дослідження мокротиння (молекулярно-генетичний метод Xpert MTB/RIF(Ultra), мікроскопія мазка, посів на живильні середовища та проведення ТМЧ до АМБП) та/або за клінічно-рентгенологічними критеріями відповідно до Клінічної настанови, заснованої на доказах «Туберкульоз» та Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року № 102.

6.1 Удосконалення лікування хворих на туберкульоз легень, з урахуванням концентрації вітаміну Д

Доведено, що низький рівень вітаміну Д пов'язаний з вищим ризиком розвитку активного ТБ легень [12, 15]. Роль вітаміну Д у модифікації курсу лікування ТБ легень досі залишається предметом дискусій [25, 33].

На жаль, ефективність додаткового введення вітаміну Д важко описати через різні дизайни дослідження, різні кінцеві точки дослідження, відсутні дані щодо вимірювання вітаміну Д в динаміці [25, 33] та різні дози введення [25, 33].

Метою даного фрагменту даної роботи є удосконалення комплексного лікування хворих на туберкульоз легень шляхом призначення вітаміну Д в інтенсивній фазі лікування.

У нашому дослідженні ми підтвердили гіпотезу про імуномодулюючу та антибактеріальну дію вітаміну Д, додаткове його введення в складі патогенетичної терапії є безпечним та ефективним. Нами доведено, що підвищення концентрації вітаміну Д у плазмі крові хворих на ТБ легень призводить до швидшої конверсії мокротиння.

Загальний стан пацієнтів та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому оцінювали за допомогою розробленої шкали, яка оцінює в балах: 1-3 – загальний стан задовільний з легким інтоксикаційним синдромом, 4-6 – загальний стан середньої важкості з помірно вираженим інтоксикаційним синдромом, 7-1 – загальний стан важкий з вираженим інтоксикаційним синдромом.

Оцінювали індекс маси тіла ($IMT = \text{вага}/(\text{зріст})^2$) в динаміці лікування в залежності від ступеня вираженості інтоксикаційного синдрому.

Загальна кількість обстежуваних склала 174 хворих на ТБ (рисунк 6.1)

Для першого етапу рандомізовано 60 пацієнтів з туберкульозом легень, яких розділено на дві групи по 30 пацієнтів у кожній.

Група 1 (основна) включала пацієнтів з чутливим туберкульозом легень, які отримували протитуберкульозне лікування відповідно до Стандарту

медичної допомоги «Туберкульоз» (2HREZ/4HR) та додатково через 2 години після сніданку, для отримання максимальної концентрації вітаміну Д в плазмі крові пацієнтів, отримували вітамін Д 2000 МО (0,05 мг) два рази на добу в продовж 8 тижнів, з подальшим пероральним прийомом вітаміну Д 2000 МО один раз на добу впродовж наступних 8 тижнів.

Схема введення високих доз вітаміну Д була змодельована на основі інших клінічних досліджень із високими дозами вітаміну Д. Концентрація вітаміну Д у плазмі крові <20 нг/мл вважалася дефіцитом, недостатній рівень – від 20 до 29 нг/мл.

Група 2 (контроль) включала хворих на ТБ легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, які отримували лише протитуберкульозну терапію 2HREZ/4HR з розрахунку дози препаратів на кілограм маси тіла.

Провели порівняльну клінічну характеристику між досліджуваними групами (таблиця 6.1.1), яка включала ІМТ, статус куріння, концентрацію в плазмі крові вітаміну Д, рентгенологічну картину.

Таблиця 6.1.1

Характеристика параметрів випадків до початку лікування

Характеристики	Група 1 30 (%)	Група 2 30 (%)
Вік /середнє значення	45,13 ± 9,82	46,72± 5,23
Стать		
- Чоловіки	21 (70)	23 (76,7)
- Жінки	9 (33)	7 (23,3)
Індекс маси тіла (ІМТ)		
- дефіцит < 18, 5 кг/м ²	26 (86,7)	24 (80)
- норма 18,5-24, 9 кг/м ²	4 (13,3)	6 (20)
Куріння в анамнезі		
- так	23 (76,7)	25 (83,3)
- ні	7 (23,3)	5 (16,7)

<i>Продовження таблиці 6.1.1</i>	
Рентгенограма ОГК	
деструкція/каверна +	37 (61,6)
деструкція/каверна -	23 (38,4)
Мікроскопія мазка, КСБ:	
1+ - 2+	41 (68,3)
3+ - 4+	19 (31,7)
Рівень Віт Д у плазмі крові	
дефіцит <20 нг/мл	34 (56,7)
недостатність <30 нг/мл	26 (43,3)

Примітка: 1+ - 10-99 КСБ/100 полів, 2+ - 1-10 КСБ/10 полів, 3+ - 10-100 КСБ/у полі, 4+ - більше 100 КСБ/ у полі зору.

Групи обстежуваних пацієнтів є репрезентативними за віком та статтю. У середньому від 80 до 86,7% обстежуваних пацієнтів спостерігався дефіцит маси тіла < 18, 5 кг/м² (таблиця 1). В обох досліджуваних групах більшість пацієнтів були курцями (група 1 – 76,7%, група 2 – 83,3%). Як нам відомо, тютюн змінює архітекtonіку мукоциліарного кліренсу, впливає на активність альвеолярних макрофагів, легневих лімфоцитів, знижує цитотоксичну активність природних клітин-кілерів та змінює активність легневих дендритних клітин, всі ці наслідки збільшують ризик інфікування МБТ [25, 33].

Рентгенологічно в обох групах переважав поширений специфічний процес з деструктивними змінами та/або з кавернами (61,6% / 38,4%).

Оскільки умовою включення в дослідження було наявне бактеріовиділення ми провели аналіз мікроскопії мазка на наявність КСБ у мокротинні. У всіх обстежуваних пацієнтів низьке та помірне бактеріальне навантаження спостерігалось у 68,3%, високе – 31,7%. Отримані результати вказують на заразність пацієнтів та активність перебігу специфічного туберкульозного процесу в легенях.

Загалом, (група 1 та група 2) 56,7% пацієнтів мали дефіцит вітаміну Д (<20 нг/мл) та 43,3% пацієнтів класифіковано таких, що мали недостатність вітаміну Д (<30 нг/мл).

Отож, група 1 – пацієнти отримували ПТП та додатково через 2 години після сніданку вітамін Д 2000 МО (0,05 мг) два рази на добу в продовж 8 тижнів, група 2 (контроль) включала хворих на ТБ легень, які отримували лише ПТП.

Визначення рівня вітаміну Д у плазмі крові вимірювали після завершення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування за допомогою імуноферментному аналізаторі Merilizer EiaQuant № 081453, виробник Merik Diagnostic LTD (Індія).

У результаті проведеного нами аналізу встановлено, що середній рівень вітаміну Д достовірно підвищився після призначення його в схемі лікування ($p < 0,000001$), що свідчить про ефективність інтервенції (рисунок 6.1.1).

Кореляційний аналіз показав, що у групі до лікування – слабкий позитивний тренд ($r = 0,31$), який не досяг статистичної значущості ($p = 0,095$). У групі після лікування – статистично значущий зворотний зв'язок між рівнями вітаміну Д та розсіюванням по вибірці ($r = -0,38$; $p = 0,039$), що може свідчити про метаболічну відповіді в пацієнтів на фоні удосконаленої терапії.

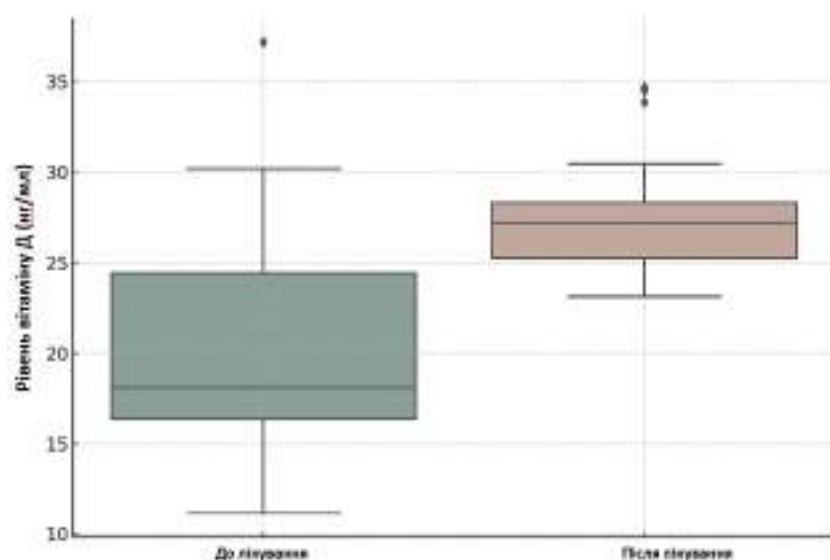


Рисунок 6.1.1. Рівень вітаміну Д у пацієнтів із туберкульозом легень до та після лікування

Boxplot-аналіз чітко демонструє зсув розподілу рівнів вітаміну Д у бік підвищення після лікування. Зростання медіани та зменшення розкиду після лікування свідчить про достатнє накопичення в плазмі крові – не лише зростає середній рівень, а й зменшується його коливання між пацієнтами.

Призначення вітаміну Д пацієнтам здійснювалося під контролем рівня кальцію в плазмі крові. Це є важливим, оскільки тривале чи високодозове застосування вітаміну Д без належного лабораторного моніторингу може призвести до гіперкальціємії та супутніх ускладнень. Всім пацієнтам, яким було призначено вітамін Д, мали регулярний контроль рівня кальцію.

У групі 1 спостерігалось підвищення рівня кальцію, що є передбачуваним ефектом в рамках допустимих меж. Розраховали коефіцієнт кореляції між рівнем вітаміну Д та рівнем кальцію в крові в динаміці лікування (рисунок 6.1.2).

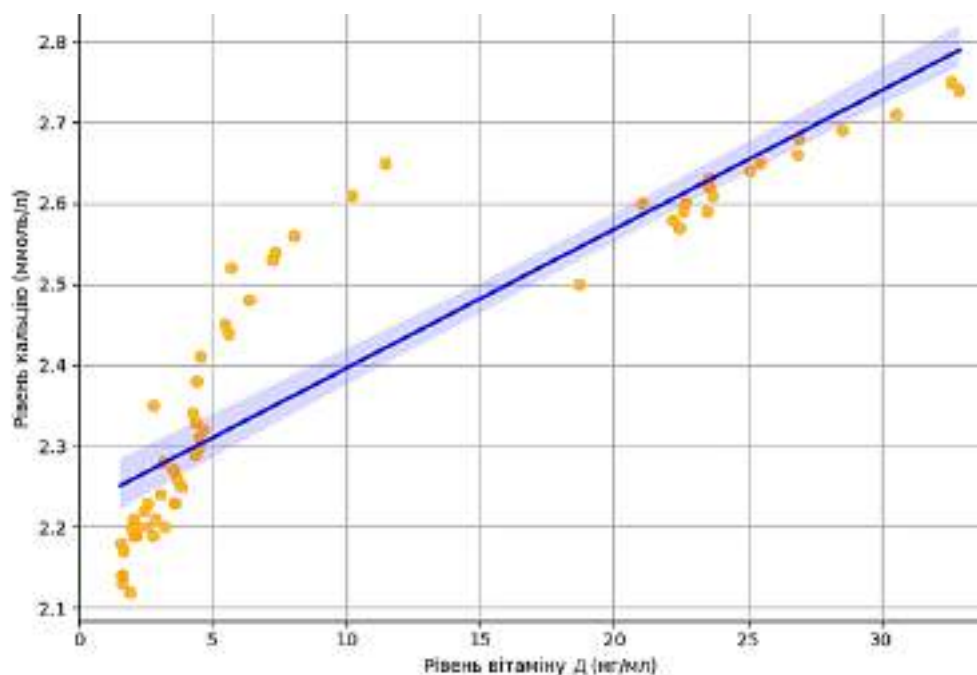


Рисунок 6.1.2. Рівень кальцію в крові по відношення до рівня вітаміну Д у динаміці лікування

Коефіцієнт кореляції Пірсона (r): 0,89

Рівень статистичної значущості (p): < 0,0001

Встановлена висока позитивна кореляція між рівнем вітаміну Д та рівнем кальцію в крові ($p < 0,0001$): зі збільшенням концентрації вітаміну Д підвищується і рівень кальцію.

Значення рівня кальцію в крові знаходились у межах або незначно перевищували референтні значення, що свідчить про безпечність призначення вітаміну Д в динаміці лікування.

Бактеріоскопія мокротиння є швидким і незамінним методом діагностики, контролю лікування та оцінки епідеміологічної загрози при туберкульозі легень, особливо у хворих з деструктивними та резистентними формами.

Для визначення впливу вітаміну Д на швидкість конверсії мокротиння методом бактеріоскопії у хворих на ТБ легень: мікроскопію мазка проводили кожного тижня впродовж 2 міс (рисунок 6.1.3), та в кінці інтенсивної фази лікування – 2 міс. Бактеріологічний посів здійснювали в кінці інтенсивної фази лікування та після 5 міс. лікування (у разі позитивного результату після 2 міс.). Молекулярно-генетичне дослідження мокротиння згідно стандарту надання медичної допомоги «Туберкульоз» (12.04.2024) не рекомендовано використовувати для моніторингу ефективності лікування, оскільки цим методом також можна виявити ДНК неживих МБТ.

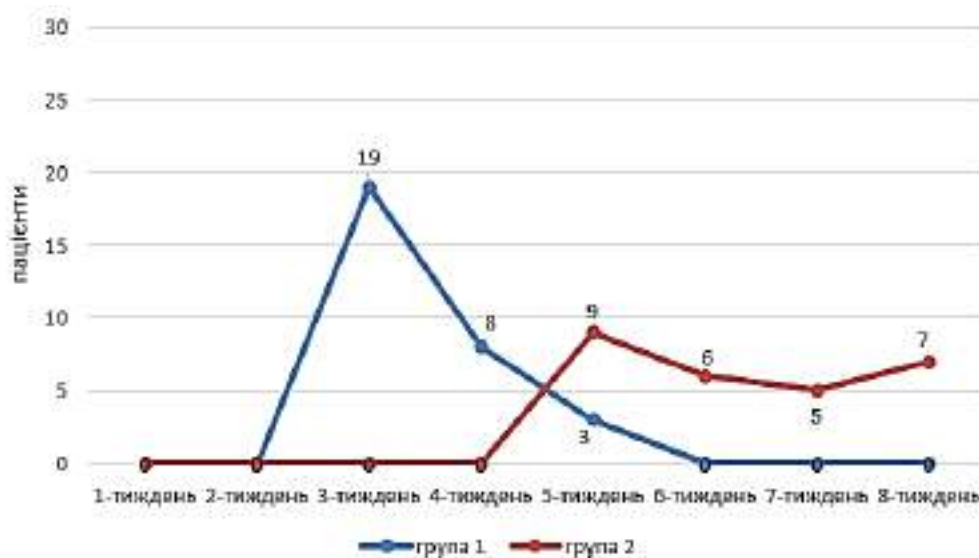


Рисунок 6.1.3. Частота конверсії мокротиння методом бактеріоскопії у групах порівняння

Середній час конверсії мокротиння (метод бактеріоскопії) визначали за формулою:

$$\text{Середній час} = \frac{\sum(\text{кількість пацієнтів} \times \text{тиждень конверсії})}{\text{Загальна кількість пацієнтів}}$$

Середній час конверсії мокротиння у групі 1 склав $3,47 \pm 0,59$ тижні.

Середній час конверсії мокротиння у групі 2 склав $5,83 \pm 1,11$ тижні.

Доведена статистична різниця конверсії мокротиння між досліджуваними групами – $p < 0,001$.

Бактеріоскопічним методом показано, що у групі 1 переважна більшість пацієнтів досягали конверсії мокротиння раніше – на 3-5 тижні лікування, тоді як у групі 2 спостерігалася пізніше припинення бактеріовиділення, з пікрозподілом на 6-8 тижні. У трьох пацієнтів групи 2 (10%) продовжилося бактеріовиділення після 60 доз лікування. Отримані дані вказують на позитивний вплив вітаміну Д у складі патогенетичної терапії на прискорення елімінації МБТ (рисунок 6.1.4).

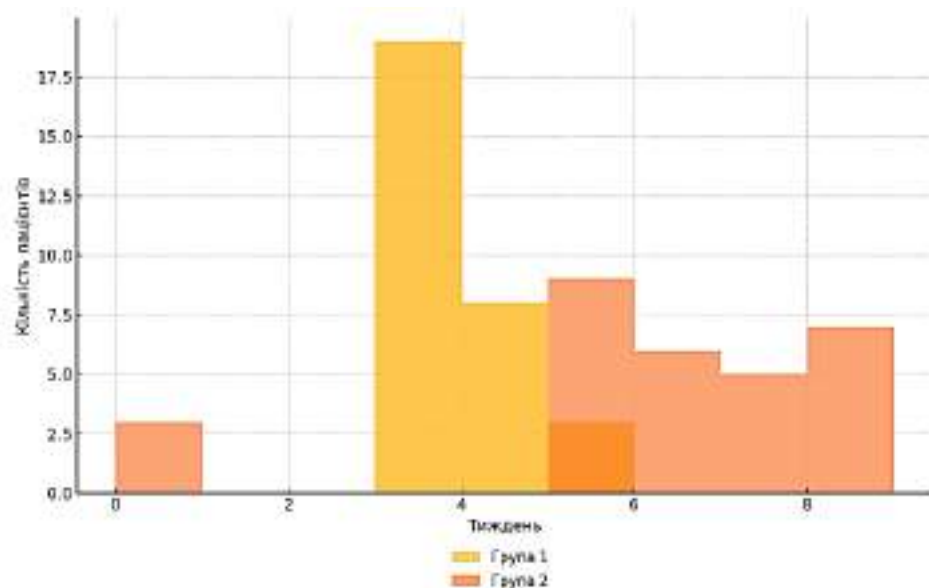


Рисунок 6.1.4. Графік розподілу тижнів припинення бактеріовиділення методом бактеріоскопії у пацієнтів з туберкульозом легень в обстежуваних групах в динаміці лікування

Для порівняння двох обстежуваних груп (група 1 та група 2) було використано непараметричний тест Манна-Уїтні, оскільки дані мають несиметричний розподіл (таблиця 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Описова статистика в групах порівняння в динаміці лікування

	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення
Група 1 (n=30)	4,20	4	1,45
Група 2 (n=30)	5,93	6	1,84

U-критерій Манна-Уїтні = 103.5

p-значення = 0,001

Отримали статистично значущий результат та можемо стверджувати, що додаткове призначення вітаміну Д суттєво зменшує час припинення бактеріовиділення у пацієнтів з ТБ легень.

Проведений статистичний аналіз показав, що у пацієнтів, які додатково до стандартної антимікобактеріальної терапії отримували вітамін Д (група 1), бактеріовиділення припинялося в середньому на 3,47 тижня раніше, ніж у пацієнтів групи 2.

За результатами критерію Манна-Уїтні отримано статистично значущу різницю між групами ($U=103,5$, $p<0,001$), що свідчить про позитивний патогенетичний вплив вітаміну Д на перебіг туберкульозу легень. Зменшення тривалості бактеріовиділення методом бактеріоскопії у пацієнтів, що приймали вітамін Д, має потенційне клінічне значення, зокрема для скорочення періоду заразності та оптимізації тривалості госпіталізації.

елімінації МБТ в пацієнтів, які отримували патогенетичне лікування з включенням вітаміну Д.

Конверсія мокротиння культуральним методом є основним індикатором ефективності протитуберкульозного лікування.

Конверсія культури мокротиння – це частка пацієнтів, які досягли конверсії культури мокротиння на кожному контрольному етапі лікування, виражена у відсотках, з накопиченням цього показника в часі. Оцінка дати конверсії: дата конверсії – це дата першого негативного посіву, після якого принаймні один наступний зразок (через ≥ 30 днів) також негативний; один негативний результат без наступного підтвердження не вважається конверсією (Інструкції щодо заповнення форми звітності № 8-2 «Звіт про конверсію мокротиння...» в оновленій формі № 8-2 (Наказ МОЗ № 1226 від 15.07.2024).

Оцінювали результати посіву на рідкому середовищі ВАСТЕС MGIT 960 (рідке середовище) – результат отримували на 93 день. Метод має високу специфічність і чутливість. Результат оцінювався як негативний ріст колоній *M. Tuberculosis*.

Порівняльну оцінку ефективності лікування в досліджуваних групах здійснювали за показником конверсії культури мокротиння на 93 день лікування (таблиця 6.1.3).

Таблиця 6.1.3

Конверсія культури мокротиння у досліджуваних групах

	Позитивна культура (+)	Негативна культура (-)	Частка негативної культури (%)
Група 1 (n=30)	0	30	100,0%
Група 2 (n=30)	3	27	90,0%

До 93-го дня лікування всі пацієнти (100%) з основної групи, які отримувала вітамін Д, мали негативний результат культури мокротиння, що

вказує на елімінацію збудника. У контрольній групі в 10% пацієнтів зберігалася позитивна культура мокротиння.

Для аналізу зв'язку між змінними величинами, розраховали коефіцієнт Фі: $\phi = 0,153$ – слабкий позитивний зв'язок між позитивною культурою та контрольною групою, відношення шансів (OR): 0,13 – це означає, що шанси мати позитивну культуру в основній групі, яким призначали додатково вітамін Д були в 8 разів менші ніж у контрольній.

Хоча отримані дані не досягли статистичної значущості, вони демонструють клінічно важливу тенденцію: застосування вітаміну Д асоціюється з повною конверсією культури мокротиння на 93-й день лікування, що ймовірно в комбінації з антимікобактеріальною терапією пригнічує життєздатності МБТ під дією імуномодулюючих механізмів.

Один із показників, який входить до стандартів оцінки ефективності лікування є рентгенологічна динаміка. Рентгенологічна динаміка під час лікування ТБ легень виступає інтегральним показником морфофункціональної відповіді легень на етіотропну терапію. Вона дозволяє не лише контролювати ефективність лікування, а й своєчасно виявляти ускладнення, оцінювати ризики трансмісії, прогнозувати результати лікування та формувати обґрунтовані клінічні рішення в умовах бактеріологічної невизначеності.

Порівняльний аналіз рентгенологічної динаміки у пацієнтів, яким додатково призначали вітамін Д (група 1), та у пацієнтів зі стандартною протитуберкульозною терапією (група 2), не виявив статистично значущої різниці між групами. Частота позитивної рентгенологічної динаміки становила 80% у групі 1 та 70% у групі 2.

