

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕСТРУКЦИИ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ И ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА КАК МАРКЁР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА

О.С. ШЕВЧЕНКО, И.А. ОВЧАРЕНКО, О.Н. ШВЕЦ

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель: изучение динамики показателей деструкции лёгочной ткани и гормонального фона как маркёра прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулёза.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 84 больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулёза лёгких, которые были разделены на группы с эффективным (I группа) и неэффективным (II группа) лечением туберкулёза. Критериями эффективности лечения туберкулёза служили прекращение бактериовыделения и закрытие полостей деструкции.

Результаты: было установлено, что у больных из I группы, уровни свободного оксипролина были ниже, чем во II группе на протяжении первых двух месяцев лечения: в начале лечения на 60%, через 2 месяца лечения – на 29,4%. В обеих группах отмечалось нарастание этого показателя в течение первых 2 месяцев лечения. Уровень белковосвязанного оксипролина был выше в I группе на 21,7%. Уровень альдостерона в группах в начале лечения был почти одинаковым. Через 2 месяца лечения его уровень снизился в обеих группах. Однако через 2 месяца лечения в I группе его содержание было ниже, чем во II группе на 12,7%. В процессе лечения, индекс инсулинорезистентности у больных обеих групп снизился до нормы, однако он оставался выше у пациентов II группы (2,4±1,1 против 1,6±0,8). При этом, уровень секреции инсулина у пациентов с благоприятным течением болезни снизился почти в три раза в сравнении с исходными данными (7,4 против 20,1 мкЕд/мл), в то время, как в группе пациентов с неблагоприятным течением он снизился только в 2 раза (10,3 против 22,9 мкЕд/мл).

Заключение: полученные данные позволяют рекомендовать изучение показателей углеводного обмена, реорганизации соединительной ткани и альдостерона в динамике в качестве раннего маркёра эффективного лечения мультирезистентного туберкулёза лёгких.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулёз, оральная глюкозотолерантная проба, инсулин, оксипролин белковосвязанный, оксипролин свободный.

Для цитирования: Шевченко ОС, Овчаренко ИА, Швец ОН. Динамика показателей деструкции лёгочной ткани и гормонального фона как маркёр прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулёза. *Вестник Авиценны*. 2019;21(1):110-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>.

DYNAMICS OF THE INDICATORS OF LUNG DESTRUCTION AND HORMONAL BACKGROUND AS A PREDICTIVE MARKER OF THE EFFECTIVENESS OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT

O.S. SHEVCHENKO, I.A. OVCHARENKO, O.N. SHVETS

Department of Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Objective: Study of the dynamics of indicators of pulmonary tissue destruction and hormonal background, as a marker for predicting the effectiveness of treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB).

Methods: The study involved 84 patients with new cases of MDR TB, which were divided into groups with effective (group I) and ineffective (group II) treatment of tuberculosis. The criteria for the effectiveness of treatment of tuberculosis were the cessation of bacterial excretion and the closed cavity destruction.

Results: It was found that in patients from group I, the levels of free hydroxyproline were lower than in group II during the first two months of treatment: at the beginning of treatment by 60%, after 2 months of treatment – by 29.4%. In both groups, there was an increase in this indicator during the first 2 months of treatment. The level of protein-bound hydroxyproline was higher in group I by 21.7%. The level of aldosterone in the groups at the beginning of treatment was almost the same. After 2 months of treatment, its level decreased in both groups. However, after 2 months of treatment in group I, its content was lower than in group II by 12.7%. In the course of treatment, the insulin resistance index in patients of both groups decreased to the norm, however, it remained higher in patients of group II (2.4±1.1 vs. 1.6±0.8). At the same time the level of insulin secretion in patients with a favorable course of the disease has decreased almost three times in compared with the baseline data (7.4 vs. 20.1 μU/ml), while in the group of patients with an unfavorable course it decreased only in 2 times (10.3 vs. 22.9 μU/ml).

Conclusions: The obtained data allow recommending the study of indicators of carbohydrate metabolism, the reorganization of connective tissue and aldosterone in dynamics as an early marker of effective treatment of MDR TB.

Keywords: Multidrug resistant tuberculosis, oral glucose tolerance test, insulin, protein bound hydroxyproline, free hydroxyproline.

For citation: Shevchenko OS, Ovcharenko IA, Shvets ON. Dinamika pokazateley destrukttsii i yogochnoy tkani i gormonal'nogo fona kak markyor prognozirovaniya effektivnosti lecheniya mul'tirezistentnogo tuberkulyoza [Dynamics of the indicators of lung destruction and hormonal background as a predictive marker of the effectiveness of multidrug resistant tuberculosis treatment]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(1):110-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз остаётся одной из злободневных проблем в современной медицине. Эта патология является основной причиной смертности среди инфекционных заболеваний [1]. В последнее десятилетие особую обеспокоенность вызывает увеличение количества больных с устойчивыми к действию противотуберкулёзных препаратов формами туберкулёза. Особое место в структуре устойчивых форм туберкулёза занимает мультирезистентный туберкулёз (МРТБ), когда возбудитель – микобактерия туберкулёза (МБТ) – устойчив как минимум к двум антимикобактериальным препаратам I ряда, а именно изониазиду и рифампицину [2]. Такие пациенты требуют более длительного лечения с использованием препаратов II ряда (инъекционных аминогликозидов, фторхинолонов IV поколения и других). Однако эффективность лечения у больных МРТБ остаётся низкой [3]. Повышение эффективности лечения данного контингента больных туберкулёзом является одним из важных факторов в борьбе с этой патологией, так как способствует снижению в популяции числа лиц, которые могут быть источниками дальнейшего распространения заболевания [4].

К критериям эффективного лечения больных МРТБ относятся прекращение бактериовыделения и заживление лёгочных каверн¹. Однако многие пациенты завершают своё лечение с большими остаточными изменениями в лёгких, которые в дальнейшем могут служить источником рецидивов туберкулёзного процесса. Поэтому изучение процессов разрушения и последующей реорганизации лёгочной ткани у больных МРТБ является актуальным в сегодняшних реалиях эпидемической ситуации по туберкулёзу.

Известно, что образование каверн связано с разрушением внеклеточного матрикса и коллагеновых волокон, которые обеспечивают целостность структуры лёгочной ткани [5, 6]. Одним из продуктов распада коллагеновых волокон является оксипролин (ОП) и его фракции. Так, оксипролин свободный (ОПС) считается маркёром деструкции соединительной ткани, а оксипролин белковосвязанный (ОПБ) – маркёром репарации [7, 8]. Изучение уровней продуктов распада коллагена является актуальным, так как деструкция лёгочной ткани с последующим образованием фибротических изменений – одно из главных патоморфологических событий при туберкулёзе. Немалое влияние на прогрессирование деструктивных изменений имеет состояние углеводного обмена, так как наличие сахарного диабета (СД) значительно утяжеляет течение ТБ и усложняет процесс заживления деструктивных изменений. Также существует мнение, что оксидативный стресс, вызванный длительно текущими инфекциями, такими как ТБ или ВИЧ, повышает частоту возникновения у больных явления инсулинорезистентности [9, 10] и может стать пусковым механизмом развития сахарного диабета [11]. Таким образом, мониторинг состояния углеводного обмена у пациентов с МРТБ лёгких даёт возможность раннего прогнозирования замедленного механизма реорганизации соединительной ткани.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению альдостерона, который может выступать в качестве фактора фиброза [10]. Известно, что альдостерон при туберкулёзе выступает как провоспалительный агент. Однако его роль в процессах фиброобразования у больных туберкулёзом изучена недостаточно [11]. Главным образом, изучалась роль альдосте-