Розраховане відношення шансів (OR = 1,71; 95% CI: 0,52-5,62) не було статистично значущим ($p=0,55$), що свідчить про відсутність переконливого ефекту вітаміну Д на рентгенологічне покращення за наявних даних.

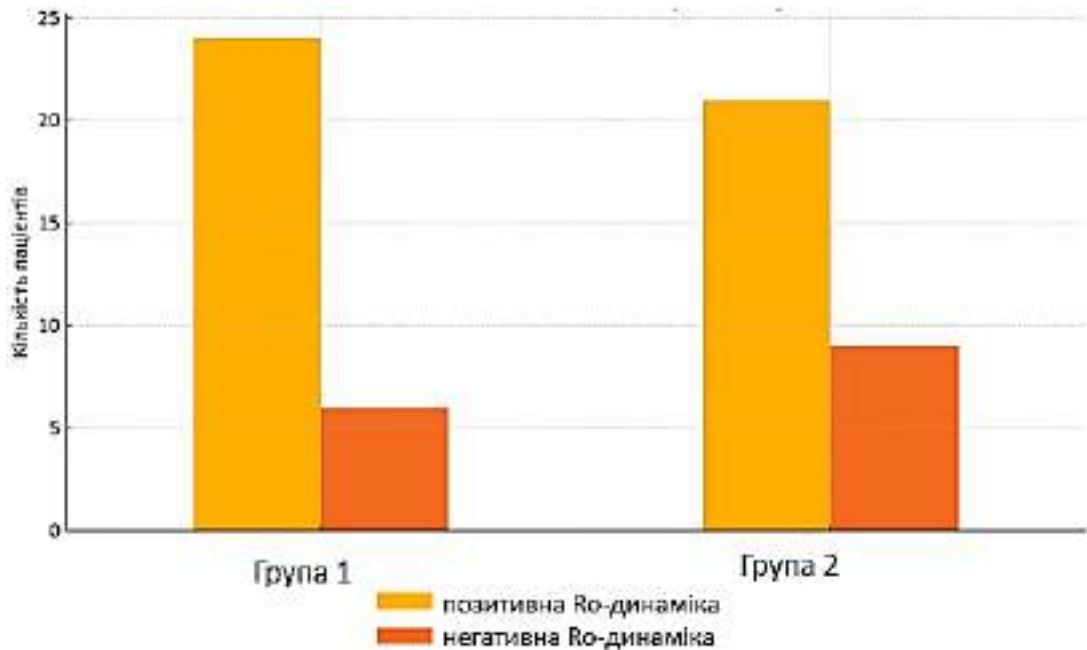


Рисунок 6.1.6. Рентгенологічна динаміка в групах порівняння в кінці інтенсивної фази лікування

Нами доведено, що в динаміці удосконаленого лікування у групі 1 зареєстровано позитивну рентгенологічну динаміку в 24 пацієнтів, без динаміки – у 6 пацієнтів; відповідно у групі 2 позитивна рентгенологічна динаміка зареєстрована у 21 пацієнта, негативна – у 9 пацієнтів.

Ці дані підтверджують тенденцію до кращих результатів у групі 1, яким додатково призначали вітамін Д, але статистично різниця не досягає значущості ($p > 0,05$).

Провели кореляційний аналіз для встановлення наявності чи відсутності кореляційних зв'язків між динамікою рентгенологічних змін та призначеним лікуванням у основних та контрольній групах.

- Відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом
- Хі-квадрат критерій (χ^2) або точний критерій Фішера
- Логарифмічне OR

Таблиця 6.1.4

**Кореляційний аналіз рентгенологічної динаміки
в групах порівняння**

Показник	Значення
OR	1,71
95% СІ нижня	0,52
95% СІ верхня	5,62
Лог(OR)	0,54
p (χ^2)	0,551
p (Фішера)	0,563

Вітамін Д, який включений в схему лікування пацієнтів із ТБ легень має багатокомпонентний патогенетичний вплив, знижуючи рівень системного запалення, посилюючи бактерицидну активність макрофагів і сприяючи модуляції імунної відповіді. Це супроводжується зменшенням проявів інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, а також позитивною динамікою в загальному аналізі крові, зокрема зниженням ШОЕ, нормалізацією лейкоцитозу та покращенням лімфоцитарного профілю.

Таблиця 6.1.5

**Кореляційний аналіз впливу вітаміну Д на загальний
стан пацієнтів у досліджуваних групах**

Показник	Значення
p (Манна-Уїтні)	0,023
Хі-квадрат p	0,023
Кореляція Спірмена	0,297
p (Спірмена)	0,021

Проведений порівняльний аналіз (таблиця 6.1.5) загального стану пацієнтів та вираженості інтоксикаційного синдрому в кінці інтенсивної фази

лікування виявив статистично значущу різницю між основною групою та групою контролю. Згідно з тестом Манна-Уїтні ($p=0,023$) у пацієнтів, які отримували удосконалену схему патогенетичної терапії з вітаміном Д, реєстрували значно кращий загальний стан у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише стандартне антимікобактеріальне лікування.

Також за результатами Хі-квадрат аналізу ($p=0,023$) розподіл пацієнтів за клінічними категоріями (загальний стан задовільний, середньої важкості та важкий) істотно відрізнявся у досліджуваних групах.

Отримали помірний негативний кореляційний зв'язок між тяжкістю загального стану пацієнтів та призначенням вітаміну Д за Спірменом ($\rho=0,297$, $p=0,021$), що вказує на тенденцію до покращення загального стану в пацієнтів, які отримували вітамін Д (рисунок 6.1.6).

Різниця між групами є статистично значущою за критерієм Манна-Уїтні ($p=0,023$), що свідчить про клінічну ефективність додаткового застосування вітаміну Д у хворих на ТБ легень в інтенсивній фазі лікування. Медіана загального стану пацієнтів у групі 1 – ближча до 2-х, тоді як у групі 2 – ближча до 4. Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому.

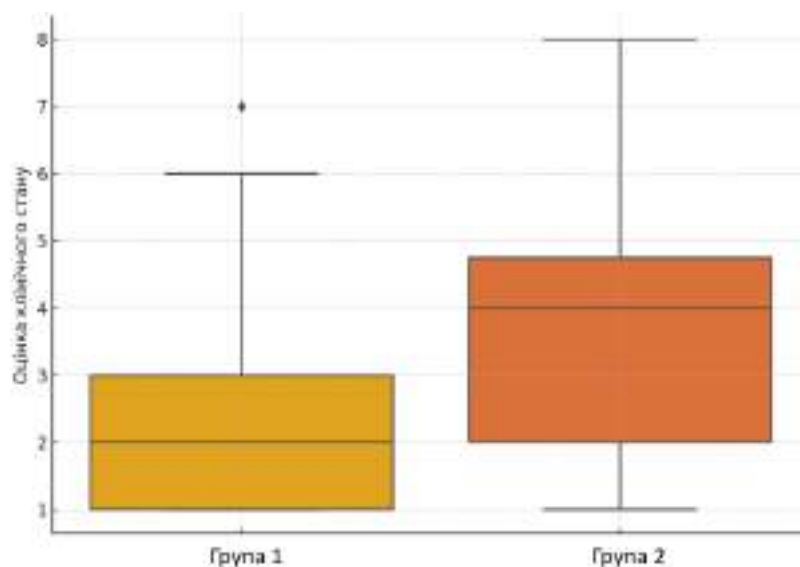


Рисунок 6.1.7. Порівняльна оцінка загального стану пацієнтів за 10-бальною шкалою в кінці інтенсивної фази лікування між групами порівняння

Візуалізація за допомогою коробкового графіку (рисунок 6.1.7) дозволяє констатувати, що пацієнти з групи 1 мали нижчі бали оцінки загального стану, тобто загальний стан був задовільним з легким інтоксикаційним синдромом.

У пацієнтів групи 1, які отримували додаткову патогенетичну терапію з вітаміном Д, спостерігається значно нижча медіанна оцінки клінічного стану, що вказує на переважно задовільний загальний стан перебігу туберкульозного процесу. Водночас у пацієнтів групи 2 медіана тяжча, з ширшим міжквартильним діапазоном.

Вітамін Д здійснює комплексний імуноотропний вплив у хворих на ТБ легень, знижуючи рівень ІЛ-6, підвищуючи – ІЛ-10 та модулюючи цитокінову відповідь на користь протизапального профілю. Це сприяє контролю специфічного запального процесу без надмірного ушкодження тканин, покращує бактеріальну елімінацію через стимуляцію антимікробних механізмів макрофагів, та оптимізує формування захисної імунної відповіді. Таким чином, вітамін Д виступає важливим патогенетичним компонентом у лікуванні хворих на ТБ легень.

За допомогою статистичного аналізу визначили вплив вітаміну Д на рівні інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-10 в динаміці лікування (таблиця 6.1.6).

Таблиця 6.1.6

Кореляційний аналіз впливу вітаміну Д на рівні інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-10 у досліджуваних групах

Показник	Значення
Кореляція Спірмена ІЛ-6	0,207
p (Спірмена ІЛ-6)	0,113 <i>(не значуща)</i>
Кореляція Спірмена ІЛ-10	- 0,321
p (Спірмена ІЛ-10)	0,012 <i>(значуща)</i>

У групі 1 зареєстровано значуще підвищення ІЛ-10 в порівнянні з групою 2, $p=0,012$, що свідчить про імуномодулюючий ефект вітаміну Д. Рівень ІЛ-6 мав тенденція до зниження, але різниця статистично незначуща ($p=0,11$).

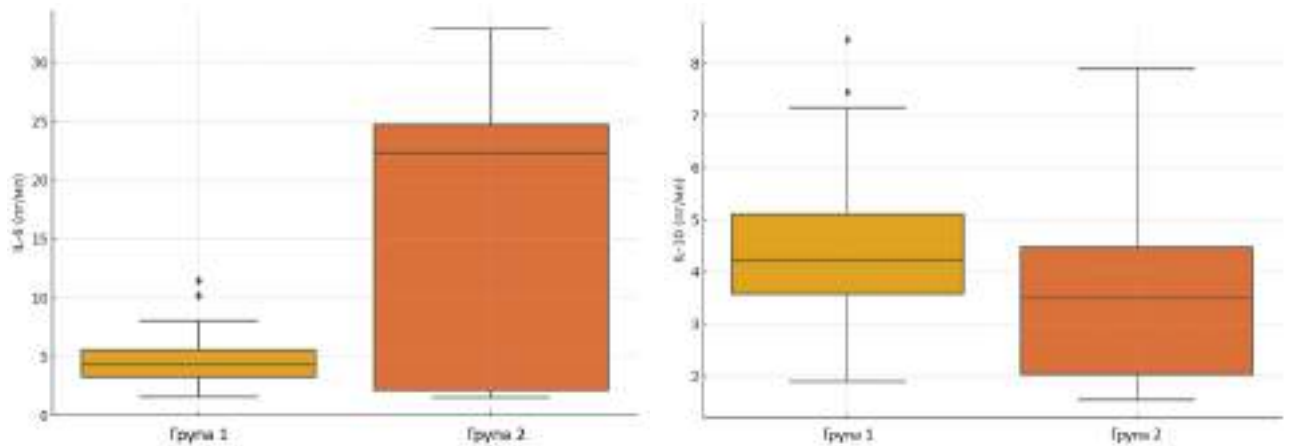


Рисунок 6.1.8. Рівні інтерлейкінів-6 та 10 (мг/мл) у групах дослідження

У пацієнтів основної групи, які отримували вітамін Д, рівень прозапального ІЛ-6 є істотно нижчим (медіана 4-5 пг/мл), однак у пацієнтів контрольної групи – значно вища варіабельність і медіана, включаючи окремі значення понад 30 пг/мл. Дані показники узгоджуються з тенденцією до протизапального ефекту вітаміну Д ($p>0,05$ кореляція Манна-Уїтні – позитивна).

Статистично достовірним ($p=0,012$) є вищий рівень протизапального ІЛ-10 у групі 1, що вказує на активацію протизапальної регуляції за умов додаткового прийому вітаміну Д.

Вітамін Д моделює імунну відповідь через взаємодію з вітамін Д-рецептором на імунних клітинах. Він пригнічує транскрипцію прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, шляхом блокування сигнального шляху NF-κB (внутрішньоклітинний шлях, який відповідає за регуляцію експресії генів, що беруть участь у запаленні, імунній відповіді, клітинному рості та апоптозі). Паралельно активується продукція протизапального ІЛ-10, що сприяє зменшенню тканинного ушкодження та контролю над гіперзапальною відповіддю. Це особливо актуально при туберкульозі, де дисбаланс цитокінів поглиблює некротизацію легеневої тканини.

Результати нашого дослідження підтверджують, що вітамін Д сприяє переорієнтуванню імунної системи на контрольовану, менш агресивну відповідь, минаючи формування цитокінового шторму.

Застосування вітаміну Д у складі патогенетичного лікування хворих на ТБ легень сприяє зниженню рівня ІЛ-6 (тренд) та підвищенню ІЛ-10 (статистично достовірно), що відображає його протизапальний і регуляторний ефект.

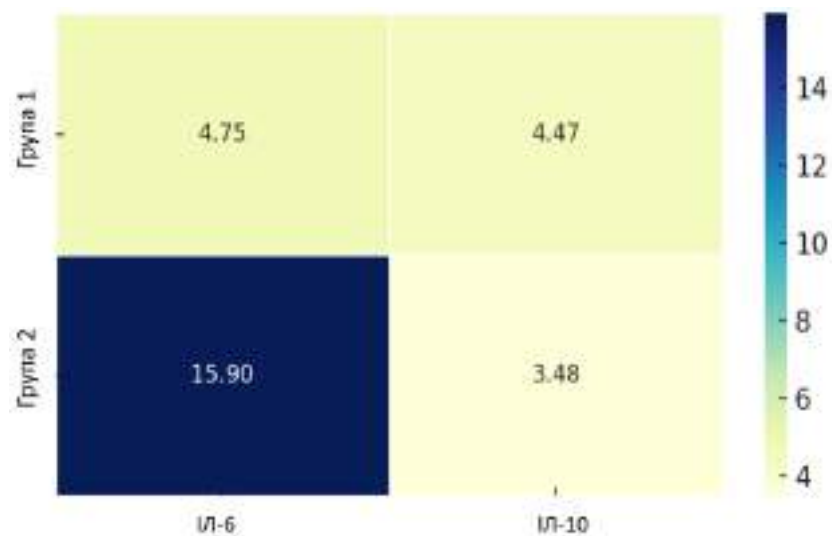


Рисунок 6.1.9. Теплова карта кореляційного впливу вітаміну Д на рівні інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-10

У пацієнтів основної групи, які отримували удосконалену патогенетичну терапію з додаванням вітаміну Д:

- Середній рівень ІЛ-6 = 4,75 пг/мл, що вказує на пригнічення прозапальної відповіді.
- Середній рівень ІЛ-10 = 4,47 пг/мл, що підтверджує активацію цитокінового протизапального регуляторного шляху.

У пацієнтів контрольної групи, які отримували стандартизовану протитуберкульозну терапію:

- ІЛ-6 підвищений до 15,90 пг/мл – майже втричі вищий, що свідчить про виражену запальну активність.
- ІЛ-10 нижчий (3,48 пг/мл), демонструє зменшення протизапального контролю.

Теплова карта яскраво демонструє, що вітамін Д чинить двонаправлений регулюючий вплив на цитокіновий профіль: знижує ІЛ-6 і підвищує ІЛ-10, що підтверджує його патогенетичну доцільність як імуномодуючого компонента у схемі лікування ТБ легень.

Отже, удосконалення патогенетичного лікування хворих на ТБ легень з додатковим призначенням вітаміну Д сприяє більш швидкому припиненню бактеріовиділення, покращенню загального клінічного стану пацієнтів, зниженню вираженості інтоксикаційного синдрому та нормалізації імунної відповіді за рахунок зниження рівня ІЛ-6 і підвищення ІЛ-10. Отримані результати підтверджують доцільність включення вітаміну Д як імуномодуючого засобу в складі інтенсивної фази лікування ТБ легень.

6.2 Оптимізація патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень з урахуванням рівня мелатоніну

Проведений нами пошуковий аналіз механізму впливу мелатоніну (МТ) при інфекційних захворюваннях забезпечив теоретичну основу для застосування МТ в клінічних умовах для хворих на ТБ легень, як удосконалення патогенетичної терапії в інтенсивній фазі лікування.

Метою даного фрагменту нашого дослідження є покращення ефективності патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу лікування шляхом застосування мелатоніну з урахуванням його властивостей.

У даному підрозділі ми призначали МТ, як удосконалення патогенетичної терапії на фоні протитуберкульозного лікування з урахуванням його впливу на цитокіновий баланс, С-реактивний білок, окремі показники загального аналізу крові; МТ чинить імуномодуючий, протизапальний ефекти на амінотрансферази та стабілізацію мембран гепатоцитів.

Для другого проспективного етапу дослідження рандомізовано 60 пацієнтів з ТБ легень, яких розділено на дві групи по 30 пацієнтів у кожній.

Групи обстежуваних пацієнтів були репрезентативні за віком та статтю. Середній вік у групі 1 становив $42,5 \pm 10,1$ років, в групі 2 – $43,6 \pm 9,8$ років. Переважали особи чоловічої статі 69% (жіноча стать – 31%).

Група 1 (основна) включала пацієнтів з чутливим ТБ легень, які отримували протитуберкульозне лікування відповідно до Стандарту медичної допомоги «Туберкульоз» (2HREZ/4HR) та додатково ввечері за 30 хвилин до сну щодня по 1 таблетці мелатоніну, протягом 2 місяців (2 місяці з тижневою перервою між курсами, курс застосування – 1 місяць).

Група 2 (контроль) включала хворих на ТБ легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, які отримували лише антимікобактеріальну терапію 2HREZ/4HR з розрахунку дози препаратів на кілограм маси тіла.

Провели аналіз концентрації МТ у плазмі крові хворих на ТБ легень до та після інтенсивної фази лікування (рисунок 6.2.1).

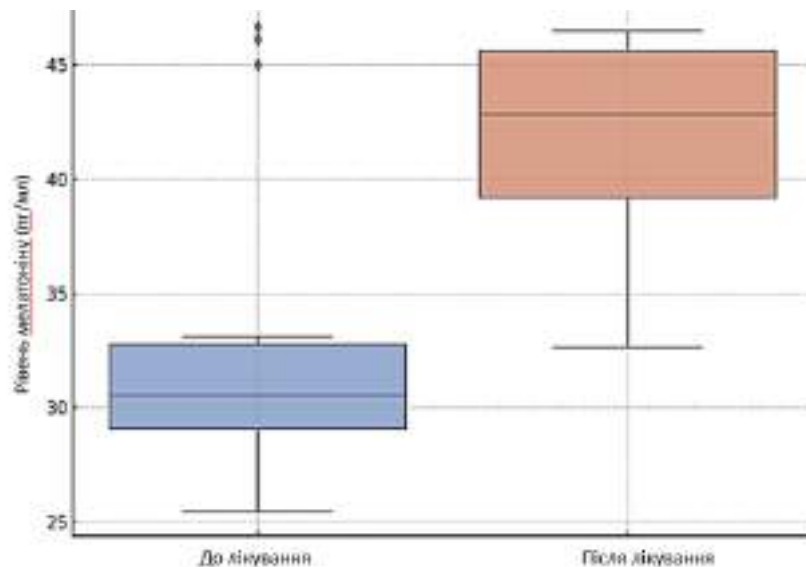


Рисунок 6.2.1. Порівняння розподілу рівня мелатоніну в пацієнтів до та після інтенсивної фази лікування

Середній рівень мелатоніну до лікування склав $32,71 \pm 1,28$ пг/мл та після курсу лікування мелатоніном – $41,96 \pm 3,95$ пг/мл.

Встановлено значне підвищення рівня МТ після проведеного курсу лікування (у середньому на $9,25$ пг/мл).

Результати свідчать про статистично значуще підвищення рівня мелатоніну після лікування ($p < 0,001$), дозволяє стверджувати, що призначення мелатоніну було ефективним.

В динаміці лікування обидві групи продемонстрували значне зниження окремих показників крові, які вказували на зменшення активності специфічного запального процесу.

У пацієнтів групи 1, які додатково до основного протитуберкульозного лікування отримували МТ, спостерігалось достовірне зниження середньої змінної окремих показників крові (Δ – середня змінна): Δ лейкоцитів (-6.8), Δ паличкоядерних нейтрофілів (-8.4) та Δ ШОЕ (-13.4), що свідчить про виражений протизапальний ефект препарату. Хоча за результатами кореляційного аналізу зв'язок між вихідним рівнем показників і ступенем їх зниження не був статистично значущим ($p > 0,05$), загальна позитивна динаміка підтверджує патогенетичну доцільність застосування МТ у комплексній терапії туберкульозу.

У пацієнтів групи 2, які не отримували мелатонін, також відмічалася позитивна динаміка загальноклінічних показників спостерігалось достовірне зниження Δ лейкоцитів ($-2,17$), Δ паличкоядерних нейтрофілів ($-1,04$) та Δ ШОЕ ($-5,65$), що відображає ефективність основної протитуберкульозної терапії. Проте ступінь зниження лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву та ШОЕ був меншим у порівнянні з групою, яка додатково отримувала МТ. Однак, додавання МТ суттєво підсилювало протизапальну відповідь, що проявляється глибшим зниженням запальних маркерів у загальному аналізі крові та вказує на наявний індивідуальний протизапальний ефект (рисунок 6.2.2).