рона в туберкулёзном процессе, как основного минералокортикоидного гормона [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику показателей деструкции лёгочной ткани и гормонального фона как маркёра прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулёза лёгких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 84 пациента с новыми случаями МРТБ лёгких. Больные находились на лечении в Харьковском областном противотуберкулёзном диспансере № 1 в период с 2014 по 2016 год и на момент исследования окончили основной курс химиотерапии антимикобактериальными препаратами согласно приказу МЗО Украины № 620 от 14. 09. 2014 г. Больные были в возрасте от 18 до 55 лет и не имели сопутствующей патологии (ВИЧ, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ХОЗЛ), которая могла бы влиять на изучаемые показатели. Средний возраст больных составил $35,6 \pm 3,1$ лет. Мужчин было 50 (59,5%), женщин – 34 (40,5%). Все больные были бактериовыделителями и имели деструкцию лёгочной ткани.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от течения туберкулёзного процесса. В группу I (n=40) вошли больные с эффективным лечением МРТБ, в группу II (n=44) – пациенты с неэффективным лечением. Критериями установления эффективности лечения туберкулёзного процесса служили прекращение бактериовыделения и закрытие полостей деструкции через 8 месяцев от начала лечения (в конце интенсивной фазы химиотерапии антимикобактериальными препаратами (АМБП)).

У всех больных были исследованы показатели уровня глюкозы и инсулина плазмы крови натощак, оксипролина общего (ОПО), оксипролина свободного и оксипролина белковосвязанного, а также альдостерона в начале лечения и через 2 и 3 месяца от начала лечения. Определение уровня ОПО и его фракций осуществлялось по методу Шараева П.Н. в перерасчёте на мг/л. Уровни альдостерона исследовали методом ИФА при помощи стандартных систем Aldosterone ELISA Kit на анализаторе «LabLine-90», согласно прилагаемой инструкции.

Определение уровня инсулина в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем на анализаторе «LabLine-90». Определение содержания глюкозы в плазме крови пациентов проводили глюкозо-оксидантным методом с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Філісіт-Діагностика» (Украина) на биохимическом анализаторе «LabLine-80» по прилагаемой к набору инструкции.

Работа выполнена в соответствии с требованиями к проведению исследований с участием людей: в соответствии со Статутом Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GCP (1992 г.), в соответствии с требованиями и нормами ICH GLP (2002 г.), типовыми положениями по вопросам этики МЗО Украины № 66 от 13.02.2006.

Статистическая обработка данных осуществлялась методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. Для сопоставления значений признака на 3 этапах динамического исследования в пределах объединённой группы, а также в пределах групп I и II, использовали непараметрический метод Фридмана (МФ) с последующим парным сравнением заявленных групп с использованием крите-

1 Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». Київ; 2014. 171 с.

рия Вилкоксона (КВ). Для сравнения результатов лечения групп I и II на разных этапах динамического лечения использовали критерий Манна-Уитни (КМУ). Для представления результатов лечения использовали медиану (Me), интерквартильные размахи (Lower – нижний квартиль, Upper – верхний квартиль) и размаха выборки (min – минимальное, max – максимальное значение). Для установления функциональных связей между параметрами рассчитывали коэффициент корреляции r Спирмана, со статистической значимостью при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании динамики уровней продуктов распада коллагена было установлено, что больные МРТБ в начале лечения, через 2 и 3 месяца от начала терапии имели следующие показатели ОПС, ОПБ, представленные в табл. 1.

То есть во все сроки мониторинга больные имели более высокие уровни ОБС. Однако ко второму месяцу лечения у пациентов уровень ОПС вырос на 7,2%, а ОПБ снизился 6,2%. Через 3 месяца лечения уровень ОПС снизился на 10,2% в сравнении с его уровнем на начало лечения и через 2 месяца лечения на 18,2%. Уровень ОПБ через 3 месяца лечения повысился на 8,2% в сравнении с его уровнем на начало лечения и на 13,9% – через 2 месяца от начала лечения. Результаты имеют статистически значимый характер (КВ, $p < 0,05$). Данная динамика может свидетельствовать о продолжающемся распаде структур лёгочной соединительной ткани в течение первых месяцев лечения и замедленном включении репаративных процессов [7, 8].

Известно, что альдостерон может выступать как провоспалительный агент, а его более высокие уровни говорят о замедленном угасании воспалительного ответа [12]. Показатели уровней альдостерона у больных МРТБ в начале лечения, через 2 и 3 месяца от начала лечения, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в динамике уровень альдостерона снижался во все сроки исследования. Полученная динамика его уровней свидетельствует об угасании воспалительных процессов в течение первых месяцев лечения у больных МРТБ. Результаты имеют статистически значимый характер (КВ, $p < 0,05$).

Средний показатель уровня глюкозы среди больных МРТБ на начало лечения составлял 5,1 ммоль/л. Был проведён корреляционный анализ между продуктами распада коллагена, альдостероном и уровнем глюкозы крови. В начале лечения была установлена сильная обратная корреляционная связь с уровнем глюкозы и ОПБ ($r = -0,86$, $p < 0,05$). Так, через 2 месяца лечения была установлена сильная обратная корреляционная связь между альдостероном и ОПБ ($r = -0,83$, $p < 0,05$) и обратная корреляционная связь средней силы между альдостероном и ОПС ($r = -0,56$, $p < 0,05$). То есть, снижение уровней альдостерона и глюкозы кро-

ви сопровождалось нарастанием показателей, характеризующих процессы заживления в лёгочной ткани, преимущественно за счёт уровня ОПБ.

Лечение больных МРТБ лёгких предусматривает не менее 8 месяцев интенсивной фазы (ИФ) химиотерапии антимикобактериальными препаратами. В течение этого времени больным проводили мониторинг эффективности лечения: ежемесячное исследование мокроты на выявление возбудителя – МТБ, и рентгенологическое исследование через 4 и 8 месяцев от начала антимикобактериальной терапии. В зависимости от результатов мониторинга больные были разделены на 2 группы: I группа – пациенты, у которых через 8 месяцев лечения наблюдалось закрытие каверн и прекращалось бактериовыделение; и II группа – больные, у которых через 8 месяцев лечения сохранялись полости деструкции и/или оставалось бактериовыделение, т.е. имелось неблагоприятное течение туберкулёзного процесса. На 3 месяце лечения достоверной разницы между показателями выявлено не было.

Было установлено, что у больных обеих групп в начале лечения уровень альдостерона был практически одинаковым. Однако через 2 месяца лечения в I группе его показатель снизился на 33,4%, а во II группе – на 25,3%; его уровень в I группе был ниже, чем во II группе на 12,7% ($p < 0,05$). Полученные данные могут указывать на более интенсивное торможение воспаления у больных I группы (рис. 1).

Исследование показателей углеводного обмена показало, что в начале лечения у пациентов обеих групп регистрировалось повышение среднего значения показателя ИР (I группа – $4,5 \pm 0,7$; II группа – $5,8 \pm 1,0$). Среднее значение уровня глюкозы натощак составило: I группа – $5,5 \pm 1,2$ ммоль/л; II группа – $5,6 \pm 1,8$ ммоль/л. Также мы наблюдали повышение секреции инсулина у пациентов обеих групп: $20,1 \pm 0,8$ и $22,9 \pm 0,6$ мкЕд/мл соответственно.

В процессе лечения индекс ИР снизился до нормы, однако он оставался выше у пациентов II группы ($2,4 \pm 1,1$ против $1,6 \pm 0,8$). При этом уровень секреции инсулина у пациентов с благоприятным течением болезни снизился почти в три раза в сравнении с исходными данными ($7,4$ против $20,1$ мкЕд/мл), в то время, как в группе пациентов с неблагоприятным течением он снизился только в 2 раза ($10,3$ против $22,9$ мкЕд/мл).

Уровень ОПС был ниже у больных I группы в начале лечения на 60%, а через 2 месяца лечения – на 29,4%. Динамика его нарастания в I группе составила 59,2%, а во II группе – 28,9% ($p < 0,05$). Динамика показателей обеих групп и межгрупповые различия на каждом этапе носили статистически значимый характер (КВ, КМУ, $p < 0,05$).