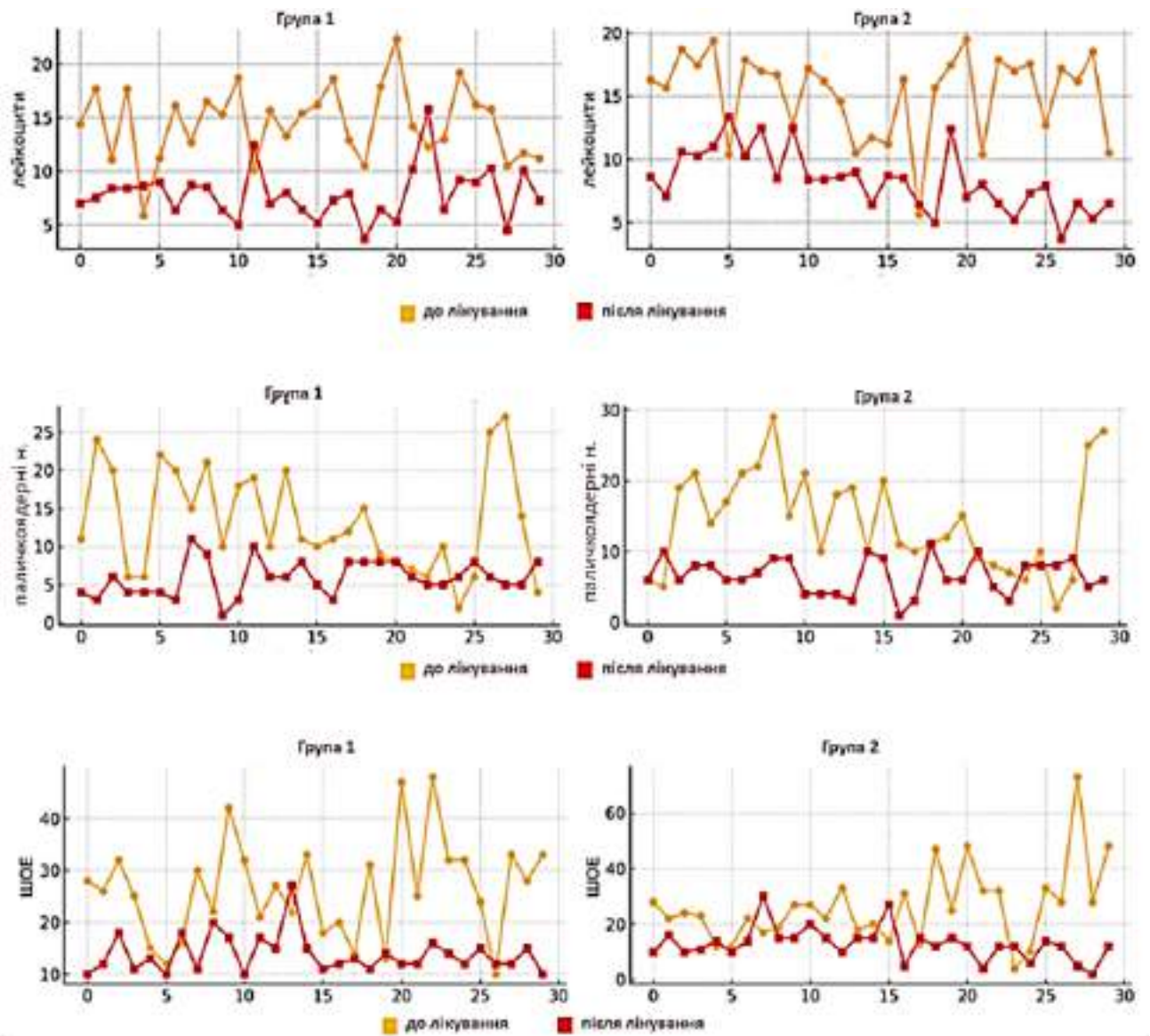


Рисунок 6.2.2. Динаміка окремих показників загального аналізу крові у групах порівняння

За результатами проведеного аналізу (t-тесту та U-тесту (Mann–Whitney)), не виявлено статистично значущих відмінностей у зміні лабораторних показників між групою 1 та групою 2 (табл 6.2.1).

Таблиця 6.2.1

Кореляційний аналіз впливу мелатоніну на окремі показники загального аналізу крові у досліджуваних групах

	p (t-тест)	p (U-тест)	
Лейкоцити	0,8120	0,8360	різниця незначуща
Паличкоядерні нейтрофіли	0,9323	0,9292	різниця незначуща
ШОЕ	0,7752	0,9882	різниця незначуща

У ході статистичного аналізу змін рівня лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ між групою, яка отримувала МТ, та контрольною групою не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

Отримані дані підтверджують патогенетичну ефективність МТ як регулятора запалення у пацієнтів із туберкульозом. Його застосування сприяє зменшенню системного запального процесу, що підтверджується позитивною динамікою гематологічних показників. МТ потенційно може використовуватися як допоміжна терапія для корекції запального процесу при туберкульозі.

Для підтвердження ефективності впливу МТ на специфічне запалення визначали рівень С-реактивного білку (СРБ), який є чутливим та специфічним маркером гострої фази запалення, його рівень особливо зростає при бактеріальних інфекціях, ІЛ-6-опосередкованих захворюваннях, такі як активний ТБ легень. Хоча підвищення рівня СРБ не є специфічним для активного ТБ, проте, СРБ нами запропонований як потенційний біомаркер гострої фази запалення, а також прогностичний показник ефективності лікування та зниження специфічного запального процесу (рисунок 6.2.3).

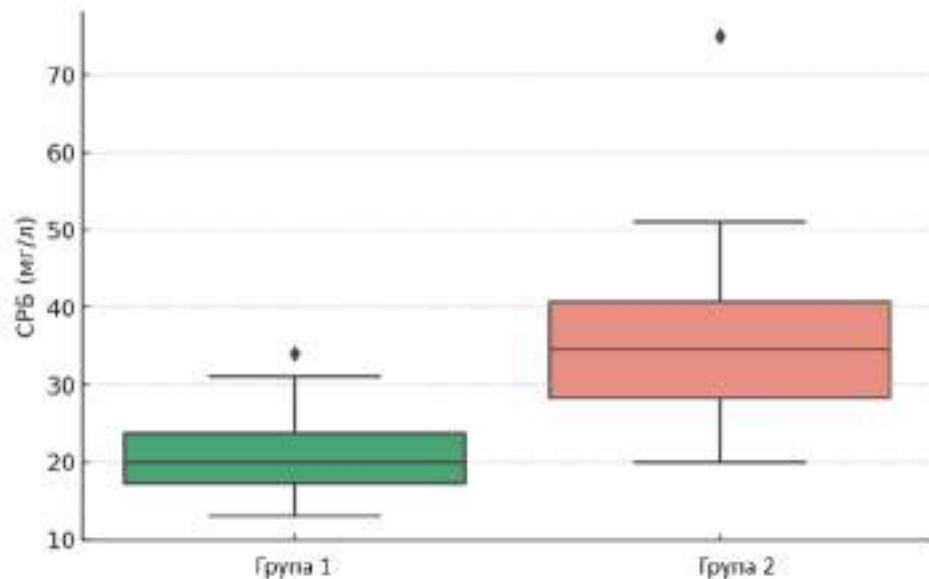


Рисунок 6.2.3. Рівень С-реактивного білку в кінці інтенсивної фази лікування в групах порівняння

Візуальний розподіл рівня С-реактивного білку показує, що у пацієнтів групи 1 в кінці інтенсивної фази лікування медіана СРБ значно нижча. У групі 2 розподіл зміщений у бік вищих концентрацій СРБ, з окремими аномально високими його значеннями.

За допомогою статистичного аналізу визначили наявність кореляційного зв'язку між МТ та рівнем СРБ в досліджуваних групах.

Таблиця 6.2.2

Кореляційний аналіз впливу мелатоніну на рівень С-реактивного білка в досліджуваних групах

Метод	Статистика	р-значення	
t-тест	-6,91	<0,0001	різниця значуща
Mann–Whitney U-тест	58,00	<0,0001	різниця значуща
Spearman (ρ)	-0,76	<0,0001	є негативна кореляція
Point-Biserial (r _{pb})	-0,67	<0,0001	є негативна кореляція

У групі 1, які додатково до основного протитуберкульозного лікування отримували МТ, було виявлено статистично значуще зниження рівня СРБ після

завершення інтенсивної фази лікування порівняно з групою 2 ($t=-6,91$, $p<0,0001$; $U=5,0$, $p<0,0001$).

Кореляційний аналіз вказує на надійний обернений зв'язок між призначенням МТ та рівнем СРБ після лікування ($\rho=-0,76$; $rpb=-0,67$; $p<0,0001$). Отримані результати підтверджують протизапальний ефект МТ і обґрунтовують його доцільність як патогенетичного засобу в складі комплексної антимікобактеріальної терапії.

Побудована діаграма розсіювання ілюструє співвідношення між рівнем С-реактивного білка до початку лікування та його рівнем після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у пацієнтів двох груп (рисунок 6.2.4).

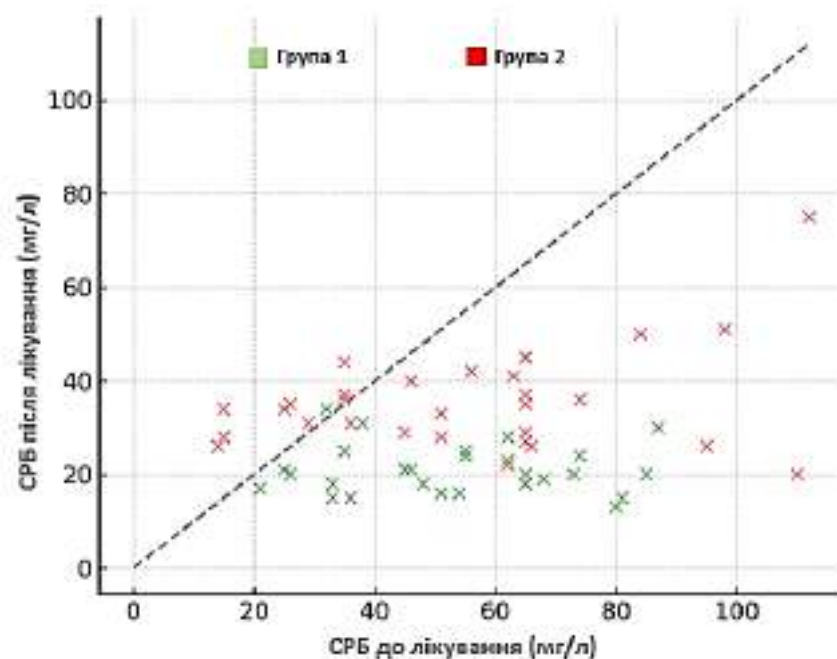


Рисунок 6.2.4. Кореляційні зв'язки С-реактивного білка до та після лікування в групах порівняння

У пацієнтів групи 1, які отримували МТ, більшість точок чітко локалізуються нижче лінії рівності, причому переважна більшість значень знаходиться в інтервалі 15-30 мг/л після завершення інтенсивної фази лікування, незалежно від вихідного рівня.

У групі 2 розподіл є ширшим, з частими випадками менш вираженого зниження СРБ або залишковими високими рівнями (деякі > 40 мг/л).

Нами встановлений помірний прямий зв'язок між СРБ до і після інтенсивної фази лікування, тобто вища вихідна концентрація зазвичай відповідає вищій кінцевій, кореляція Спірмена $\rho=0.61$ ($p<0,001$). Проте важливо: у групі 1 значення СРБ після лікування були нижчими ніж у групі 2 при їх однакових стартових рівнях.

Аналіз кореляції між рівнем С-реактивного білка до та після інтенсивної фази лікування показав, що додаткове призначення МТ супроводжувалося більш вираженим зниженням рівня СРБ. Графічно це відображається у вигляді чіткого зміщення точок у групі 1 нижче лінії рівності. Таким чином, МТ проявляє потужний протизапальний ефект, який не лише зменшує абсолютні значення СРБ, але й обмежує міжіндивідуальні коливання після лікування, порівняно з контрольною групою.

Розвиток медикаментозного токсичного гепатиту є критичною клінічною проблемою. Удосконалення патогенетичного лікування на основі покращення пресистемного метаболізму антибіотиків та зниження печінкових трансфераз при довготривалому лікуванню ПТП є актуальним.

Літературний огляд став підґрунтям для подальшого дослідження, нами вивчено вплив МТ на ферменти печінки – трансферази, при лікуванні хворих на ТБ легень в інтенсивній фазі лікування.

Аналіз результатів дослідження довів, що застосування МТ у пацієнтів з ТБ легень асоціюється з достовірним зниженням активності печінкових ферментів АЛТ та АСТ у кінці інтенсивної фази лікування.

Кореляційний аналіз (таблиця 6.2.3) за Пірсоном (r) виявив сильний зворотний зв'язок між застосуванням МТ та рівнями АЛТ ($r = -0,80$; $p < 0,000001$) і АСТ ($r = -0,88$; $p < 0,000001$) після завершення інтенсивної фази лікування. Це підтверджує потенційну гепатопротекторну дію мелатоніну в рамках патогенетичної терапії ТБ легень.

Таблиця 6.2.3

Кореляційний аналіз впливу мелатоніну на рівні АЛТ та АСТ у досліджуваних групах

Показник	r (коефіцієнт)	p-value	Підсумок
АЛТ до	-0,196	0,134	кореляція слабка, незначуща
АЛТ після	-0,804	<0,000001	сильна обернена кореляція
АСТ до	-0,231	0,075	слабка, гранично значуща
АСТ після	-0,883	<0,000001	дуже сильна обернена кореляція

На діаграмах показано (рисунок 6.2.5), що в пацієнтів групи 1, які додатково отримували МТ медіанні значення АЛТ та АСТ після лікування були достовірно нижчими порівняно з контрольною групою, що свідчить про меншу вираженість цитолітичного синдрому. АЛТ та АСТ – це індикаторні ферменти, що відображають ступінь ушкодження гепатоцитів. При ТБ легень, особливо на фоні антимікобактеріальної терапії, гепатоцити часто зазнають токсичного ураження внаслідок впливу ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду, що індукують окислювальний стрес.

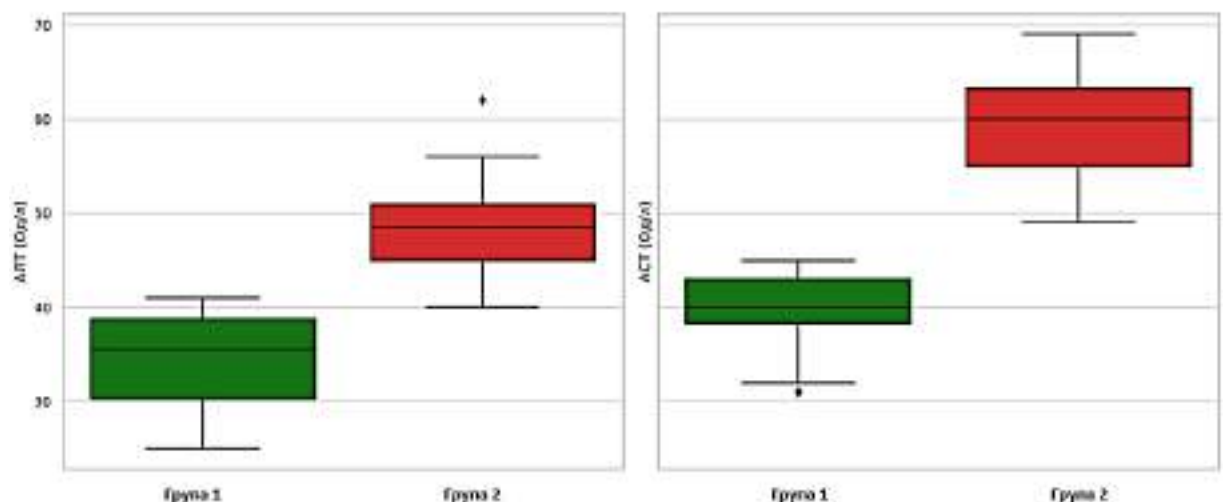


Рисунок 6.2.5. Рівні АЛТ та АСТ у групах порівняння в кінці в інтенсивної фази лікування хворих на туберкульоз легень

Значення медіани АЛТ у групі 1 нижче, ніж у групі 2. Діапазон значень у групі 1 вузький, що вказує на меншу варіабельність відповідей та стабільніший гепатопротекторний ефект. У групі 2 спостерігаються вищі верхні квантили та більше екстремальних значень (аутлайерів), що вказує на вищу частоту цитолітичних реакцій, різниця між групами порівняння є достовірною ($p < 0,000001$).

Медіана АСТ у групі 1 також нижча, ніж у групі 2. Діапазон значень у групі 1 зміщений униз, вказуючи на загальну тенденцію до зменшення цитолітичної активності печінки. У групі 2 фіксується ширший діапазон значень АСТ, що вказує на менш передбачуваний гепатологічний профіль лікування без МТ. Результати статистичного аналізу демонструють дуже сильну зворотну кореляцію між призначенням МТ та рівнем АСТ після лікування ($r = -0,88$; $p < 0,000001$).

Отже, отримані нами результати дослідження свідчать про позитивний вплив МТ на збереження функціональної цілісності гепатоцитів у відповідь на антимікобактеріальну терапію.

МТ демонструє потужні імуномодулюючі та протизапальні властивості, що мають важливе патогенетичне значення при бактеріальних інфекціях (рисунок 6.2.6).

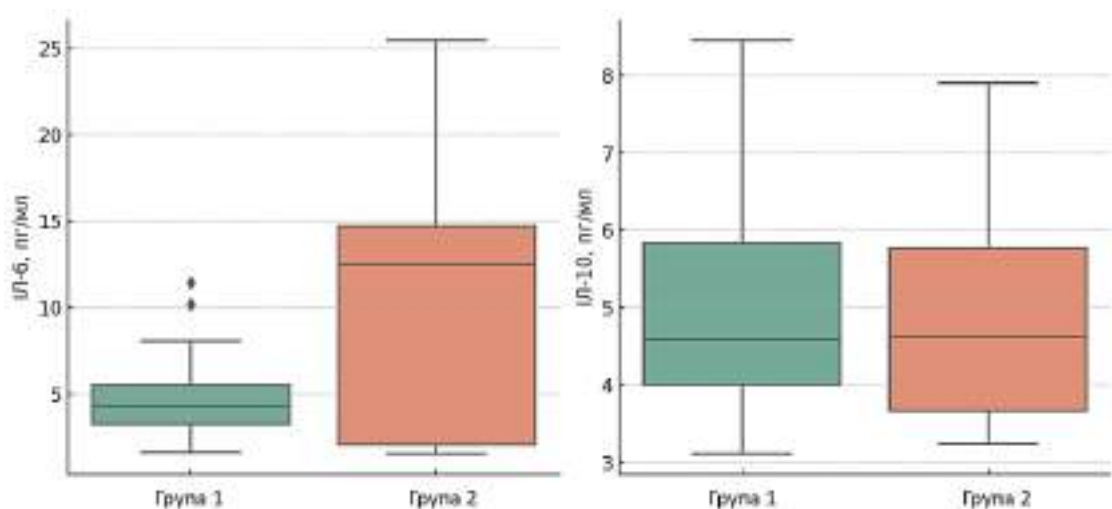


Рисунок 6.2.6. Рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 у групах порівняння в кінці інтенсивної фази лікування

Застосування МТ в якості допоміжної терапії при інфекційних захворюваннях, зокрема ТБ легень, може бути обґрунтованим з позицій патогенетичного впливу на перебіг запального процесу. Результати аналізу діаграми показали, що у пацієнтів, які отримували МТ, рівень ІЛ-6 в кінці інтенсивної фази лікування був статистично нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи ($r = -0,52$; $p < 0,01$), що вказує на помірний зворотний кореляційний зв'язок між застосуванням МТ та рівнем ІЛ-6. Спостерігається тенденція до вищих рівнів ІЛ-10 у пацієнтів, які отримували МТ, кореляційний зв'язок статистично значущий ($r = +0,44$, $p < 0,01$). Це може вказувати на прямий ефект МТ та активацію протизапального шляху, з потенційною модуляцією ІЛ-10 через вплив на Т-регуляторні клітини, що сприяє балансу імунної відповіді.

Рівень ІЛ-6 у пацієнтів групи 2 після інтенсивної фази лікування були вірогідно вищими, ніж у пацієнтів, які отримували мелатонін (група 1), $p = 0,0046$ (значущо вище). Це свідчить про менш ефективне пригнічення прозапальної відповіді без застосування мелатоніну. Широке варіювання та високі значення верхніх квантилів (рисунок 6.2.6) підтверджують активність запального процесу. Рівень протизапального ІЛ-10 був незначно вищим без статистичної значущості, $p = 0,119$. Це може вказувати на певну компенсаторну активацію протизапального шляху, але без ад'ювантного ефекту мелатоніну така відповідь не була достатньою для регуляції ІЛ-6.

Для визначення зв'язку та підтвердження впливу мелатоніну на рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих на ТБ легень ми провели кореляційний аналіз впливу змінних величин (рисунок 6.2.7).

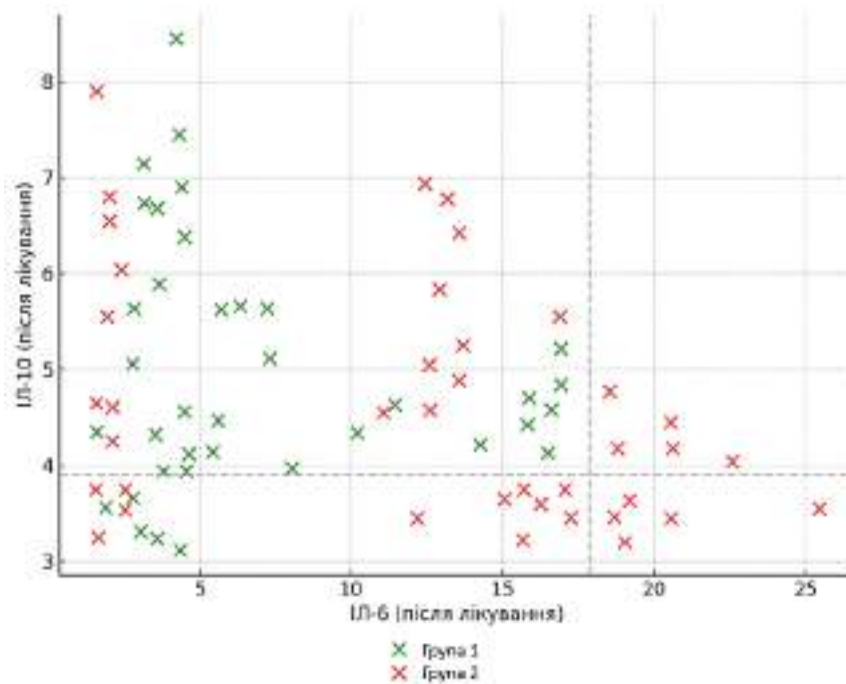


Рисунок 6.2.7. Аналіз кореляції змінних величин між мелатоніном та рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 у кінці інтенсивної фази лікування

Аналіз рівня кореляції змінних величин в групах порівняння демонструє середній базовий рівень ІЛ-6 до лікування для всіх пацієнтів – 17,86 (вертикальна пунктирна лінія) та середній базовий рівень ІЛ-10 – 3,9 (горизонтальна пунктирна лінія). Ці лінії дозволяють візуально оцінити, знизились чи зросли рівні цитокінів відносно вихідних значень у кожного пацієнта.

Точки розсіювання групи 1 здебільшого розташовані лівіше лінії ІЛ-6 та вище лінії ІЛ-10, що вказує на зниження прозапального ІЛ-6 і підвищення протизапального ІЛ-10. У групі 2 більше точок залишаються праворуч або нижче відповідних меж, що свідчить про менш виражену імуномодулюючу відповідь.

На нашу думку, знаючи імуномодулюючу та протизапальну дію МТ, даний результат може відобразити його здатність зменшувати системне запалення в умовах туберкульозної інфекції. Чим нижчий рівень ІЛ-6, тим вищий рівень ІЛ-10 – це ознака зсуву до протизапального цитокінового профілю під впливом мелатоніну. Це важливо при туберкульозі, де гіперзапальна відповідь призводить до ушкодження тканин легень.

Удосконалена патогенетична терапія з призначенням МТ балансує імунну відповідь, що сприяє швидкій регресії інфільтративних змін та загоєнню порожнин розпаду.

На основі патогенезу та отриманих результатів дослідження нами розроблено гіпотезу механізму дії мелатоніну в умовах специфічного туберкульозного процесу (рисунок 6.2.8).

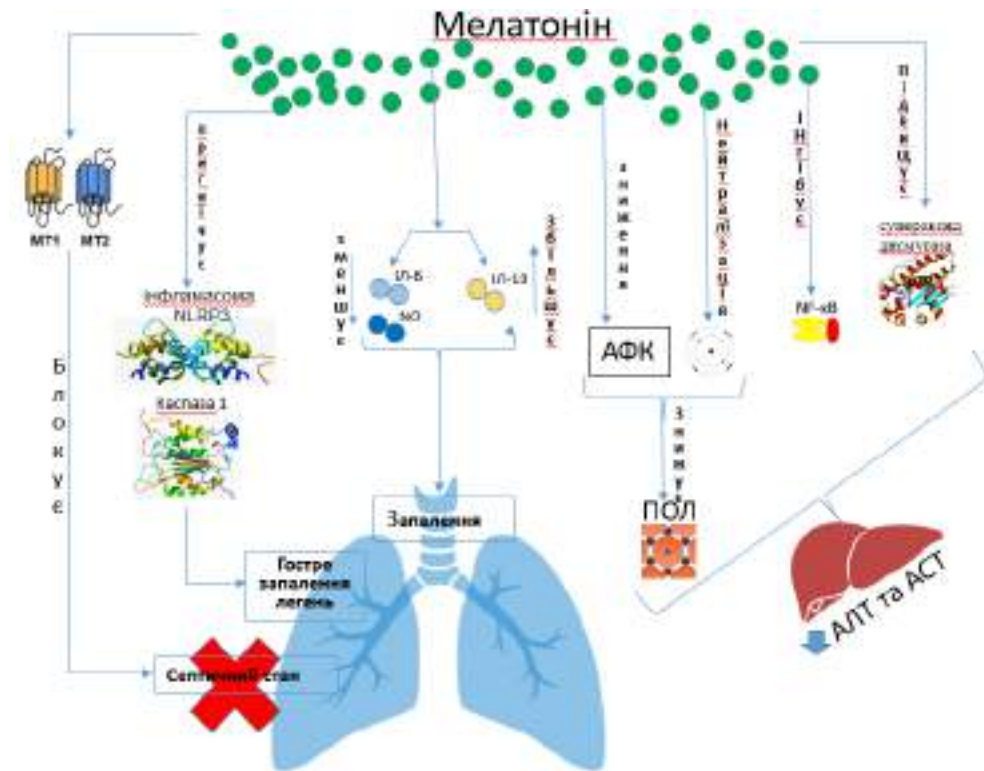


Рисунок 6.2.8. Гіпотеза механізму дії мелатоніну в умовах специфічного туберкульозного запалення

МТ, взаємодіючи з рецепторами МТ1 та МТ2, сприяє їхній поляризації, що призводить до гальмування розвитку системної запальної відповіді, характерної для септичного стану. *Mycobacterium tuberculosis* активують інфламасоми NLRP3 та каспазу-1, що запускає каскад продукції прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-1 β – ключових медіаторів запалення. Мелатонін, у свою чергу, пригнічує активацію NLRP3-інфламасоми та каспази-1, зменшуючи вираженість гострого ураження легень. Результати наших досліджень свідчать про те, що МТ знижує концентрацію прозапальних цитокінів (зокрема ІЛ-6), водночас підвищуючи рівень протизапального

інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), що сприяє регуляції та стримуванню надмірної запальної відповіді.

МТ сприяє зниженню продукції активних форм кисню (АФК) та нейтралізація вільних радикалів, що знижує пероксидне пошкодження мембран гепатоцитів; підвищенню активності ендогенних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази); інгібуванню запальних каскадів, зокрема NF-κB-залежної транскрипції прозапальних цитокінів, що знижує запальну інфільтрацію печінки. МТ стабілізує мембрани гепатоцитів, що обмежує вивільнення внутрішньоклітинних ферментів, таких як АЛТ та АСТ, у кровотік.

Одним із основних показників ефективності лікування при порівнянні схем лікування у групі 1 та групі 2 є рентгенологічна характеристика в динаміці лікування.

Додаткове включення МТ до антимікобактеріальної терапії супроводжувалося вищою частотою загальної позитивної динаміки (87,2% проти 64%), що свідчить про кращу рентгенологічну відповідь. Регресія інфільтративних змін також частіше спостерігалася в групі 1 (81,1% проти 63%). Частота закриття порожнин розпаду була трохи вищою в основній групі 1 (42% проти 39,5%), що може свідчити про імуномодулюючий ефект МТ на репаративні процеси (рис 6.2.9).

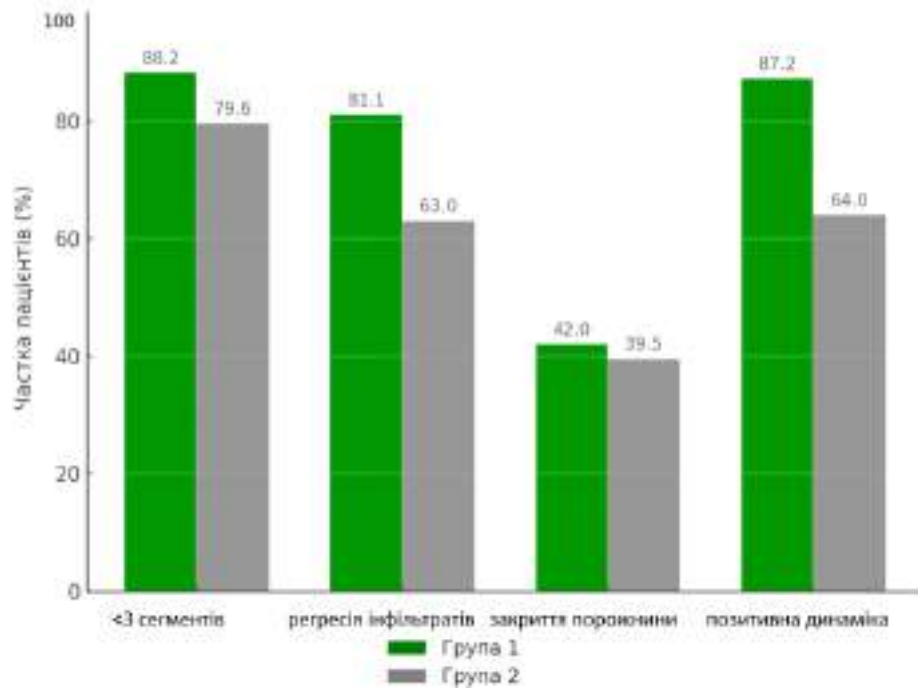


Рисунок 6.2.9. Рентгенологічна динаміка у групах порівняння в кінці інтенсивної фази лікування

Призначення МТ у схемі удосконалення патогенетичного лікування хворих на ТБ асоціюється з покращенням рентгенологічної динаміка ТБ легень, зокрема (Коефіцієнт Φ (ϕ)):

- суттєвим зростанням частоти загальної позитивної рентгенологічної динаміки ($\phi=+0,51$),
- вираженою регресією інфільтративних змін у легенях ($\phi=+0,38$).

Даний ефект позитивної рентгенологічної динаміки (рисунок 6.2.9) зумовлено антиоксидантними, імуномодулюючими властивостями МТ, що сприяють зменшенню легеневого ураження та активізації репаративних процесів у тканинах легень.

Удосконалена патогенетична терапія з додатковим призначенням МТ в інтенсивній фазі лікування сприяє активації клітинної ланки імунітету, а також зменшує пошкодження тканин, що виникає внаслідок специфічного інфекційного процесу. Таким чином, МТ підвищує та опосередковує резистентність хворого до наявної мікобактеріальної інфекції, зменшуючи шкоду, спричинену реакцією на збудник.

Для узагальнення розділу «Персоніфікації лікування хворих на ТБ легень, з урахуванням концентрації вітаміну Д та рівня мелатоніну», віддаленої оцінки ефективності удосконаленої патогенетичної терапії хворих на ТБ легень, було проведено аналіз ефективності лікування на завершення основного курсу лікування. Оцінювали клінічно-рентгенологічні та лабораторні дані у досліджуваних групах.

Для удосконалення патогенетичного лікування хворих на ТБ легень було сформовано дві групи та групу контролю. Групі 1 в інтенсивній фазі лікування до основного антимікобактеріального лікування (2HREZ/4HR) додатково призначали вітамін Д, групі 2 – в інтенсивній фазі лікування до основного антимікобактеріального лікування (2HREZ/4HR) додатково призначали МТ, контрольна група – отримували тільки протитуберкульозні препарати (2HREZ/4HR) (рис 6.2.10).

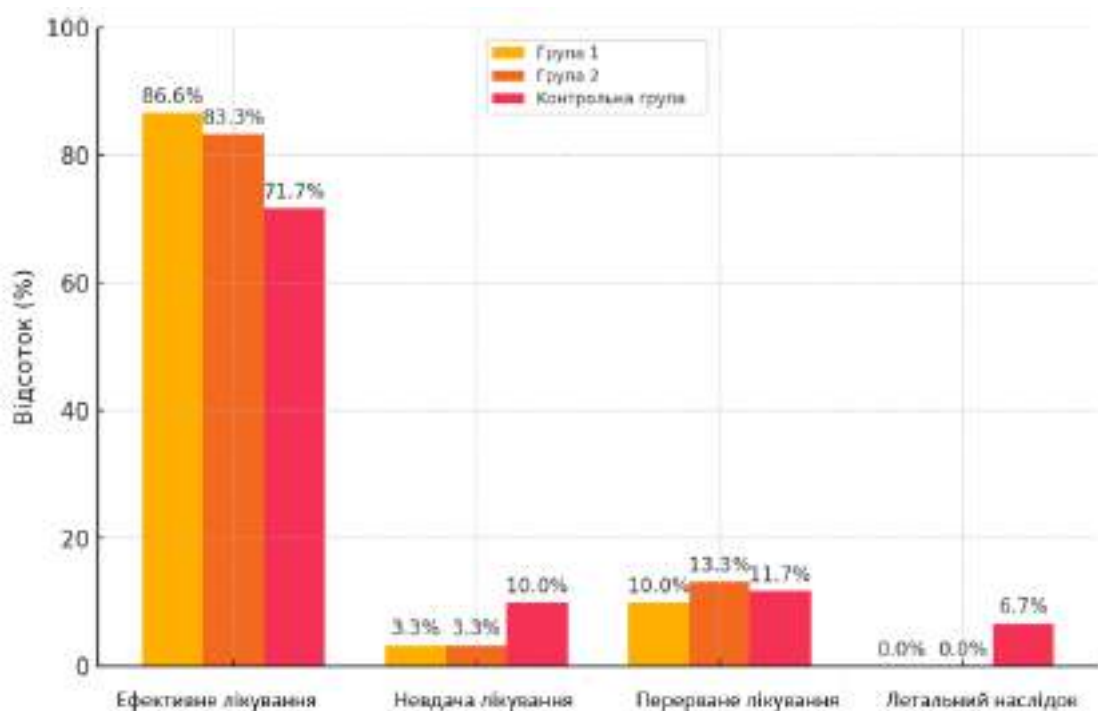


Рисунок 6.2.10. Аналіз ефективності лікування у групах порівняння

Ефективне лікування на завершення основного курсу було досягнуто у: 86,6% пацієнтів групи 1, 83,3% пацієнтів групи 2, лише у 71,7% пацієнтів контрольної групи. Доведено клінічно значуще покращення результатів

лікування при використанні вітаміну Д та мелатоніну як додаткових патогенетичних засобів у інтенсивній фазі лікування.

Невдача лікування (відсутність позитивної динаміки або прогресування захворювання) спостерігалася: у 3,3% в групах 1 та 2, проти 10% у контрольній групі.

Перерване лікування: зафіксовано у 10% пацієнтів з групи 1, 13,3% з групи 2, і в 11,7% у контрольній групі. Летальні випадки були зареєстровані лише в контрольній групі (6,7%). Обидва показники достовірно не відрізнялися в досліджуваних групах і не можуть бути пов'язані із запропонованим нами удосконаленням патогенетичного лікування. Відносна частота перерваного лікування та летальні наслідки не мають статистичної значимості, що відображає соціальні та поведінкові фактори даної когорти хворих.

Нами доведено, що додавання до стандартної антимікобактеріальної терапії вітаміну Д та/або мелатоніну асоціюється з: вищим рівнем ефективності лікування, відсутністю летальних випадків, меншою частотою невдач лікування, порівняно з групою, яка отримувала лише стандартне лікування. Незважаючи на те, що статистично значущої різниці між групою 1, 2 та контролем не виявлено, $p < 0,05$, спостерігається чітка клінічна тенденція до покращення результатів при застосуванні удосконаленої патогенетичної терапії в інтенсивній фазі лікування хворих на ТБ легень.

Розділ висвітлено:

1. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз легеневої хвороби ВІЛ-інфекція. 2024;3(58):60-5. [10.30978/TB2024-3-60](https://doi.org/10.30978/TB2024-3-60) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**).

2. Todoriko LD, **Toderika YaI**. The role of melatonin, IL-6, and IL-10 in the immunopathogenesis and clinical course of tuberculosis. Infusion & Chemotherapy.

2025;3:24-8. 10.32902/2663-0338-8-2025-3-24-28 (**Фахове видання України, категорія Б**).

3. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Персоніфікація лікування хворих на туберкульоз легень з огляду на рівень мелатоніну. Інфузія & Хіміотерапія. 2025;4:5-9. 10.32902/2663-0338-8-2025-4-5-9 (**Фахове видання України, категорія Б**).

4. **Тодеріка ЯІ**. Ефективність вітаміну Д при туберкульозі. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2020; Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2020, с.207.

5. Todoriko LD, **Toderika YaI**, Yeremenchuk IV. Assessment of the effect of vitamin D levels in patients with pulmonary tuberculosis on the clinical course of the disease. European Respiratory Journal. 2024; 64(suppl 68): PA2361 (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**).

6. **Toderika Y**, Yeremenchuk I. Impact of vitamin D status on the clinical course of pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 5-6 листопада 2025 року. 2025, с. 36.

7. **Тодеріка ЯІ**. XIII-й науковому симпозіумі з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 9-10 жовтня 2025 року) (усна доповідь).

8. Тодоріко ЛД., Єременчук ІВ, **Тодеріка ЯІ**. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу на тлі дефіциту вітаміну Д. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 9.

9. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу. Реєстр раціоналізаторських пропозицій, 2025. №11.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами узагальнено дані WHO/ECDC, які демонструють, що у Європейському регіоні ВООЗ у 2022 році зареєстровано понад 170 тис. нових випадків ТБ, а в ЄС/ЄЕЗ у 2023 році повідомлено 38 993 випадки (8,6 на 100 тис.), причому доковідна тенденція зниження фактично зупинилася. На підставі наведених оцінок ми показали, що Україна стабільно залишається країною з високим тягарем ТБ, а розрив між оціненою ВООЗ захворюваністю та офіційною реєстрацією вказує на суттєве недовиявлення. Для мета-аналізу нами проведено систематичний пошук у Web of Science, PubMed (MEDLINE), Embase, Scopus, Google та Cochrane Library із ключовими словами “вітамін Д”, “мелатонін”, “туберкульоз”, “поширеність”, “сезонність”, “стать”, “регіони Європи”, “Україна”. Ми охопили відкриті джерела за 2010-2025 роки з фокусом на зміни, асоційовані з пандемією COVID-19 та соціальними чинниками.

Нами узагальнено українські популяційні дані, які свідчать про зростання середнього рівня вітаміну Д в Україні (від 13,8 нг/мл у 2012 році до 32,6 нг/мл у 2022 році) та зменшення частки дефіциту (з 81,8% до 19,9%). Продемонстрували рівномірну позитивну динаміку 2012-2022 років, яку інтерпретували як результат поступового впровадження рекомендацій щодо скринінгу, підвищення доступності лабораторної діагностики та ширшого використання профілактичних стратегій. Також нами відзначено стабільне зростання після 2017 року та перехід з 2020 року до категорії “нормальні” значення (>30 нг/мл), що нами пов’язано з клінічними та суспільними факторами пандемічного періоду.

Нами проаналізовано дані для європейських популяцій 2020-2025 років, де описано поступове підвищення середніх рівнів вітаміну Д та зниження частки вираженого гіповітамінозу. Ми показали, що попри позитивну динаміку, темп змін невисокий, а категорія «недостатність» залишається наймасовішою,

що нами інтерпретується як індикатор потреби у цільових програмах для вразливих груп. Окремо нами підкреслено дефіцит деталізованих європейських даних за віком/статтю при порогах <20 нг/мл та <30 нг/мл.

Нами показано, що українські джерела містять суттєво більше структурованих даних: у загальній популяції (20-99 років) медіана 25(OH)D становила 30,9 нг/мл; дефіцит <20 нг/мл – 19,9%; недостатність 20-30 нг/мл – 27,4%; глибокий дефіцит <10 нг/мл – 3,3%. Ми систематизували вікові медіани та продемонстрували статеві відмінності, де загалом жінки мали нижчі рівні, з винятками у старших вікових групах.

Ми продемонстрували, що сезонність формує фізіологічний профіль забезпеченості вітаміном Д і обґрунтовує потребу корекції у холодний період. Додатково нами виконано оцінку сезонного внеску за ANOVA-підходом, де частка сезонного впливу (η^2) становила приблизно 0,86, що нами інтерпретовано як дуже сильний факторний ефект сезонності на варіативність рівня вітаміну Д.

Систематизовано дані, що мелатонін має імуномодулюючі й антиоксидантні властивості та потенційно впливає на інфекційну резистентність, у тому числі при *Mycobacterium tuberculosis*. Ми узагальнили сезонні профілі МТ у Європі та Україні і продемонстрували, що в Україні сезонний градієнт секреції МТ зберігається, але його амплітуда слабша, а рівні нижчі. На нашу думку, це пов'язано з популяційними та соціальними чинниками (хронічний стрес, порушення сну, світлове забруднення, психоемоційні навантаження). Також нами показано вікове зниження МТ у європейських дослідженнях та продемонстровано більш виражений віковий спад в українських даних, що в огляді пояснюється впливом додаткових популяційних факторів і коморбідності.

Нами узагальнено, що після 2022 року в Україні на тлі війни виникли умови для нестабільної епідеміологічної динаміки через міграцію, руйнування лабораторної/диспансерної мережі та ризик переривання лікування. Ми продемонстрували, що проблема МЛС ТБ залишається критичною, а

епідемічний процес формується під впливом накладання кількох епідемій (ТБ, ВІЛ, МЛС ТБ, алкоголь, ін'єкційні наркотики) та соціальної вразливості.

Нами систематизовано, що в ЄС найбільша частка випадків ТБ припадає на працездатні вікові групи, а у віці ≥ 65 років показники нижчі, але мають тенденцію до зростання. Ми також відзначили тривожну тенденцію до зростання дитячого ТБ у Європейському регіоні. Для України нами узагальнено концентрацію випадків ТБ у віці 25-54 років та відносно вищу частку підлітків і молодих дорослих, що в огляді пов'язується з ВІЛ-інфекцією, тютюнопалінням і наслідками війни. Окремо нами продемонстровано, що серед українських біженців у Європі саме чоловіки формують ключову групу ризику розвитку ТБ, а в мультинаціональних аналізах описано помітну частку лікарсько-стійкого ТБ українського походження.

Нами порівняно структуру вразливих груп: у ЄС вагома частка припадає на мігрантів із країн високого тягаря ТБ, тоді як в Україні значно вища питома вага бездомних, ув'язнених, споживачів ін'єкційних наркотиків та осіб з ВІЛ-інфекцією. Ми показали, що цей розподіл відображає накладання епідемій і вплив війни на доступ до діагностики та лікування ТБ.

Узагальнено систематичні огляди, які демонструють стійку сезонну модель ТБ з піком навесні-влітку та мінімумом восени-взимку. Виділено механізми сезонності: лаг між зимовою передачею і клінічною маніфестацією, сезонні коливання вітаміну Д і мелатоніну та поведінкові фактори. Для України ми відзначили обмеженість сучасних публікацій та можливість «розмиття» сезонних піків через війну і нерівномірний доступ до діагностики ТБ.

Показано, що роль вітаміну Д у профілактиці та лікуванні ТБ залишаються суперечливими, однак у багатьох роботах описано асоціацію дефіциту з підвищеним ризиком ТБ та нижчими рівнями 25(OH)D у хворих. Водночас нами систематизовано потогенетичний блок: метаболізм вітаміну Д (CYP27A1/CYP2R1/CYP27B1), роль VDR і DBP/поліморфізмів, регуляція гормонами, а також вплив антигенів МБТ на експресію VDR/CYP27B1. Ми продемонстрували, що через ці механізми активний метаболіт може

модулювати фагоцитоз, баланс Th1 та Th2, продукцію цитокінів, індукцію антимікробних пептидів (LL-37) та аутофагії, що обґрунтовує розгляд вітаміну Д як потенційного компонента патогенетичної корекції при ТБ, включно з резистентними формами.