То есть в обеих группах отмечалось нарастание уровня ОПС, что свидетельствует о продолжающихся процессах распа-

Таблица 1 Динамика показателей маркёров реорганизации соединительной ткани у больных МРТБ лёгких объединенной группы на разных этапах

показатель, ед. изм., сроки	группа (n=84)	mean	median	min	max	lower	upper	Stn. dev.
ОПС, мг/л исходно	МРТБ	0,9863	0,97	0,45	1,95	0,61	1,3	0,4386
ОПС, мг/л 2 мес.	МРТБ	1,12	1,04	0,65	1,95	0,67	1,63	0,4376
ОПС, мг/л 3 мес.	МРТБ	0,88	0,88	0,79	0,97	0,79	0,97	0,0962
ОПБ, мг/л исходно	МРТБ	2,4116	2,25	0,97	5,26	1,37	2,98	1,1737
ОПБ, мг/л 2 мес.	МРТБ	2,0827	2,11	0,85	4,21	1,45	2,5	0,854
ОПБ, мг/л 3 мес.	МРТБ	2,45	2,45	1,85	3,05	1,85	3,05	0,6414

Таблица 2 Динамика показателей альдостерона у больных МРТБ лёгких объединенной группы на разных этапах наблюдения (МФ, $p < 0,05$)

показатель, ед. изм., сроки	группа (n=84)	mean	median	min	max	lower	upper	Stn. dev.
Альд. пг/мл исходно	МРТБ	93,665	91,105	27,81	262,16	47,635	110,8	55,9
Альд. пг/мл 2 мес.	МРТБ	65,7158	61,41	39,29	101,46	57,985	68,475	16,403
Альд. пг/мл 3 мес.	МРТБ	59,865	59,865	57,91	61,82	57,91	61,82	2,09

да лёгочной ткани в течение первых 2 месяцев лечения. Однако в I группе уровень данного показателя был значительно ниже, чем во II группе, что может свидетельствовать о преобладании процессов деструкции над процессами репарации у больных с неэффективным лечением МРТБ (рис. 2).

Уровень ОПБ у больных I группы был выше, чем во II группе на 21,7%, а через 2 месяца лечения был на 55,5% ниже ($p < 0,05$). За два месяца лечения в I группе его уровень снизился на 46,2%, а во II группе его уровень незначительно вырос на 6,9%. Динамика показателей обеих групп и межгрупповые различия на каждом этапе носили статистически значимый характер (КВ, КМУ, $p < 0,05$) (рис. 3).

Такая динамика показателя метаболизма соединительной ткани может говорить о более раннем начале репаративных изменений в лёгочной ткани, однако снижение этого показателя указывает на ограниченность механизмов заживления в лёгочной ткани. Показатель ОПБ во II группе в начале лечения был ниже, чем в I группе. В динамике уровень этого показателя во II группе изменялся мало. Это может говорить о слабости репаративных механизмов у пациентов этой группы [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с благоприятным течением мультирезистентного туберкулёза отмечалась более выраженная динамика снижения уровня альдостерона, который выступает как провоспалительный агент, и оксипролина свободного, который является маркером деструкции соединительной ткани. Наличие обратных корреляционных связей между альдостероном и фракциями оксипролина также указывает на связь более

Рис. 2 Динамика показателя оксипролина свободного у больных с различным результатом лечения МРТБ лёгких; * – статистически значимая динамика (КВ, $p < 0,05$); ** – статистически значимые межгрупповые различия (КМУ, $p < 0,05$)