У фрагменті дослідження зіставлено світові дані ВООЗ за 2023 рік (випадки 134/100 тис.; збільшення числа випадків 10,8 млн порівняно з 10,4 млн у 2021 році), приріст частково відображає відновлення діагностики ТБ. Логічно підкреслено, що в Європі приріст концентрується у країнах з високим тягарем на ТБ, включно з Україною. Визначено динаміку абсолютних показників поширеності ТБ: повільне зростання до 2023 року з подальшим незначним зниженням у 2024 році (нові випадки 14 298 → 16 047 → 14 393; інтенсивний показник 34,3 → 39,1 → 35,1 на 100 тис.). Приріст ТБ до 2023 року пов'язаний з відновленням діагностики після COVID-19-обмежень та впливом війни, міграції, соціально-економічних змін; спад 2024 року – зі стабілізацією контролю й алгоритмів діагностики ТБ та потенційним зменшенням експозиції ризику.

Аналогічну хвилеподібну динаміку ТБ описано для Чернівецької області: зростання до 2023 року та зниження у 2024 році (165 → 252 → 211 випадків; 18,4 → 28,4 → 23,8 на 100 тис.), при стабільно нижчих рівнях порівняно з Україною. Окремо зазначено, що в 2020-2023 роках тренд типово відповідає «пандемічному періоду» з накопиченням недовиявлених випадків і їх переходом у реєстрацію після скасування карантину, а також, що розрив між Чернівецьким регіоном і країною зменшувався до 2023 року, але у 2024 році знову зріс.

Війна – це чинник, що посилює міграцію, погіршує доступ до допомоги, підсилює соціальні ризики (стрес, недоїдання, перенаселеність, хронізація захворювань) та підвищує ризик інфікування та прогресування ТБ. Зниження показників поширеності в 2024 році інтерпретується як можливий маркер стабілізації контролю та відновлення діагностики, з активізацією скринінгу серед ВПО та військовослужбовців.

Проведений кореляційний аналіз між роками та рівнем захворюваності; у Чернівецькій області тренд зростання був вираженим (крім 2024 року), а в Україні кореляція слабша через вплив загальнонаціональних факторів. Високе значення $r = 0,756$ підтверджує стійкий рік-від-року тренду зростання захворюваності на ТБ до 2024 року.

Проведений гендерний аналіз захворюваності на ТБ, який показав стабільне переважання чоловіків у всіх вікових групах 2020-2024 рр., узгоджене зі світовими тенденціями (чоловіки хворіють частіше). Поясненням цього є певні біологічні, соціальні та поведінкові детермінанти (куріння, алкоголь, професійні ризики, пізніше звернення). Спостерігається зростання співвідношення чоловіки:жінки й посилення тягара ТБ серед чоловіків працездатного віку, з можливими гендерними відмінностями доступу до медичної допомоги та раннього виявлення.

Провели детальний аналіз тягара захворюваності відповідно віку та статі. Для чоловіків у 2020 році характерне різке зниження у 18-24 та 25-34; найбільший тягар у 35-44; у 45-54 з подальшим зростанням; у 55-64 – повільне зростання; у віці ≥ 65 спостерігалось стійке збільшення захворюваності на ТБ у зв'язку зі зниження імунної відповіді, коморбідної патології, пізніє звернення та можливе покращення скринінгу й старіння населення. Для жінок тренд аналогічний, але з нижчими рівнями: спостерігається найбільше зниження захворюваності на ТБ у 18-24 та 25-34; у старших вікових групах – більш плавні зміни та зростання у віці ≥ 65 , з акцентуванням уваги на нижчі поведінкові ризики та зменшення гендерних відмінностей у старших групах через коморбідність.

Доведено, що головним «рушієм» поширеності ТБ є чоловіки 25-54 років ($\approx 70-75\%$ випадків серед чоловіків) та жінки 25-54 років (понад 60% серед жінок). Молодь 18-24 характеризується найвиразнішим спадом, а групи 55+ демонструють повільне зростання й описані як менш значущі для передачі, але важливі через тяжкі, запущені форми та вплив на летальність і тривалість лікування.

Описано групову біноміальну логістичну регресію з вагами чисельності населення та віковими групами, з поданням OR за роками. У 2020 році визначено класичну вікову криву з піком у 35-44 (OR 4,5) і високими значеннями у 45-54; у 2021 році посилення контрастів; у 2022-2023 роках – подальше зростання OR у працездатних групах з абсолютним піком у 2023 році (35-44: OR 6,0-6,4); у 2024 році зниження абсолютних ризиків із збереженням форми відносних OR. Підсумовано сталість нелінійної залежності та відповідність класичній епідеміологічній моделі ТБ.

Встановлено, що у 2020-2022 роках міське населення Чернівецької області мало суттєво нижчі рівні захворюваності на ТБ, а у 2023-2024 році відбулося зближення до загальноукраїнських показників, що інтерпретується як зростання навантаження та зміна структури населення та активізація виявлення. Для сільського населення – нижчі абсолютні рівні захворюваності на ТБ в області, але більша амплітуда та зближення у 2022-2024 рр.; по Україні спостерігається зростання до піку захворюваності на ТБ 2023 році із помірним зниженням 2024 році; у Чернівецькій області – різке зростання у 2022 році з подальшим зниженням, але вищими рівнями, ніж довоєнні.

Описано стабільність показників смертності в Україні 2020-2021 роках та тенденцію до зниження у 2022-2024 роках. Для Чернівецької області: нижчі значення смертності від ТБ у 2020-2021 роках, зростання у 2022-2023 роках і різке зниження у 2024 році до 1,4 на 100 тис. населення.

Оцінено модель соціальних факторів ризику з розподілом часток: соціальні (20,1%), професійно-побутові (14,8%), психосоціальні (19,6%), поведінкові (17,3%), вікові (9,9%) та о домінування соціально зумовлених чинників (81,7%).

Окремо виділено медичні фактори (мультиморбідність): найчастіше ЦД (23,3%), гепатобіліарна патологія (19,5%), ХОЗЛ (17,1%), патологія нервової системи (16,2%), виразкова хвороба (12,4%), ССЗ (11,5%), із висновком про необхідність міждисциплінарного підходу.

Зроблено чітке порівняння: в Чернівецькій області ефективне лікування 85,8% проти 76,7% по Україні; вищий відсоток «завершеного лікування» (64,0% проти 49,1%); нижча частка «вилікуваних» (21,8% проти 27,6%), нижча смертність (7,8% проти 9,6%), нижче переведення до категорії 4 (7,5% проти 16,2%), нижче невдале лікування (5,2% проти 7,2%) та відсутність клініко-лабораторних невдач у регіоні (0,0% проти 0,4%). Наведено інтерпретацію причин невдач лікування через мультиморбідність, соціально-поведінкові фактори, пізнє виявлення, тяжчі форми ТБ, доведено, що невдача зумовлена переважно сукупністю цих чинників, а не лише схемами терапії.

Узагальнюючи розділ, ретроспективний аналіз захворюваності на ТБ в Україні та Чернівецькій області за 202-2024 роки продемонстрував хвилеподібну динаміку зі зростанням до 2023 року та спадом у 2024 році. Регіональні показники в Чернівецькій області є нижчими за загальнонаціональні, однак у 2022-2024 роках спостерігається зближення тенденцій у міському та сільському населеннях. Описано статево-вікову структуру з домінуванням чоловіків і концентрацією ризику та тягаря у працездатних вікових групах 35-54 років; логістична регресія підтверджує сталий нелінійний зв'язок «вік → ризик ТБ» із піком OR до 6 у 2023 році та збереженням форми у 2024 році. Паралельно продемонстровано роль війни, міграції та соціальних ризиків у посиленні епідемічного процесу, а також підкреслено домінування соціальних детермінант (81,7%) і високу мультиморбідність серед хворих (насамперед ЦД, гепатобіліарна патологія, ХОЗЛ). Завершує фрагмент порівняння результатів лікування нових епізодів у 2023 році, де Чернівецька область має вищу ефективність лікування і нижчі показники невдач та переведення до категорії 4, а причини небажаних результатів інтерпретуються через поєднання медичних і соціально-поведінкових факторів та пізнє виявлення.

На основі епідеміологічних даних щодо рівнів вітаміну D та мелатоніну, поширеності ТБ в Україні та Європі, вікових характеристик і сезонності – виконати кореляційний аналіз для визначення наявності та сили статистичного

взаємозв'язку, з акцентом на оцінку впливу сезонності Д і мелатоніну на захворюваність на ТБ.

Наведено опис трьох сезонних кривих як узгодженої моделі:

- Вітамін Д - чіткий літній пік і зимовий мінімум, пояснюється інсоляцією.
- Мелатонін (МТ) - «дзеркальна» крива з зимовим максимумом і літнім мінімумом, пов'язана з тривалістю темряви.
- ТБ: весняно-літнє підвищення з лагом 2-3 місяці після зимового мінімуму вітаміну Д, інтерпретоване як патогенетично обґрунтований сезонний тренд між зимовим зниженням імунної резистентності та клінічною маніфестацією в теплу пору.

Додатково визначено помірну негативну асоціацію між МТ та сезонною часткою ТБ (високий зимовий МТ – мінімальна захворюваність; літнє зниження МТ – пік реєстрації). Підсумком є заявлена інтегральна «хронобіологічна та епідеміологічна модель», яка поєднує фотоперіод, гормональну регуляцію і сезонний тягар ТБ.

Обчислена кількісна оцінка через кореляційну матрицю, яка підкреслює три зв'язки: вітамін Д ↔ сезонна частка ТБ: сильна позитивна кореляція $r = +0,97$; $R^2 = 0,94$; $p = 0,0014$. Встановлено позитивний зв'язок із сезонним трендом: вища реєстрація ТБ навесні-влітку збігається з природним підйомом рівнів Д. Мелатонін ↔ сезонна частка ТБ: виражена негативна кореляція $r = -0,95$; $R^2 = 0,91$; $p = 0,0033$. Низькі літні значення МТ статистично узгоджені з піком сезонної захворюваності на ТБ. Вітамін Д ↔ мелатонін: найінтенсивніша негативна асоціація $r = -0,97$; $R^2 = 0,94$; $p = 0,0018$.

Обчислили окремі кореляційні моделі для вітаміну Д та МТ в Європі та Україні.

Європа:

- Вітамін Д → ТБ: дуже сильна лінійна позитивна асоціація $r = 0,97$; $R^2 = 0,94$; $p = 0,0014$; slope = 0,41; 95% CI β : 0,26-0,55.

ТБ реєструється навесні-влітку після зимового дефіциту Д, а позитивний знак відображає сезонний тренд.

- МТ → ТБ: сильний негативний зв'язок
 $r = -0,97$; $R^2 = 0,93$; $p = 0,0018$; slope = $-0,15$; 95% CI: $-0,21 - -0,10$.
 Логіка інтерпретації: взимку МТ вищий – частка ТБ мінімальна; влітку МТ знижується – частка ТБ максимальна. Зимовий підйом МТ накладається на знижений Д, але клінічна маніфестація ТБ відбувається пізніше (тобто підтримується ідея лагу).

Україна:

- Вітамін Д → ТБ: форма зв'язку «така сама» (дуже сильний позитивний лінійний)
 $r = 0,97$; $R^2 = 0,94$; $p = 0,0014$, але інтерцепт вищий: intercept = $16,15$; 95% CI: $12,83-19,47$. Більша сезонна частка випадків ТБ за умов абсолютно нижчих рівнів вітаміну Д.

- МТ → ТБ: також дуже виражений негативний зв'язок
 $r = -0,95$; $R^2 = 0,9$; $p = 0,0033$; slope = $-0,18$; 95% CI β : $-0,27 - -0,10$.
 Показаний «крутіший схил» як можливий індикатор більш “критичної” ролі порушень мелатонінового ритму (стрес, війна, світловий шум) на фоні високого тягаря ТБ.

Отже, узагальнюючи розділ, нами описано кореляційний аналіз сезонних змін рівнів вітаміну Д і мелатоніну та сезонної частки зареєстрованих випадків ТБ з метою оцінити силу статистичного взаємозв'язку й роль сезонності цих біомаркерів у коливаннях захворюваності. Показано узгоджену сезонну динаміку трьох кривих: літній пік вітаміну Д, зимовий пік мелатоніну та весняно-літнє підвищення ТБ із лагом 2-3 місяці після зимового мінімуму Д. Кореляційна матриця фіксує дуже сильний позитивний зв'язок між Д і сезонною часткою ТБ ($r = +0,97$), виражений негативний зв'язок між мелатоніном і ТБ ($r = -0,95$) та сильний негативний зв'язок між Д і мелатоніном ($r = -0,97$), із високою поясненою варіабельністю (R^2 0,91-0,94) та значущістю ($p < 0,01$). Окремі моделі для Європи та України демонструють однакову форму

залежностей (Д → ТБ позитивно; МТ → ТБ негативно), але для України зазначено вищий інтерцепт у моделі Д → ТБ та більш негативний схил у моделі МТ → ТБ, що інтерпретується як вища сезонна частка випадків ТБ за нижчих рівнів Д і потенційно більш виразний внесок порушень мелатонінового ритму в умовах високого тягаря ТБ.

Наступний фрагмент присвячений визначенню рівня вітаміну Д при туберкульозі легень із збереженою чутливістю та при МЛС-ТБ, а також оцінка його впливу на клінічний перебіг. Дизайн дослідження відповідав рандомізованому клінічному дослідженню «випадок-контроль» із трьома групами: ВДТБ чутливий (45), МЛС-ТБ (41) і контроль ПЗО (10). Визначено віковий діапазон (23-65) і статеву структуру (переважання чоловіків). Провели порівняльний аналіз між клінічними групами і контролем.

Показано, що і ЛШО, і ІК у групах 1 і 2 достовірно підвищені відносно контролю (кратність підвищення і $p < 0,001$). На підставі цього зроблено висновок про виражені ознаки ендогенної інтоксикації в обох клінічних групах та про прогностично несприятливий характер змін, які трактуються як виснаження клітинної ланки імунної системи й потреба корекції.

Провели дисперсійний аналіз впливу ендогенної інтоксикації на показники периферичної крові (із зазначенням критичного значення 3,9 для 95% довіри). Заявлено, що фактор інтоксикації «у 97% випадків» має значний вплив на показники крові в обох групах, а показники дисперсії трактуються як більш точні за кореляційні співвідношення та як потенційний критерій оцінки ефективності лікування.

Для визначення важкості інтоксикації систематизували скарги, поширеність процесу, вираженість синдромів і показники ЗАК та створили відповідну шкалу. Далі наведено розподіл тяжкості ІС:

- у групі 1 інтоксикаційний синдром наявний у всіх: легкий, помірний, виражений із зазначенням часток, а також описано поширеність деструкції/дисемінації та межі локалізації процесу;

- у групі 2 підкреслено більшу площу ураження і більшу частку помірного/вираженого ІС, а також детальну характеристику масивних деструктивних змін і локалізації.

Наведено середній вік двох клінічних груп і контрольної, статевий розподіл, частоту дефіциту маси, куріння, алкоголю, супутньої патології, підвищеного АТ та глікемії натще. Підкреслили, що групи не відрізнялися за віком, статтю, курінням і алкоголем, але суттєво відрізнялися від ПЗО за ІМТ, супутніми захворюваннями, підвищеним АТ і рівнем цукру крові (з OR, 95% CI). Цей фрагмент підсилює зв'язок ТБ із метаболічними/коморбідними характеристиками у вибірці.

Детально описано лабораторний протокол: забір крові, умови підготовки плазми, метод ІФА, обладнання, виробники, чутливість набору та класифікація рівнів вітаміну Д (дефіцит <20 нг/мл; недостатність 20-29; оптимум >30; норма 30-100).

Подано міжгрупові відмінності середньої концентрації 25(OH)D: у групах 1 і 2 значно нижче, ніж у контролі ($p=0,001$). Далі наведено частку дефіциту <20 нг/мл у групах 1 і 2 проти контролю з OR і CI, а також частку недостатності <30 нг/мл у клінічних групах і контролі. Нами встановлено, що дефіцит та недостатність вітаміну Д суттєво частіші при ТБ незалежно від чутливості чи МЛС ТБ.

Провели бінарну логістичну регресію: зв'язок специфічного туберкульозного процесу з дефіцитом вітаміну Д (<20 нг/мл). Продемонстрований розподіл дефіциту, недостатності та нормального рівня вітаміну Д залежно від тяжкості інтоксикаційного синдрому (важкий, помірний, легкий) у кожній групі, що підсилює градієнт «більша тяжкість інтоксикації → вища частота дефіциту». Додатково наведено значну негативну кореляцію між 25(OH)D і тяжкістю інтоксикації ($r=-0,589$; $p=0,01$) та підтверджено зв'язок у множинному лінійному регресійному аналізі.

Наведено патофізіологічне пояснення (протизапальна дія вітаміну Д та можливий зв'язок із цитокінами) і водночас фіксує дискусійність причинно-

наслідкового напрямку: дефіцит може впливати на патогенез або бути наслідком хронічного запалення. Встановлено, що стать, куріння, алкоголь не були предикторами гіповітамінозу Д у багатофакторній моделі, але виявлено зв'язок вітаміну Д з індексом маси тіла, а також асоціації дефіциту вітаміну Д з артеріальним тиском і рівнем глюкози.

У хворих на ТБ рівень вітаміну Д нижчий, а частота дефіциту значно вища; рівень вітаміну Д змінюється залежно від тяжкості інтоксикації; при вираженому ІС дефіцит вітаміну Д виявляється у переважній більшості. Акцентовано «сильну сторону» (урахування численних факторів) та сформульовано рекомендацію щодо перорального прийому вітаміну Д для компенсації дефіциту.

Фрагмент дослідження спрямований на оцінку рівня вітаміну Д у пацієнтів із ВДТБ легень і МЛС ТБ у порівнянні з практично здоровими особами та аналіз його зв'язку з клінічним перебігом. В обох клінічних групах за інтегральними індексами (ЛПО, індекс Кребса) встановлено достовірні ознаки ендогенної інтоксикації; дисперсійний аналіз трактує інтоксикацію як фактор, що суттєво впливає на показники периферичної крові. Розроблена шкала тяжкості інтоксикації показала переважання помірних і виражених форм, більш важкий стан у групі МЛС ТБ, а також високу частоту поведінкових і метаболічних факторів та коморбідності, з відмінностями від контролю за ІМТ, супутніми захворюваннями, артеріальним тиском і глікемією. Лабораторне визначення рівня вітаміну Д за стандартизованими критеріями засвідчило значно нижчі середні рівні вітаміну Д у хворих на ТБ та високу поширеність дефіциту, недостатності порівняно з контролем. За даними логістичної регресії дефіцит вітаміну Д асоційований із наявністю туберкульозного процесу та зростає зі збільшенням тяжкості інтоксикаційного синдрому; встановлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну Д і тяжкістю інтоксикації. Нами інтерпретовано можливий механізм низького рівня вітаміну Д та відзначено зв'язки з ІМТ, артеріальним тиском і рівнем глюкози, а також сформульована

доцільність компенсації дефіциту вітаміну Д у пацієнтів із туберкульозом легень.

Наступний фрагмент дослідження чітко визначає мету: оцінити роль мелатоніну в патогенезі специфічного туберкульозного запалення з урахуванням фармакорезистентності шляхом визначення концентрації мелатоніну та окремих цитокінів у плазмі крові. У рандомізованому клінічному дослідженні «випадок-контроль» сформовано три групи: 30 пацієнтів із ВДТБ зі збереженою чутливістю (група 1), 30 пацієнтів із МЛС ТБ (група 2) і 10 ПЗО (контроль). Наведені базові характеристики (переважання чоловіків, середній вік) та критерії включення (активний процес, рентгенологічне підтвердження, позитивні мікробіологічні та молекулярно-генетичні тести, ВІЛ-негативні). Загальний стан та інтоксикаційний синдром оцінюються у балах за власною шкалою, яка інтегрує симптоми, втрату маси, рентгенологічну характеристику та показники крові. Показано міжгрупову різницю: у групі 1 частіше середньої важкості стан та помірний інтоксикаційний синдром, у групі 2 переважає важкий стан та виражена інтоксикація. Це формує клінічний контекст, що МЛС ТБ асоційований із тяжчим перебігом.

Наведено деталізований етап визначення МТ: часовий інтервал забору (08:00-09:00), підготовка плазми, умови зберігання, захист від світла, лабораторна база, аналізатор, набір ELISA та референтні значення. Окремо описано статистичні методи: t-критерій, Манна-Уїтні, подання середнього \pm SD та медіани, кореляція Спірмена, значущість $p < 0,05$.

Показано, що рівні МТ у групах 1 і 2 значно нижчі порівняно з контролем. Показано відмінності (у контролі МТ вищий у 1,39 раза проти групи 1 та у 1,57 раза проти групи 2). Зазначено, що ШОЕ, С-реактивний білок та лейкоцити у групах 1 і 2 значно вищі за контроль і статистично значущі ($p = 0,001$), що підтримує наявність активного запалення на тлі зниженого МТ.

Встановлено, що до лікування при чутливому та резистентному ТБ легень спостерігається підвищення прозапального ІЛ-6 на фоні зміни продукції протизапального ІЛ-10, що інтерпретується як маркер активності процесу. ІЛ-6

значно вищий за контроль: у групі 1 – у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза; також група 2 має вищий рівень ІЛ-6 відносно групи 1 ($p < 0,01$). ІЛ-10 у плазмі крові у хворих на ТБ також достовірно підвищується: у групі 1 – у 2,2 раза, у групі 2 – у 1,7 раза відносно контролю; при цьому ІЛ-10 у групі 1 вищий за групу 2 у 1,2 раза. ІЛ-6 відіграє роль раннього маркера запалення та стимулятор білків гострої фази; ІЛ-10 – як інгібітор активованих макрофагів/дендритних клітин і маркер пригнічення клітинного імунітету та початку хронізації.

Проведений кореляційний аналіз між рівнями цитокінів та мелатоніном. Доведено, що між ІЛ-6 і МТ – майже відсутній зв'язок (0,14); між ІЛ-10 і МТ – позитивний тісний зв'язок (0,73). Це підсумовує, що взаємозв'язок МТ з дослідженими показниками імунної відповіді є селективним та більше узгоджується з протизапальним, регуляторним компонентом (ІЛ-10), ніж із прозапальною реакцією (ІЛ-6). МТ відіграє роль потенційного імуномодуючого та антиоксидантного засобу, який може розглядатися як додаткова патогенетична терапія при ТБ легень та резистентних формах. Визначення МТ у плазмі не є стандартним лабораторним тестом, але його застосування може бути корисним для оцінки перебігу специфічного процесу і подальшого лікування.

Отже, узагальнюючи розділ дослідження нами встановлено, що мелатонін у двох клінічних групах був значно нижчим, ніж у контролі, тоді як ШОЕ, С-реактивний білок і лейкоцити – вищими, що характеризує активне запалення. Дослідження цитокінів показало значне підвищення ІЛ-6 у хворих на ТБ, більш виражене при МЛС ТБ, а також підвищення ІЛ-10 у двох групах із вищими значеннями при ВДТБ зі збереженою чутливістю. Кореляційний аналіз продемонстрував майже відсутній зв'язок між ІЛ-6 і мелатоніном та тісний позитивний зв'язок між ІЛ-10 і мелатоніном, що підкреслює асоціацію мелатоніну з регуляторним/протизапальним компонентом імунної відповіді. У підсумку мелатонін розглядається як потенційний додатковий патогенетичний засіб при туберкульозі легень, включно з резистентними формами, з огляду на його імуномодуючі та антиоксидантні ефекти.

Середній час конверсії мокротиння у групі 1 склав $3,47 \pm 0,59$ тижні.

Середній час конверсії мокротиння у групі 2 склав $5,83 \pm 1,11$ тижні.

Доведена статистична різниця конверсії мокротиння між досліджуваними групами – $p < 0,001$.

Бактеріоскопічним методом показано, що у групі 1 переважна більшість пацієнтів досягали конверсії мокротиння раніше – на 3-5 тижні лікування, тоді як у групі 2 спостерігалася пізніше припинення бактеріовиділення, з пікрозподілом на 6-8 тижні. У трьох пацієнтів групи 2 (10%) продовжилося бактеріовиділення після 60 доз лікування. Отримані дані вказують на позитивний вплив вітаміну Д у складі патогенетичної терапії на прискорення елімінації МБТ.

Для порівняння двох обстежуваних груп (група 1 та група 2) було використано непараметричний тест Манна-Уїтні, оскільки дані мають несиметричний розподіл.

Туберкульоз залишається стійкою глобальною проблемою охорони здоров'я у 2025 році з двома ключовими тягарями: висока загальна захворюваність, смертність від ТБ та приріст МЛС ТБ. У поданому фрагменті нами сформовано цілісне обґрунтування актуальності дослідження туберкульозу як глобальної проблеми охорони здоров'я у 2025 році з особливим акцентом на зростання частоти множинної лікарської стійкості. Ми показали, що масштаб захворюваності та смертності від ТБ у світі, а також значний внесок МЛС ТБ у летальні наслідки, формують потребу не лише в удосконаленні етіотропних схем, але й у розвитку патогенетичних підходів, здатних впливати на імунні механізми контролю специфічного запалення та елімінації *M. tuberculosis*.

Проведений нами аналіз дозволив узагальнити, що у хворих на туберкульоз легень дефіцит або недостатність вітаміну Д трапляються часто й можуть бути пов'язані з ослабленням протимікобактеріального захисту, тяжчим перебігом та менш сприятливою динамікою лікування. Ми систематизували дані, які пояснюють потенційні механізми цього зв'язку: активний метаболіт

вітаміну Д (кальцитріол) у експериментальних моделях індукує антимікобактеріальну активність, посилює реакції хазяїна на інфекцію за рахунок формування реактивних азот- та кисневмісних сполук, впливає на ферментні системи ремоделювання тканин, зокрема матриксні металопротеїнази, що залучені до деструктивних змін у легенях, а також стимулює продукцію антимікробних пептидів (кателіцидину), які пов'язані з аутофагічними механізмами та пригніченням росту мікобактерій. Таким чином, нами продемонстровано, що вітамін Д може розглядатися не лише як маркер дефіцитного стану, а як потенційний патогенетичний чинник, здатний модифікувати перебіг специфічного запалення.

Окремо нами узагальнено дані щодо мелатоніну як ендогенного гормону з вираженими регуляторними властивостями в контексті інфекційних захворювань. Ми підкреслили, що терапевтичний потенціал мелатоніну описують через його здатність зменшувати інфекційно-індуковане ушкодження тканин, регулювати оксидативний стрес і посилювати імунну функцію. За даними сучасних публікацій, мелатонін демонструє протизапальні ефекти через вплив на диференціацію та функціональну активність імунних клітин, у тому числі CD4+, а також модулює процеси апоптозу, що в сукупності може мати протиінфекційне значення. Нами показано, що на тлі зростання кількості робіт, присвячених мелатоніну при інфекціях, його роль у туберкульозі стає логічним напрямком подальшої наукової перевірки, особливо у випадках тяжкого перебігу та лікарської стійкості.

Водночас ми відзначили, що клінічні дані щодо впливу додаткового введення вітаміну Д при туберкульозі залишаються неоднорідними та суперечливими. Нами встановлено, що складність узагальнення ефективності суплементації у літературі зумовлена різними дизайнами досліджень, неоднаковими кінцевими точками, варіабельністю доз, а також недостатнім контролем динаміки рівнів вітаміну Д у процесі лікування. Саме ця доказова неоднозначність, попри наявність патогенетично переконливих механізмів, стала для нас підставою обґрунтувати необхідність власного контрольованого

підходу з урахуванням вихідної забезпеченості пацієнтів вітаміном Д та рівнем мелатоніну.

Узагальнюючи, нами сформовано концептуальну основу для персоніфікації патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень: поєднання високого глобального тягаря ТБ, частого дефіциту вітаміну Д, потенційної недостатності мелатоніну та їхнього імуномодулюючого впливу створює обґрунтований науковий контекст для дослідження, спрямованого на оптимізацію лікування з урахуванням цих біологічних маркерів.

Нами проведено рандомізоване клінічне дослідження «випадок-контроль» у 2021-2024 роках, у межах якого ми оцінили ефективність включення вітаміну Д до стандартної антимікобактеріальної терапії в інтенсивній фазі лікування туберкульозу легень. Загалом у межах роботи обстежено 174 пацієнта, а для етапу оцінки ефективності призначення вітаміну Д нами рандомізовано 60 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ. Пацієнтів розподілено на дві репрезентативні групи по 30 осіб: основну (стандартна протитуберкульозна терапія та вітамін Д) та контрольну (лише стандартна схема 2HREZ/4HR). Умовою включення була наявність дефіциту або недостатності вітаміну Д та бактеріовиділення, що дозволило зосередити аналіз на популяції з потенційно найбільшою клінічною доцільністю патогенетичної корекції.

Ми продемонстрували, що досліджувані групи були порівнюваними за ключовими клінічними характеристиками (вік, стать, тютюнопаління), а переважна більшість пацієнтів у обох групах мали ознаки соціально-біологічної вразливості, зокрема дефіцит маси тіла та високий рівень поведінкових ризиків. Рентгенологічно у значної частини хворих переважав поширений специфічний процес із деструктивними змінами та/або кавернами, що підтверджувало активність перебігу та клінічну значущість оцінки швидкості бактеріологічної відповіді. Мікроскопія мазка вказувала на наявність низького або помірного бактеріального навантаження у більшості пацієнтів, але із суттєвою часткою

високого навантаження, що підкреслювало епідеміологічну важливість скорочення періоду заразності.

Нами доведено, що запропонована патогенетична схема призначення вітаміну Д (2000 МО двічі на добу протягом 8 тижнів з подальшим прийомом 2000 МО один раз на добу ще 8 тижнів) забезпечує достовірне підвищення його концентрації в плазмі крові після завершення інтенсивної фази лікування. Статистична значущість зростання рівня вітаміну Д ($p < 0,001$) підтвердила ефективність терапії, а також свідчила про реальне досягнення метаболічної відповіді в пацієнтів на фоні удосконаленої схеми. Додатково, нами продемонстровано, що після лікування змінюється характер кореляційних взаємозв'язків у вибірці (формується статистично значущий зворотний зв'язок між рівнем вітаміну Д та розсіюванням по вибірці), що узгоджується з уніфікацією біохімічного профілю на фоні корекції дефіциту вітаміну Д.

Оцінили безпековий аспект призначення вітаміну Д шляхом лабораторного моніторингу кальцію. Нами встановлено високу позитивну кореляцію між рівнем вітаміну Д та кальцієм крові ($r = 0,89$; $p < 0,0001$), що є очікуваним фізіологічним ефектом, при цьому значення кальцію залишалися у межах або незначно перевищували референтні значення. Це дозволило нам інтерпретувати обрану схему як таку, що реалізується під контролем і є керованою з точки зору ризику гіперкальціємії.

Ключовим результатом нашого дослідження стало підтвердження клінічно значущого впливу вітаміну Д на швидкість припинення бактеріовиділення. Для оцінки цього ефекту нами проводився щотижневий моніторинг мікроскопії мазка протягом перших 2 місяців лікування. Ми отримали статистично значущу різницю між групами за критерієм Манна-Уїтні ($U = 103,5$; $p = 0,000000165$), що дозволило стверджувати: додаткове призначення вітаміну Д суттєво зменшує час припинення бактеріовиділення. Нами продемонстровано, що в основній групі бактеріовиділення припинялося в середньому на 3,47 тижня раніше, ніж у контролі, що має безпосереднє клінічне та епідеміологічне значення (скорочення періоду заразності, потенційне

зменшення потреби у тривалій госпіталізації). Кореляційний аналіз (Спірмен) підтвердив статистично значущий негативний зв'язок між фактом призначення вітаміну Д та тривалістю бактеріовиділення ($\rho = -0,683$; $p = 1,9 \times 10^{-9}$), що узгоджується з прискоренням елімінації МБТ на фоні патогенетичної підтримки.

Ми також провели порівняльну оцінку конверсії культури мокротиння на рідкому середовищі (ВАСТЕС MGIT 960) на 93-й день лікування як основного індикатора ефективності. Нами встановлено, що до 93-го дня всі пацієнти основної групи (100%) мали негативну культуру мокротиння, тоді як у контрольній групі у 10% пацієнтів культура залишалася позитивною. Хоча статистично переконливого підтвердження цього зв'язку не отримано, нами зафіксована клінічно важлива тенденція, яка узгоджується з результатами бактеріоскопічного моніторингу та підтримує висновок про більш швидке мікробіологічне очищення на фоні корекції дефіциту вітаміну Д.

Оцінюючи морфологічну відповідь за рентгенологічною динамікою, ми не виявили статистично значущої різниці між групами: позитивна динаміка становила 80% в основній групі та 70% у контрольній. Розраховане відношення шансів (OR=1,71; 95% CI: 0,52–5,62; $p = 0,55$) свідчило про відсутність переконливого ефекту вітаміну Д на рентгенологічне покращення в межах наявних даних, однак нами відзначено напрямок тенденції до кращих результатів у групі з додатковим призначенням вітаміну Д.

Важливим клінічним підсумком стало те, що ми продемонстрували покращення загального стану та зменшення вираженості інтоксикаційного синдрому в кінці інтенсивної фази лікування в пацієнтів, які отримували вітамін Д. Нами використано власну шкалу оцінки (1-3, 4-6, 7-10 балів), яка інтегрувала клінічні та лабораторні прояви. Порівняльний аналіз показав статистично значущу різницю між групами за тестом Манна-Уїтні ($p = 0,023$), а також істотні відмінності у розподілі за клінічними категоріями за χ^2 -аналізом ($p = 0,023$). Отриманий кореляційний зв'язок за Спірменом між призначенням

вітаміну Д та тяжкістю стану ($p=0,297$; $p=0,021$) інтерпретовано як асоціацію з кращим клінічним профілем у пацієнтів основної групи.

Показано, що включення вітаміну Д супроводжується змінами імунозапального профілю, зокрема тенденцією до зниження прозапального ІЛ-6 та статистично достовірним підвищенням протизапального ІЛ-10 ($p=0,012$). У сукупності це узгоджується з імуномодулюючим ефектом вітаміну Д та його здатністю підтримувати більш контрольовану протизапальну регуляцію в умовах специфічного туберкульозного запалення. Таким чином, нами продемонстровано, що додавання вітаміну Д до інтенсивної фази лікування асоціюється не лише з більш швидкою бактеріологічною відповіддю, але й з клінічним покращенням стану та ознаками нормалізації регуляторного компоненту імунної відповіді.

Отже, за результатами власного аналізу ми підтвердили ефективність додаткового призначення вітаміну Д у хворих на туберкульоз легень із дефіцитом чи недостатністю цього нутрієнта. Ми продемонстрували достовірне підвищення рівня вітаміну Д під впливом інтервенції, безпекового профілю за умови контролю кальцію, статистично значуще прискорення припинення бактерiovиділення за бактеріоскопією, тенденцію до кращої конверсії культури мокротиння, а також покращення загального стану та протизапальної регуляції (ІЛ-10). Сукупність цих результатів дозволяє нам обґрунтовувати патогенетичну доцільність включення вітаміну Д у схеми інтенсивної фази лікування туберкульозу легень у вибраної категорії пацієнтів.

Нами проведено другий клінічний етап рандомізованого дослідження «випадок-контроль», метою якого було оцінити ефективність включення мелатоніну (МТ) до складу патогенетичної терапії хворих на туберкульоз легень в інтенсивній фазі лікування. Теоретичним підґрунтям для цього етапу став проведений нами поглиблений аналіз літератури щодо ролі мелатоніну при інфекційних захворюваннях, де доведено його імуномодулюючі, протизапальні, антиоксидантні та цитопротекторні властивості. Узагальнення сучасних експериментальних і клінічних даних дозволило нам сформулювати концепцію

використання МТ як ад'ювантного засобу для корекції цитокінового дисбалансу, зменшення системного запалення та обмеження медикаментозної гепатотоксичності при лікуванні ТБ легень.

Для реалізації поставленої мети нами рандомізовано 60 пацієнтів із чутливим туберкульозом легень, яких розподілено на дві порівнювані групи по 30 осіб. Групи були репрезентативними за віком і статтю (середній вік $42,5 \pm 10,1$ та $43,6 \pm 9,8$ років відповідно; чоловіки – 69%), що дозволило мінімізувати вплив демографічних чинників на результати. Пацієнти основної групи поряд із стандартною антимикобактеріальною терапією отримували мелатонін у вечірній час (за 30 хвилин до сну) курсами протягом 2 місяців інтенсивної фази лікування. Контрольна група отримувала лише стандартну схему 2HREZ/4HR.

Ми продемонстрували, що призначення мелатоніну супроводжується достовірним підвищенням його концентрації в плазмі крові: середній рівень до лікування становив $32,71 \pm 1,28$ пг/мл, після курсу – $41,96 \pm 3,95$ пг/мл, із середнім приростом 9,25 пг/мл ($p < 0,001$). Це підтвердило досягнення біохімічної відповіді на інтервенцію та дозволило нам перейти до оцінки клініко-лабораторних змін.

У динаміці лікування обидві групи продемонстрували зменшення проявів системного запалення, що відображало ефективність базової протитуберкульозної терапії. Водночас нами встановлено, що у пацієнтів, які додатково отримували МТ, зниження запальних маркерів було більш вираженим. У групі 1 спостерігалось достовірне зменшення лейкоцитозу ($\Delta -6,8$), паличкоядерного зсуву ($\Delta -8,4$) та ШОЕ ($\Delta -13,4$), що свідчить про глибший протизапальний ефект. У контрольній групі позитивна динаміка також мала місце (Δ лейкоцитів $-2,17$; Δ паличкоядерних $-1,04$; Δ ШОЕ $-5,65$), однак ступінь змін був менш вираженим. Попри те, що міжгрупова різниця за t-тестом та U-критерієм Манна–Уїтні не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$), загальна тенденція до більш глибокого зниження запальних показників у групі з МТ підтверджує патогенетичну доцільність його застосування.

Особливу увагу нами приділено аналізу С-реактивного білка (СРБ) як маркера гострої фази запалення. Ми встановили, що у пацієнтів основної групи після завершення інтенсивної фази лікування медіана СРБ була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою ($t=-6,91$; $p<0,0001$; $U=5,0$; $p<0,0001$). Кореляційний аналіз продемонстрував сильний зворотний зв'язок між застосуванням МТ та рівнем СРБ після лікування ($\rho=-0,76$; $r_{pb}=-0,67$; $p<0,0001$). Ми показали, що навіть за однакових вихідних рівнів СРБ пацієнти, які отримували мелатонін, мали більш виражене його зниження. Таким чином, нами доведено, що МТ не лише зменшує абсолютні значення СРБ, а й обмежує міжіндивідуальну варіабельність відповіді, що вказує на стабілізуючий вплив на системну запальну реакцію.

Окремим важливим напрямом нашого аналізу стало дослідження гепатопротекторного потенціалу мелатоніну. Нами вивчено динаміку АЛТ та АСТ, отримані результати продемонстрували достовірне зниження активності трансфераз у пацієнтів групи 1 наприкінці інтенсивної фази лікування. Кореляційний аналіз виявив дуже сильний зворотний зв'язок між застосуванням МТ та рівнями АЛТ ($r=-0,80$; $p<0,000001$) і АСТ ($r=-0,88$; $p<0,000001$). Ми встановили, що в групі з МТ медіанні значення трансфераз були нижчими, а діапазон коливань – вузьким, що свідчить про меншу частоту та вираженість цитолітичного синдрому. Отже, нами продемонстровано потенційний гепатопротекторний ефект мелатоніну в умовах тривалої антимікобактеріальної терапії.

Ключовим підтвердженням імуномодулюючого впливу МТ стали результати аналізу цитокинового профілю. Ми встановили, що після завершення інтенсивної фази лікування рівень ІЛ-6 у пацієнтів, які отримували мелатонін, був статистично нижчим ($r=-0,52$; $p<0,01$; міжгрупова різниця $p=0,0046$), що свідчить про пригнічення прозапальної відповіді. Водночас у цій же групі відзначалася тенденція до підвищення ІЛ-10, із достовірним кореляційним зв'язком ($r=+0,44$; $p<0,01$), що вказує на активацію протизапального регуляторного шляху. Візуальний аналіз розсіювання продемонстрував, що у

більшості пацієнтів групи 1 спостерігалось зниження ІЛ-6 нижче базового середнього рівня (17,86 пг/мл) та підвищення ІЛ-10 вище середнього базового значення (3,9 пг/мл), тоді як у контрольній групі зберігалися більш високі рівні прозапального цитокіну. Це дозволило нам зробити висновок про більш збалансовану імунну відповідь за умов додавання МТ.

Таким чином, нами комплексно продемонстровано, що включення мелатоніну до інтенсивної фази лікування туберкульозу легень асоціюється з підвищенням його плазмової концентрації, більш вираженим зниженням системного запалення (лейкоцитоз, ШОЕ, СРБ), нормалізацією цитокінового балансу (ІЛ-6 - зниження, ІЛ-10 - підвищення) та достовірним зменшенням активності печінкових трансфераз. Сукупність отриманих результатів дозволяє нам обґрунтувати мелатонін як патогенетично доцільний ад'ювант у складі комплексної антимікобактеріальної терапії, спрямований на модуляцію запального процесу, оптимізацію імунної відповіді та зниження медикаментозної гепатотоксичності у хворих на туберкульоз легень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного ретроспективного аналізу та узагальнення результатів проведених клінічних, інструментальних, мікроскопічних, мікробіологічних, молекулярно-генетичних, лабораторно-біохімічних, імунологічних, імуно-ферментних і статистичних методів досліджень вирішено актуальне наукове завдання щодо удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень з урахуванням генотипу мікобактерій туберкульозу та рівня вітаміну Д і мелатоніну, що дозволило сформулювати наступні висновки:

1. Підтверджено наявність виражених сезонних закономірностей взаємозв'язку між рівнем вітаміну Д та мелатоніну і захворюваністю на туберкульоз легень: виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну та захворюваністю на туберкульоз ($r=-0,95$; $R^2=0,91$; $p=0,0033$) та встановлено наявність сильної позитивної кореляції між рівнем вітаміну Д та сезонною часткою випадків туберкульозу ($r=+0,97$; $R^2=0,94$; $p<0,0014$).
2. Установлено достовірно нижчі рівні вітаміну Д у пацієнтів із туберкульозом порівняно з контрольною групою, дефіцит виявлено у 69-71% випадків за наявності виражених проявів інтоксикаційного синдрому - у 89-94% пацієнтів. Логістичний регресійний аналіз підтвердив статистично значущий зв'язок між туберкульозом та дефіцитом вітаміну Д ($OR = 2,817$; 95% ДІ 1,287-4,894; $p<0,005$), встановлена негативна коерляція між рівнем 25(OH) D у плазмі крові та важкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із туберкульозом легень ($r= -0,589$, $p= 0,01$).
3. Установлено зниження концентрації мелатоніну у хворих на туберкульоз легень (у 1,39-1,57 раза; ($p< 0,001$)) порівняно з показниками контролю. Виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну

- та концентрацією протизапального цитокіну ІЛ-10 ($r=0,73$), та відсутність значущого кореляційного зв'язку між рівнем мелатоніну та ІЛ-6 ($r=0,14$).
4. Установлено, що застосування вітаміну Д у складі комплексної етіотропної хіміотерапії туберкульозу легень сприяє достовірному прискоренню припинення бактеріовиділення. Медіана часу припинення бактеріовиділення становила в середньому $3,47 \pm 0,59$ тижні ($p < 0,001$), виявлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між призначенням вітаміну Д та тривалістю бактеріовиділення ($\rho = -0,683$; $p < 0,001$).
 5. Показано, що призначення вітаміну Д супроводжується позитивними змінами цитокінового профілю: в основній групі рівень ІЛ-10 був достовірно вищим ($4,47$ проти $3,48$ пг/мл; $p=0,012$), а середній рівень ІЛ-6 був у 3 рази нижчим ($4,75$ проти $15,9$ пг/мл; $p=0,11$), що відображає тенденцію до нормалізації системних проявів специфічної запальної реакції гіперчутливості сповільненого типу.
 6. Встановлено, що комплексна терапія з включенням мелатоніну забезпечує імуномодулюючий ефект (\downarrow ІЛ-6: $r=-0,52$; $p < 0,01$; \uparrow ІЛ-10: $r=+0,44$; $p < 0,01$) із формуванням протизапального балансу та супроводжується доведеним клінічно значущим гепатопротекторним впливом, що проявляється зниженням рівнів АЛТ і АСТ ($p < 0,01$).
 7. Доведено позитивний клініко-патогенетичний ефект застосування мелатоніну в комплексному лікуванні туберкульозу легень; виявлено достовірно вищу частоту позитивної рентгенологічної динаміки ($87,2$ % проти 64 % у контрольній групі) та помірний позитивний кореляційний зв'язок між прийомом мелатоніну і регресією інфільтративних змін у легенях ($\phi = +0,38$) та загальним клінічним покращенням ($\phi = +0,51$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності раннього виявлення та моніторингу перебігу туберкульозу легень у клінічній практиці доцільно використовувати визначення рівнів вітаміну Д та мелатоніну як додаткових біомаркерів активності туберкульозного процесу та віддаленого прогнозу його перебігу.
2. На етапах діагностики та контролю ефективності лікування хворих на туберкульоз легень рекомендовано проводити оцінку інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації та цитокінового профілю (ІЛ-6, ІЛ-10). Використання цих показників дозволяє об'єктивізувати ступінь системної специфічної запальної відповіді реакції гіперчутливості сповільненого типу, оцінити тяжкість перебігу захворювання та оптимізувати патогенетичне лікування.
3. Хворим на туберкульоз легень, при наявності дефіциту або недостатності вітаміну Д, доцільно включати його фармакологічний аналог до складу патогенетичної терапії в дозі 2000 МО (0,05 мг) два рази на добу, впродовж інтенсивної фази хіміотерапії, що прискорює припинення бактеріовиділення та зменшує прояви інтоксикаційного та бронхолегеневого синдрому.
4. У комплексному лікуванні туберкульозу легень доцільно, в інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, застосовувати мелатонін у дозі 3 мг на добу на вечір як додатковий патогенетичний компонент, що сприяє покращенню показника ефективності лікування у цілому, позитивній рентгенологічній динаміці (зокрема, достовірна регресія інфільтративних змін та загоєння порожнин розпаду), зниженню проявів гепатотоксичності антимікобактеріальної терапії (нормалізація показників цитолітичного синдрому - АЛТ, АСТ) та оптимізації ключових показників специфічного запалення у т.ч. і досліджуваного цитокінового профілю (зниження рівня ІЛ-6, підвищення рівня ІЛ-10).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdalla AE, Lambert N, Duan X, Xie J. Interleukin-10 family and tuberculosis: an old story renewed. *Int J Biol Sci.* 2016;12(6):710-717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.13881>
2. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Höglær W, Frew E. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):825-833. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0486-x>
3. Akhtar S. Vitamin D status in South Asian populations-risks and opportunities. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(11):1925-1940. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.807419>
4. Ames BN, Grant WB, Willett WC. Does the high prevalence of vitamin D deficiency in African Americans contribute to health disparities? *Nutrients.* 2021;13(2):499. <https://doi.org/10.3390/nu13020499>
5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
6. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(10):550-561. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.146>
7. Arendt J, Deacon S, English J, Hampton S, Morgan L. Melatonin and adjustment to phase shift. *J Sleep Res.* 1995;4(S2):74-79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1995.tb00232.x>
8. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)

9. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(11):974-978. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203104>
10. Barry SM, et al. Outcomes from a national screening program for Ukrainian refugees at risk of drug-resistant tuberculosis in Wales. *Thorax*. 2024;79(1):86-89. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220161>
11. Bhattoa HP, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, Antal-Szalmas P. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):179-186. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1920-2>
12. Bignardi PR, Castello PA, Aquino BM, Delfino VDA. Is the vitamin D status of patients with COVID-19 associated with reduced mortality? A systematic review and meta-analysis. 2023;67(2):276-288. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000588>
13. Black LJ, Dunlop E, Lucas RM, Pearson G, Farrant B, Shepherd CCJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian Aboriginal and Torres Strait Islander adults. *Br J Nutr*. 2021;126(1):101-109. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003931>
14. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-858. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
15. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(2):96-110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>
16. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, et al. Skeletal and extraskeletal

- actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
17. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-479. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
18. Bouillon R. Vitamin D status in Africa is worse than in other continents. *Lancet Glob Health.* 2020;8(1):e20-e21. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30492-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30492-9)
19. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new tools for an old problem. *J Immunol Res.* 2020;2020:1–12. doi:10.1155/2020/8209046
20. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
21. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect.* 2022;11(1):e210282. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>
22. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020;106:14-29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
23. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain Behav Immun.* 2021;93:245-253. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.034>
24. Collin SM, Wurie F, Muzyamba MC, de Vries G, Lönnroth K, Migliori GB, et al. Effectiveness of interventions for reducing TB incidence in countries with low TB incidence: a systematic review of reviews. *Eur Respir Rev.* 2019;28(152):180107. <https://doi.org/10.1183/16000617.0107-2018>
25. Connell AB, Jenkins N, Black M, Pasco JA, Kotowicz MA, Schneider HG. Overreporting of vitamin D deficiency with the Roche Elecsys Vitamin D3 (25-OH) method. *Pathology.* 2011;43(4):368-371. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328346431c>

26. Costenbader KH. Vitamin D and fish oil supplements and risk of autoimmune disease. *BMJ*. 2022;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj.o243>
27. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(26):E5410–E5419. doi:10.1073/pnas.1702765114
28. Crowe FL, Jolly K, MacArthur C, Manaseki-Holland S, Gittoes N, Hewison M, Scragg R, Nirantharakumar K. Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005-2015. *BMJ Open*. 2019;9:e028355. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028355>
29. Cui A, et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: a pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*. 2023;10:1070808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1070808>
30. Daley P, Jagannathan V, John KR, Sarojini J, Latha A, Vieth R, Suzana S, Jeyaseelan L, Christopher DJ, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):528-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70053-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70053-8)
31. Damascena AD, Azevedo LMG, Oliveira TA, Santana JDM, Pereira M. Addendum to vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(4):557-562. doi:10.1080/10408398.2021.1951652
32. De Vries G, et al. TB among refugees from Ukraine in European countries. *IJTLD*. 2024;1(4):166-173. <https://doi.org/10.5588/ijtldopen.24.0062>
33. Den Boon S, Yedilbayev A. Screening for tuberculosis among migrants in Europe: harmonising approaches during a humanitarian crisis? *Eur Respir J*. 2024;62(4):2301537. <https://doi.org/10.1183/13993003.01537-2023>
34. Dohál M, Dvořáková V, Šperková M, Pinková M, Ghodousi A, Omrani M, Porvazník I, Rasmussen EM, Škereňová M, et al. Tuberculosis in Ukrainian war refugees and migrants in the Czech Republic and Slovakia: a molecular

- epidemiological study. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(1):35-44. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00166-5>
35. Doležalová K, Kika V, Wallenfels J. Increasing incidence of TB in a low burden TB country due to migration from Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2024;28(2):106-107. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0292>
36. Emerging Risk Factors Collaboration; EPIC-CVD; Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:837-846. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00263-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00263-1)
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: ECDC; 2023. <https://doi.org/10.2900/123456>
38. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025-2023 data. Stockholm: ECDC; 2025.
39. Fears R, Kaufmann S, Ter Meulen V, Zumla A. Drug-resistant tuberculosis in the European Union: opportunities and challenges for control. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010;90(3):182-187. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.03.008>
40. Feshchenko YuI, Melnyk VM, Turchenko LV. Pohliad na problemu borotby z tuberkulozom v Ukraini. *Ukr Pulmonol J*. 2016;3:5-10. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-3/5.pdf>
41. Feshchenko YuI, Todoriko LD, Kuzhko MM, Gumeniuk NI. Pathomorphosis of tuberculosis – the realities of the day and chemioresistance as a sign of its progression. *Ukr Pulmonol J*. 2018;(2):6-10. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10>
42. Feshchenko YuI. Suchasni tendentsii vvychennia problem tuberkulozu. *Ukr Pulmonol J*. 2019;(1):8-24. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-103-1-8-24>
43. Gao WW, Wang Y, Zhang XR, et al. Levels of 1,25(OH)2D3 for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH)2D3 with the clinical features

- of TB. *J Thorac Dis.* 2014;6:760-764. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.12>
44. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Motmaen M, Mehrzad F, Bahmani F, Aghadavod E, Mansournia MA, Reiter RJ, Karimi MA, et al. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. *Addict Biol.* 2019;24:754-764. <https://doi.org/10.1111/adb.12650>
45. Gibson-Moore H. Vitamin D: what's new a year on from the COVID-19 outbreak? *Nutr Bull.* 2021;46:195-205. <https://doi.org/10.1111/nbu.12499>
46. Glaser L, Harris R, Mohiyuddin T, Davidson JA, Cox S, Campbell CNJ. Analyzing the seasonality of tuberculosis case notifications in the UK, 2000-2018. *Epidemiol Infect.* 2024;152:e108. <https://doi.org/10.1017/S095026882400092X>
47. Global tuberculosis report 2021. <https://doi.org/10.0000/9789240037021>
48. Goyal V, Agrawal Y, Singh N, Singh SB, Singh A. Hypovitaminosis D and pulmonary tuberculosis: a study in a tertiary care institute of Mewar. <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2017/10/SJAMS-510E4171-4178.pdf>
49. Grant WB, Boucher BJ, Pludowski P, Wimalawansa SJ. The emerging evidence for non-skeletal health benefits of vitamin D supplementation in adults. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):323. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00646-x>
50. Grygorieva N, et al. Ukrainian consensus on diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients.* 2024;16(2):270. <https://doi.org/10.3390/nu16020270>
51. Grygorieva NV, et al. Deficiency and insufficiency of vitamin D in Ukraine – update 2022. *Fiziol Zh.* 2022;68(6):51-59. <https://doi.org/10.15407/fz68.06.051>
52. Günther G, et al. Availability of drugs and resistance testing for BPaLM regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2024;S1198-743X(24):00121-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.009>
53. Guthmann JP, et al. Active tuberculosis screening among the displaced population fleeing Ukraine, France, February to October 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(12):2300155. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2300155>

54. Häcker B, et al. TB screening of Ukrainian refugees in Germany. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(8):641-642. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0073>
55. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev.* 2021;79(2):200-208. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa081>
56. Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB, Olaru ID, Nathavitharana RR, Norredam M, Friedland JS. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):141-146. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.009>
57. Hauer B, et al. Tuberculosis in times of war and crisis: epidemiological trends and characteristics of patients born in Ukraine, Germany, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(24):2300284. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2300284>
58. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Gahche JJ, et al. Vitamin D status in the United States, 2011-2014. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:150-157. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz037>
59. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23-45. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
60. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
61. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>
62. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, Xu SF. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;11:91-102. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S79870>
63. Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. *Brief Funct Genomics.* 2013;12:489-498. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elt028>
64. Igbokwe V, Otto-Knapp R, Breuer C, Priwitzer M, Bauer T, Häcker B. Tuberkulose bei ukrainischen Geflüchteten in Deutschland – ein Vergleich von

- Screening- und Meldedaten. Gesundheitswesen. 2025;87(2):99-102.
<https://doi.org/10.1055/a-2312-6270>
65. Jiang Z, Pu R, Li N, Chen C, Li J, Dai W, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;1-10. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1990850>
66. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:276-292. <https://doi.org/10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.105>
67. Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, Saeed T, Wood K, Martineau AR. Vitamin D deficiency associates with susceptibility to tuberculosis in Pakistan, but polymorphisms in VDR, DBP and CYP2R1 do not. *BMC Pulm Med.* 2016;16:73. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0240-2>
68. Kherabi Y, Skouvig Pedersen O, Lange C, Bénézit F, Chesov D, Codecasa LR, Dudnyk A, Kiria N, Konstantynovska O, Marigot-Outtandy D, Panciu TC, Poignon C, Sasi S, Schaub D, Solodovnikova V, Vasiliauskaitė L, et al. Treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2025;56:101380. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101380>
69. Kim JH, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Song JH, Lee CT, Lee JH. Low serum 25-hydroxyvitamin D level: an independent risk factor for tuberculosis? *Clin Nutr.* 2014;33:1081-1086. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.014>
70. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):903–912. doi:10.1016/S1473-3099(19)30307-X
71. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Euro Surveill.* 2016;21(12). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164>

72. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Molecular mechanisms of melatonin-mediated cell protection and signaling in health and disease. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020129>
73. Kravchenko V, et al. Epidemiological parallels of tuberculosis and infections mainly transmitted by the sexual way during the period of martial state and emergency medical measures. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024;5(2):68-74. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2\(5\)-068](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2(5)-068)
74. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Shruthi BS, Sivakumar S, et al. Plasma levels of cytokines IL-6 and IL-10 in tuberculosis and diabetes comorbidity. *J Infect*. 2019;79(3):221–231. doi:10.1016/j.jinf.2019.07.006
75. Kunst H, Lange B, Hovardovska O, Bockey A, Zenner D, Andersen AB, Hargreaves S, Pareek M, Friedland JS, et al. Tuberculosis in adult migrants in Europe: a TBnet consensus statement. *Eur Respir J*. 2025;65(3):2401612. <https://doi.org/10.1183/13993003.01612-2024>
76. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202):953–966. doi:10.1016/S0140-6736(19)31882-3
77. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, Hewison M, Mathers JC, Kiely M, Welch AA, Ward KA, Magee P, Darling AL, Hill TR, Greig C, Smith CP, Murphy R, Leyland S, Bouillon R, Ray S, Kohlmeier M. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):106-110. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000089>
78. Leboueny M, Maloupazoa Siawaya AC, Bouanga LDJ, Mvoundza Ndjindji O, Mveang Nzoghe A, Djoba Siawaya JF. Changes of C-reactive protein and procalcitonin after four weeks of treatment in patients with pulmonary TB. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023;31:100348. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100348>
79. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Ghinda S. The role of cell-mediated immunity deficiency in the clinical evolution of patients with tuberculosis associated with

- HIV infection. *Tuberkul'oz Lehenevi Khvoroby VIL-Infektsiia*. 2023;(4):93. doi: 10.30978/TB2023-4-16
80. Lesnic E, Todoriko LD, Yeremenchuk IV, Shevchenko OS, Slyvka VI. The role of microbiological and radiological tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Tuberkul'oz Lehenevi Khvoroby VIL-Infektsiia*. 2024;(2). doi: <http://doi.org/10.30978/TB2024-2-37>
81. Li H, Ma J, Huang R, Wen Y, Liu G, Xuan M, Yang L, Yang J, Song L. Prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: an observational study in Shanghai. *Arch Public Health*. 2020;78:31. <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00414-1>
82. Li W, Xia W, Liang X, Qin Y, Wu Z, Li W, Zhang W, Wei M, Ge G, Mao L, Geng D. Melatonin alleviates rheumatoid arthritis by promoting Src/Fundc1-mediated mitophagy to regulate macrophage polarization. *Phytomedicine*. 2026:157808. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.157808>
83. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:P23-P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
84. Lips P, de Jongh RT, van Schoor NM. Vitamin D supplements for prevention of diseases. *Eur J Intern Med*. 2025;138:1–3.
85. Liu W, Hu J, Fang Y, Wang P, Lu Y, Shen N. Vitamin D status in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101017. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101017>
86. Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, et al. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):472-480. <https://doi.org/10.1093/bja/aes577>

87. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020;12:1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>
88. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou CP, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr*. 2018;57:2001-2036. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2>
89. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, Baiceanu D, Dragomir R, Semianiv I, Mihaltan F, Munteanu I, Mahler B, Todoriko L, Margineanu S, Akkerman O, Stienstra Y, Alffenaar JC. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(11):816-821. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0667>
90. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi:10.1136/bmj.i6583
91. Matteelli A, Mkrтчyan Z, Masini T, Hovhannesyanyan A, Kuchukhidze G, Ahmedov S, Kerndt P, Rossi L, Yedilbayev A, Falzon D, Dadu A. TB prevention activities in the WHO European Region. *IJTLD Open*. 2024;1(8):349-354. <https://doi.org/10.5588/ijtldopen.24.0350>
92. Mehta S, Mugusi FM, Bosch RJ, Aboud S, Urassa W, Villamor E, Fawzi WW. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003703. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003703>
93. Melnyk VM, Novozhilova IO, Matusievych VH. Otsinka rezultativ likuvannia khvorykh na tuberkuloz lehen. *Ukr Pulmonol J*. 2018;(4):35-41. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-102-4-35-41>
94. Mitchell F. Vitamin D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:570. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2)

95. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20:1807-1820. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>
96. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e134-e142. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30457-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30457-7)
97. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
98. Naufal F, Chaisson LH, Robsky KO, Delgado-Barroso P, Alvarez-Manzo HS, Miller CR, et al. Number needed to screen for TB in clinical, structural or occupational risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):500-508. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0749>
99. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513-1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
100. Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, Liu Z. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):330. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02730-z>
101. Niculescu DA, Capatina CAM, Dusceac R, Carageorgheopol A, Ghemigian A, Poiana C. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):113. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0407-3>
102. Niculescu DA, Capatina CAM, Dusceac R, Ghemigian A, Poiana C. Bone mineral density and vitamin D status in Romanian postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(2):192–198. doi:10.4183/aeb.2018.192
103. Niculescu DA, Deacu LG, Carageorgheopol A, Dusceac R, Procopiu C, Petris R, Poiana C. Seasonal periodicity of serum parathyroid hormone and its

- relation with vitamin D in Romania. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):66. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00744-1>
104. Niculescu DA, Deacu LG, Carageorghopol A, Popescu N, Ghemigian A, Procopiuc C, Rosca R, Poiana C. Combined effects of vitamin D status, renal function and age on serum parathyroid hormone levels. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:657991. doi:10.3389/fendo.2021.657991
105. Nordstrand K, Berild JD. Increase in tuberculosis notification rates among newly arriving male Ukrainian refugees to Norway, 2022 to 2024. *Euro Surveill.* 2025;30(34):2500633. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.34.2500633>
106. Novozhylova I. Impact of the war in Ukraine on the epidemic situation with tuberculosis as a challenge for the world community. *Infusion & Chemotherapy.* 2024;7(2):26-31. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-26-31>
107. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):202–210.
108. Odone A, Tillmann T, Sandgren A, et al. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European Economic Area. *Eur J Public Health.* 2015;25:506-512. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku208>
109. Oh J, Choi R, Park HD, et al. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect.* 2017;74:272-280. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.10.009>
110. Otto-Knapp R, et al. Availability of drugs for the treatment of multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis in the World Health Organization European Region, October 2023. *Euro Surveill.* 2024;29(17):2400211. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.17.2400211>
111. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>

112. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
113. Pakravan H, Ahmadian M, Fani A, Aghaee D, Brumanad S, Pakzad B. The effects of melatonin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:40. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.204593>
114. Parczewski M, Boesecke C, Khaykin P, Jilich D, Pătrașcu R, Kowalska J, Climasevschi I, Noori T. Provision of care for people with HIV migrating from Ukraine: preparing for a long-term response. *AIDS*. 2025;39(6):629-638. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000004147>
115. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:b5664. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
116. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates TB-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;62:1308-1316. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
117. Pereira M, et al. Association between vitamin D deficiency and severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;213:105938. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105938
118. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Front Endocrinol*. 2018;9:373. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>
119. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, Grubler MR, Marz W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8:R27-R43. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
120. Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(7-8):530-539. <https://doi.org/10.20452/pamw.3479>

121. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and Eastern European expert consensus statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
122. Povoroznyuk V, Muts V. Deficiency and insufficiency of vitamin D in the residents of Ukraine: impact of seasonal factor. *Pain Joints Spine*. 2022;(1-2):5-8. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.1-2.13-14.2014.80049>
123. Povoroznyuk VV, Balatska NI, Dzerovych NI. Vitamin D deficiency in the adult population of Ukraine and risk factors associated with it. *Pain Joints Spine*. 2014;(3-4):5–13. doi:10.22141/2224-1507.3-4.2014.83211
124. Povoroznyuk VV, Pankiv IV. Deficiency and insufficiency of vitamin D in the inhabitants of Bukovyna and Prykarpattia. *Int J Endocrinol*. 2016;4:22-25. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2016_4_5
125. Povoroznyuk VV, Pludowski P, Holick M, Balatska NI, Dzerovych NI, Solonenko TYu, Ivanyk OS. 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *Pain Joints Spine*. 2017;7(3):80-88. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.3.2017.116858>
126. Povoroznyuk VV, Pludowski P. Vitamin D deficiency in Ukraine: current status and perspectives. *Ukr Biochem J*. 2015;87(5):5–14. doi:10.15407/ubj87.05.005
127. Protsyuk RG. Tuberkuloz u poiednanni z VIL-infektsiieiu. *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. 2020;(3). <https://doi.org/10.30978/TB2020-3-92>
128. Rafi W, Venkatasubramanian S, Nair D, Nair S. Cytokine profiles in tuberculosis: role of IL-6 and IL-10 in disease progression. *Cytokine*. 2018;104:10–16. doi:10.1016/j.cyto.2017.12.019
129. Ralph AP, Waramori G, Pontororing GJ, Kenangalem E, Wiguna A, Tjitra E, Sandjaja, Lolong DB, Yeo TW, Chatfield MD, Soemanto RK, et al. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(8):e70032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070032>
130. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: implications for tuberculosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863–3881. doi:10.1007/s00018-017-2619-7
131. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.01.004>
132. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, Calvo MS, Cashman KD, Combs G, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
133. Sabat R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:315-324. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.11.001>
134. Saluzzo F, Cabibbe AM, Anthony R, Aubry A, Drobniowski F, Holicka Y, Lillebaek T, Macedo R, Mansjö M, Szél V, et al. Diagnostic algorithms for tuberculosis in Europe: insights from the European Reference Laboratory Network for Tuberculosis (ERLTB-Net). *Lancet Reg Health Eur*. 2025;60:101516. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101516>
135. Saripalli A, Ramapuram J. C-reactive protein as a screening test for tuberculosis in people living with HIV in Southern India: a cross-sectional, observational study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3566. <https://doi.org/10.3390/jcm11133566>
136. Sebekova K, Krivosikova Z, Gajdos M, Podracka L. Vitamin D status in apparently healthy medication-free Slovaks: association to blood pressure, body mass index, self-reported smoking status and physical activity. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(12):702-709. https://doi.org/10.4149/BLL_2016_135

137. Semianiv IO, Todoriko LD, Shevchenko OS, Hormonyuk TI, Jacob AA. Treatment of pulmonary tuberculosis patients with concomitant lesions of diabetes mellitus in consideration of deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system. *Georgian Respir J.* 2022;18(2):5-6.
138. Shah K, Varna VP, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity? a systematic review. *QJM.* 2022;115(10):665-672. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac040>
139. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr.* 2020;6(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40795-020-00380-5>
140. Shevchenko OS, Pohorielova OO. Issues of tuberculosis drug-resistance in Kharkiv region and in Ukraine. *Infusion & Chemotherapy.* 2019;2(3):24-28. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-3-24-28>
141. Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Semianiv IO. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1649-1654. <https://doi.org/10.36740/WLek202107116>
142. Shevchenko OS, Todoriko LD, Pohorelova OO, Semianiv IO, Ovcharenko IA, Shevchenko RS, Shevchenko SI, Yeremenchuk IV, Pidverbetska OV, Toderika YI. Functional state of the liver in pulmonary tuberculosis in the dynamics of pathogenetic treatment with a complex of amino acids. *Wiad Lek.* 2023;76(2):352-359. <https://doi.org/10.36740/WLek202302116>
143. Shraim R, et al. Prevalence and determinants of profound vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D <10 nmol/L) in the UK Biobank and potential implications for disease association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2025;250:106737. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2025.106737>
144. Sîrbu AC, Bocsan IC, Vesa SC, Buzoianu AD. The relationship between vitamin D and COVID-19 severity: a systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):777. doi:10.3390/medicina58060777

145. Sîrbu AC, Sabin O, Bocşan IC, Vesa Ştefan C, Buzoianu AD. The effect of vitamin D supplementation on the length of hospitalisation, intensive care unit admission, and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(15):3470. <https://doi.org/10.3390/nu15153470>
146. Solomos Z, et al. Active case finding of pulmonary TB in a European refugee camp: lessons learnt from Oinofyta hosting site in Greece. *Trop Med Int Health*. 2021;26(9):1068-1074. <https://doi.org/10.1111/tmi.13626>
147. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322-350. <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>
148. Statistics Poland. Border traffic in Poland and Poles abroad in the second quarter of 2022. Warsaw: Statistics Poland; 2024.
149. Stoycheva K, Cristea V, Ködmön C, Rosales-Klitz S, Zenner D, Vasiliu A, van der Werf M, Lange C. Tuberculosis in people of Ukrainian origin in the European Union and the European Economic Area, 2019 to 2022. *Euro Surveill*. 2024;29(12):2400094. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.12.2400094>
150. Stoycheva K, Ködmön C, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024 – 2022 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2024-2022-data?utm_source=chatgpt.com
151. Stoycheva K, Ködmön C, van der Werf MJ. Tuberculosis surveillance in Europe: monitoring trends and risk groups. *Euro Surveill*. 2022;27(12):2100561. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.12.2100561
152. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000;283:2008-2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
153. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD013046. <https://doi.org/10.1002/14651858>

154. Tedijanto C, Hermans S, Cobelens F, Wood R, Andrews JR. Drivers of seasonal variation in tuberculosis incidence: insights from a systematic review and mathematical model. *Epidemiology*. 2018;29(6):857-866. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000877>
155. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Hogler W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev*. 2016;37:3. <https://doi.org/10.1186/s40985-016-0018-3>
156. Thacher TD. Vitamin D and COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:838-840. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.014>
157. Toderika Y, Ieremenchuk I. Determination of the level of vitamin D in patients with pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 6-7 листопада 2024 року. С.10
158. Toderika Y, Yeremenchuk I. Impact of vitamin D status on the clinical course of pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 5-6 листопада 2025 року С. 36
159. Toderika YaI. Epidemiology of tuberculosis in Bukovina in the conditions of the COVID-19 pandemic and during the war. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine p.35-36.
160. Toderika YaI. The role of vitamin D in the formation of the tuberculous inflammatory reaction. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine p.36-37.
161. Todoriko L, Toderika Ya, Shevchenko O, Pidverbetska O, Pidverbetskyi O. The role of vitamin D deficiency in antituberculous protection. *Infusion &*

- Chemotherapy. 2021. – 4(4), 38-44. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-4-38-44>.
162. Todoriko L. The dynamics of incidence of active tuberculosis in children in Bukovina, the impact of the COVID-19 pandemic. *Tuberc Lung Dis HIV Infect.* 2023;1(52). <https://doi.org/10.30978/TB-2023-1-93>
163. Todoriko LD, Toderika YaI, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. *Tuberculosis, Lung disease, HIV-infection.* 2023;3 (54): p. 41-47. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-79>
164. Todoriko LD, Toderika YaI, Yeremenchuk IV. Assessment of the effect of vitamin D levels in patients with pulmonary tuberculosis on the clinical course of the disease. *European Respiratory Journal* 2024 64(suppl 68): PA2361
165. Todoriko LD, Toderika YaI. The role of melatonin, IL-6, and IL-10 in the immunopathogenesis and clinical course of tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy.* 2025. № 3. p.24-28. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-3-24-28>
166. United Nations High Commissioner for Refugees. Ukraine refugee situation. Geneva: UNHCR; 2023.
167. United Nations High Commissioner for Refugees. Ukraine refugee situation. Geneva: UNHCR; 2024.
168. Valetskyi YM, Nychporuk VO, Valetska RO. Modern features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine (review). *Tuberc. Lung Dis HIV Infect.* 2024;1:103-108. <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>
169. Van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:845-870. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002>
170. Vasiliu A, Cristea V, Stoycheva K, et al. Shifting tuberculosis dynamics in the EU/EEA: geographical and drug resistance trends among people of foreign origin, 2019 to 2023. *Euro Surveill.* 2025;30:2500173. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.11.2500173>

171. Vasiliu A, Cristea V, Stoycheva K, Rosales-Klantz S, Lange C, Zenner D, Ködmön C. Migration-related tuberculosis in the EU/EEA: epidemiological trends and surveillance data. *Euro Surveill.* 2023;28(18):2200456. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.18.2200456
172. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014;40:54. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-54>
173. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, Massimetti G, Federico G, Saggese G. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1607-1617. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2119-z>
174. Vignier N, Halley des Fontaines V, Billette de Villemeur A, Cazenave-Roblot F, Hoen B, Chauvin F, et al. Public health issues and health rendezvous for migrants from conflict zones in Ukraine: a French practice guideline. *Infect Dis Now.* 2022;52(4):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.04.006>
175. Wahedi K, Biddle L, Bozorgmehr K. Cost-effectiveness of targeted screening for active pulmonary tuberculosis among asylum-seekers: a modelling study with screening data from a German federal state (2002-2015). *PLoS One.* 2020;15(11):e0241852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241852>
176. Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, Scriba TJ, Zumla A. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(7):421–438. doi:10.1038/s41577-018-0004-0
177. Wang M, Kong W, He B, Li Z, Song H, Shi P, Wang J. Vitamin D and the promoter methylation of its metabolic pathway genes in association with the risk and prognosis of tuberculosis. *Clin Epigenetics.* 2018;10:118. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0552-6>
178. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024–2022 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; Stockholm: ECDC; 2024.

179. Workineh M, Mathewos B, Moges B, et al. Vitamin D deficiency among newly diagnosed tuberculosis patients and their household contacts: a comparative cross-sectional study. *Arch Public Health*. 2017;75:25. <https://doi.org/10.1186/s13690-017-0195-7>
180. World Health Organization Europe. TB-HIV estimates calculator for displaced people from Ukraine. 2024. <https://doi.org/10.4060/tb-hiv-calculator-ukraine>
181. World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2026 – 2024 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2026-2024-data>
182. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023. doi:10.4060/9789240083851
183. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924>
184. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. 3rd ed. Geneva: WHO; 2024. doi:10.4060/9789240089488
185. Yuvaraj B, Sridhar MG, Kumar SV, Kadiravan T. Association of serum vitamin D levels with bacterial load in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(3):153-157. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.3.153>
186. Zenner D, et al. Drivers determining tuberculosis disease screening yield in four European screening programmes: a comparative analysis. *Eur Respir J*. 2024;62(4):2202396. <https://doi.org/10.1183/13993003.02396-2022>
187. Zhang JJ, Meng X, Li Y, Zhou Y, Xu DP, Li S, Li HB. Effects of melatonin on liver injuries and diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18:673. <https://doi.org/10.3390/ijms18040673>
188. Zhou A, Hyppönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2022;43:1731-1739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab809>

189. Zmijewski MA. Vitamin D and human health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):145. <https://doi.org/10.3390/ijms20010145>
190. ВПО та туберкульоз: стан, основні проблеми та можливі шляхи їх вирішення. Аналітичний звіт за результатами дослідження «Визначення існуючих перешкод ефективного виявлення та лікування туберкульозу в умовах гуманітарного конфлікту серед внутрішньо переміщених осіб на території Луганської, Донецької (підконтрольної території України) та Харківської області та можливостей їх усунення». 2020;69 с.
191. Дужий ІД, Олещенко ГП, Кириченко НМ, Глиненко ВВ. Динаміка захворюваності на туберкульоз у Сумській області. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;2:93-97. <https://doi.org/10.30978/TB-2023-2-93>
192. Звіт національної протитуберкульозної програми України про досягнутий прогрес у подоланні туберкульозу (у світлі цілей політичної декларації, прийнятої під час Наради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН з туберкульозу 26 вересня 2018 року) в умовах негативних наслідків пандемії COVID-19 і війни росії проти України. *Центр громадського здоров'я*;123 с.
193. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2020;3:48-56. <https://doi.org/10.30978/TB2020-3-4>
194. Петренко ВІ, Норейко СБ, Бондаренко ЯВ, Галан ІО, Стополянський ОВ. Сучасний погляд на механізм виникнення та розвиток латентної туберкульозної інфекції (огляд). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2022;3(50):60-67. <https://doi.org/10.30978/TB2022-3-60>
195. Тодеріка ЯІ. Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів при туберкульозі легень залежно від варіанта фармакорезистентності. *Буковинський медичний вісник. ТОМ 29, № 2 (114), 2025 С.33-37.* <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.1>
196. Тодеріка ЯІ. Ефективність вітаміну Д при туберкульозі. *Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2020; Квітень 02-05; ВІМСО Journal.* 2020:207.

197. Тодеріка ЯІ. Комплексне лікування туберкульозу, вплив застосування мелатоніну на його ефективність. XIII науковий симпозиум з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" 9-10 жовтня 2025 року
198. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Тодеріка ЯІ. Визначення рівня вітаміну Д у хворих на туберкульоз легень. Реєстр галузевих нововведень, 2025. №46/11/25
199. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Тодеріка ЯІ. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу на тлі дефіциту вітаміну Д. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 9
200. 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. <https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52>
201. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ, Шевченко ОС. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:10-17. <https://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>
202. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, Сливка ВІ. Оцінка рівня вітаміну D для персоніфікації лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в умовах пандемії COVID-19. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 45
203. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2024;3 (58) с. 60-65. <https://doi.org/10.30978/TB2024-3-60>
204. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ. Персоніфікація лікування хворих на туберкульоз легень з огляду на рівень мелатоніну. Інфузія & Хіміотерапія. 2025. – № 4. 2025 С. 5-9. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-4-5-9>

205. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу. Реєстр раціоналізаторських пропозицій, 2025. №11
206. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Шевченко ОС, Гінгуляк МГ. Клініко-імунологічна характеристика рівня вітаміну D при лікарсько-стійкому туберкульозі Інфузія & Хіміотерапія. 2025. – № 1. С. 7-12. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2025-1-7-12>
207. Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022. – №4. С.36-44. <https://doi.org/10.30978/TB2022-4-36>
208. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО. Вартість-ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;2:11-18. <https://doi.org/10.30978/TB2017-2-11>

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Шевченко ОС, Гінгуляк МГ. Клініко-імуннологічна характеристика рівня вітаміну D при лікарсько-стійкому туберкульозі Інфузія & Хіміотерапія. 2025;1:7-12. 10.32902/2663-0338-2025-1-7-12 (**Фахове видання України, категорія Б**) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

2. Todoriko LD, **Toderika YaI**. The role of melatonin, IL-6, and IL-10 in the immunopathogenesis and clinical course of tuberculosis. Infusion & Chemotherapy. 2025;3:24-8. 10.32902/2663-0338-8-2025-3-24-28 (**Фахове видання України, категорія Б**) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

3. **Тодеріка ЯІ**. Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів при туберкульозі легень залежно від варіанта фармакорезистентності. Буковинський медичний вісник. 2025;2(114):33-7. 10.24061/2413-0737.29.1 (**Фахове видання України, категорія Б**).

4. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Персоніфікація лікування хворих на туберкульоз легень з огляду на рівень мелатоніну. Інфузія & Хіміотерапія. 2025;4:5-9. 10.32902/2663-0338-8-2025-4-5-9 (**Фахове видання України, категорія Б**) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

5. Todoriko LD, **Toderika YaI**, Huska II, Karnas NO. Dynamics of the Main Indicators of Tuberculosis Epidemiology in Bukovina the Influence of the COVID-19 Pandemic and Wartime Conditions. Tuberculosis, Lung disease, HIV-infection. 2023;3(54):41-7. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-79> (**Фахове видання**)

України, яке індексується БД Scopus, Q4) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

6. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз легеневої хвороби ВІЛ-інфекція. 2024;3(58):60-5. [10.30978/TB2024-3-60](#) **(Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Тодеріка ЯІ**. Ефективність вітаміну D при туберкульозі. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2020; Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2020, с.207. *(Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез).*

8. **Toderika YaI**. Epidemiology of tuberculosis in Bukovina in the conditions of the COVID-19 pandemic and during the war. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.35-36. *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез).*

9. **Toderika YaI**. The role of vitamin D in the formation of the tuberculous inflammatory reaction. XI Scientific Symposium with International Participation «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems» 12–13 October, 2023, Ternopil, Ukraine. 2023, p.36-37. *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез).*

10. **Toderika Y**, Yeremenchuk I. Determination of the level of vitamin D in patients with pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 6-7 листопада 2024 року. 2024, с.10 (*Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез*).

11. Todoriko LD, **Toderika YaI**, Yeremenchuk IV. Assessment of the effect of vitamin D levels in patients with pulmonary tuberculosis on the clinical course of the disease. European Respiratory Journal. 2024; 64(suppl 68): PA2361 (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**) (*Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та публікація тез*).

12. **Toderika Y**, Yeremenchuk I. Impact of vitamin D status on the clinical course of pulmonary tuberculosis. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» 5-6 листопада 2025 року. 2025, с. 36 (*Аспірантка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та публікація тез*).

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Todoriko L, **Toderika Y**, Shevchenko O, Pidverbetska O, Pidverbetskyi O. The role of vitamin D deficiency in antituberculous protection. Infusion & Chemotherapy. 2021;4(4):38-44. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-4-38-44>. (**Фахове видання України, категорія Б**) (*Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку*).

14. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби,

ВІЛ-інфекція. 2022;4:36-44. [10.30978/TB2022-4-36](#) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Аспірантка проводила відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

15. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, Сливка ВІ. Оцінка рівня вітаміну D для персоніфікації лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в умовах пандемії COVID-19. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 45 *(Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

16. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Тодеріка ЯІ**. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу на тлі дефіциту вітаміну D. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ. 2024. с. 9 *(Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

17. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Тодеріка ЯІ**. Визначення рівня вітаміну D у хворих на туберкульоз легень. Реєстр галузевих нововведень, 2025. №46/11/25 *(Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

18. Тодоріко ЛД, **Тодеріка ЯІ**, Єременчук ІВ. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу. Реєстр раціоналізаторських пропозицій, 2025. №11 *(Аспірантка провела інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, Квітень 02-05 квітня 2021 року) (*публікація тез, усна доповідь*).

2. XI науковий симпозіум з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 12-13 жовтня 2023 року) (*публікація тез, усна доповідь*).

3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (Чернівці, 5-6 листопада 2024 року) (*постерна доповідь*).

4. XIII-й науковому симпозіумі з міжнародною участю "Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення" (Тернопіль, 9-10 жовтня 2025 року) (*усна доповідь*).

5. Всеукраїнська науково-практична конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (Чернівці, 5-6 листопада 2025 року) (*постерна доповідь*).

ДОДАТОК В.1

Додаток №1 до наказу МОЗ України

«Затверджую»

ОКЦП "Медичний центр"

Заступник директора Серікованс С.АСД

наказу проведено впровадження
«10» « жовтня » 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Персоніфікація лікування туберкульозу на підставі оцінки рівня вітаміну Д в умовах пандемії COVID-19
(назва пропозиції для впровадження 2)

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіатрії та пульмонології, Центральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. каф. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.) д.мед.н., проф. закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Сременчук І.В., аспірант Тодеріка Я.І.
(завдяки-розробник, освітній адрес, ПІБ, авторів)

3. Джерело інформації: «Методичні рекомендації «Оцінка рівня вітаміну Д для персоніфікації лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в умовах пандемії COVID-19» Тодоріко Л.Д., Тодеріка Я.І., Сременчук І.В., Сем'янів І.О., Підвербецька О.В., Сливка В.І., Підвербецький О.Я. / Методичні рекомендації, 2024. 58 с. (№ 4, 3.12.24)

4. Впроваджено за ДПВ 2025 р. по _____
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 10. 2025 по 10. 2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 30

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Перевагою даного способу є персоніфікація лікування на основі визначення рівня вітаміну Д.</p> <p>Нами встановлено, що дефіцит вітаміну Д (<20 нг/мл) спостерігався у середньому від 69,3% до 71,2% ($p < 0,001$, OR 3,680, 95% CI 1,761–6,923). Доведено, що недостатність вітаміну Д (<30 нг/мл) спостерігалася у 78,4% - 79,1%.</p> <p>У пацієнтів, які отримували удосконалену патогенетичну терапію з вітаміном Д, спостерігалася достовірне прискорення припинення бактеріовиділення: медіана часу становила 3,8 тижні ($p < 0,001$). Встановлено статистично значущий негативний зв'язок (коефіцієнта Спірмена) між призначенням вітаміну Д та тривалістю бактеріовиділення ($\rho = -0,683$; $p < 0,001$), що вказує на прискорення елімінації мікобактерій туберкульозу в пацієнтів основної групи.</p> <p>Сильна сторона запропонованого впровадження полягає в тому, що різноманітні фактори можуть впливати на рівень вітаміну Д у сироватці крові, а також на різні метаболічні параметри. Отже, рекомендований пероральний прийом вітаміну Д для компенсації стану дефіциту в пацієнтів із туберкульозом легень, що підкреслює актуальність запропонованих методик.</p>	17-19%	

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
 Б) педагогічний процес _____
 В) наукова діяльність _____

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

«10» « 10 » 2025 р. Завідуючий відділом Серікованс С.АСД

026, 8:33

ДОДАТОК В.2

Додаток №3 до наказу МОЗ України

«Затверджую»

Л.О. Черненко
керівник закладу, в якому проведено запровадження
« 4 » « вересня » 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вивчення рівня вітаміну Д при туберкульозі легень та його практичне значення у вдосконаленні лікувально-діагностичного процесу
(назва пропозиції для впровадження 2)

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізизіатрії та пульмонології, Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. каф. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.) д.мед.н., проф. закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Єременчук І.В., аспірант Тодеріка Я.І.
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації: «Нововведення «Визначення рівня вітаміну Д у хворих на туберкульоз легень» Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Тодеріка / Нововведення № 46/11/25

4. Впроваджено за ДПВ 2025 р. по _____
назва лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження з 10. 2025 по 10. 2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 10

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Перевагою даного способу є визначення рівня вітаміну Д з метою профілактики його дефіциту. Отримані результати визначення рівня вітаміну Д у сироватці крові показали, що в 94 % пацієнтів із туберкульозом легень з важким інтоксикаційним синдромом (7-10 балів) відзначався дефіцит вітаміну Д. При ТБ з помірним інтоксикаційним синдромом (4-6 балів) 69,7 % пацієнтів мали дефіцитний стан щодо вітаміну Д, що практично не відрізнялося від показників у пацієнтів з легким інтоксикаційним синдромом (1-3 бали) – 67,2 % осіб.</p> <p>Сильна сторона запропонованого способу полягає в тому, що при ТБ легень різноманітні фактори (маса тіла, артеріальний тиск, рівнем цукру в крові) можуть впливати на рівень вітаміну Д у сироватці крові, а також на інші метаболічні параметри, що визначають, у т.ч. і активність імунної системи. Отже, визначення рівня вітаміну Д у пацієнтів з ТБ легень підкреслює необхідність подальшого його визначення та корекції встановленого дефіциту.</p>	17-19 %	

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
 Б) педагогічний процес _____
 В) наукова діяльність _____

8. Зауваження, пропозиції⁴: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 4 » « вересня » 2026 р. _____

м.Сала, вулиця, П.І.Б.

ДОДАТОК В.3

Додаток №3 до наказу МСТ України

«Затверджую»

КНП «Ковосемичка лікарня»

Романчук Р. П.

керівник закладу, в якому проводиться впровадження

«27» січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу
(вказати прізвище для інтоксикації?)

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіатрії та пульмонології, Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. каф. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.) д.мед.н., проф. закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Єременчук І.В., аспірант Тодоріка Я.І.
(вказати розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації: «Інформаційний лист «Спосіб профілактики інтоксикаційного синдрому при лікуванні лікарсько-стійкого туберкульозу на тлі дефіциту вітаміну Д» Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Тодоріка / Інформаційний лист № 4-2024 (Протокол № 4 від 3.12.2024 р)

4. Впроваджено за ДПВ 2025 р. по _____

назва спеціалізовано-профілактичного закладу

5. Термін впровадження з 10.2025 по 10.2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 10


7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, висланими в джерелі інформації (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Перевагою даного способу профілактики інтоксикаційного синдрому в хворих з лікарсько-стійким туберкульозу є ефективність проведеного патогенетичного лікування, за якого на кінець інтенсивної фази у 87,6 % пацієнтів практично не було проявів синдрому інтоксикації і відбувся нормалізації показників ендотоксикозу.</p> <p>Проведений аналіз показав, що в обстежуваних пацієнтів інтоксикаційний синдром за клінічними та лабораторними показниками спостерігався у всіх хворих: легкі прояви ІС констатовані у 19,1% пацієнтів, відповідно помірний ІС – у 29,6% та виражений (маніфестний) – у 51,3%. У динаміці запропонованого лікування відбувся достовірний регресія вираженості ендогенної інтоксикації: зареєстровано легкий ступінь важкості у 24,8 % пацієнтів, в яких застосовували модифіковану схему патогенетичної терапії, проти 39,5 % у групі контролю (p<0,005).</p>	17-19%	

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
 Б) педагогічний процес _____
 В) наукова діяльність _____

8. Зауваження, пропозиції⁴: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

«27» січня 2026 р. лікар-фізіатр Школуцький



ДОДАТОК В.4