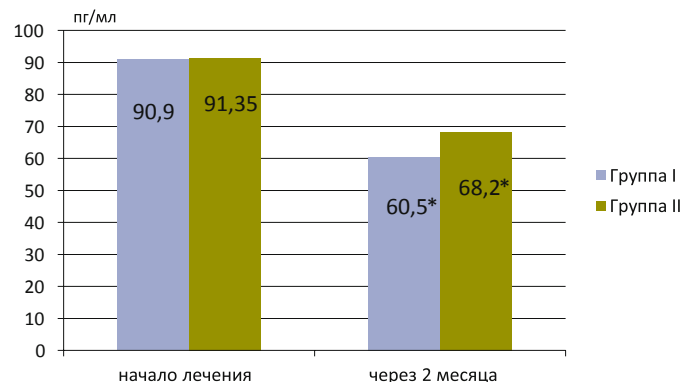
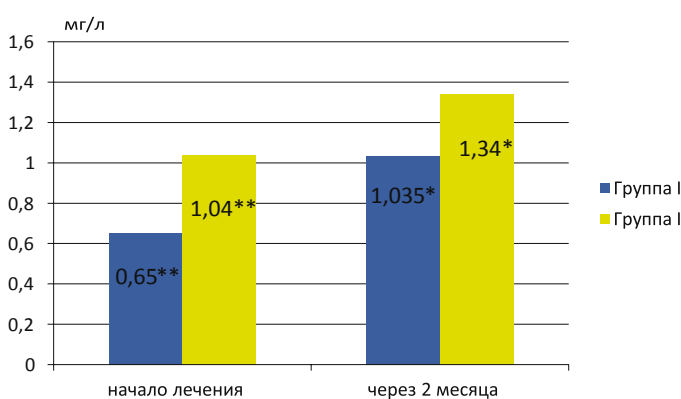
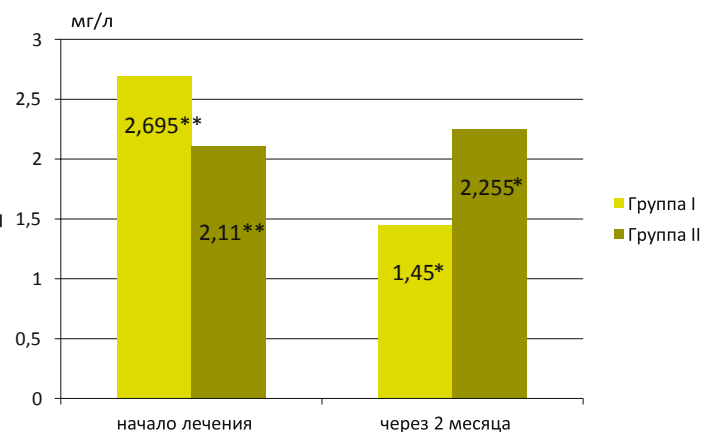


Рис. 1 Динамика показателя альдостерона у больных с различным результатом лечения МРТБ лёгких; * – статистически значимая динамика (КВ, $p < 0,05$)

высоких уровней альдостерона с процессами деструкции лёгочной ткани. Снижение уровня альдостерона приводит к преобладанию процессов заживления над процессами дегенерации. На это указывает более сильная обратная корреляционная связь между уровнем альдостерона и оксипролина белковосвязанного, который считается маркером репарации соединительной ткани. Кроме того, выявлено достоверное снижение уровня секреции инсулина натощак, а также индекса инсулинорезистентности у пациентов с благоприятным течением болезни, что позволяет рассматривать данные показатели как маркеры прогнозирования эффективного лечения больных мультирезистентным туберкулёзом. Полученные данные позволяют рекомендовать изучение показателей углеводного обмена, реорганизации соединительной ткани и альдостерона в динамике, как ранних маркеров эффективного лечения мультирезистентного туберкулёза лёгких.

Рис. 3 Динамика показателя оксипролина белковосвязанного у больных с различным результатом лечения МРТБ лёгких; * – статистически значимая динамика (КВ, $p < 0,05$); ** – статистически значимые межгрупповые различия (КМУ, $p < 0,05$)



ЛИТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮИ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016;3:5-10.
2. Мельник ВМ, Новожилова ІА, Матусевич ВГ, Линник МІ. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання. *Укр. пульмонолог. журн.* 2012;1:5-7.
3. Фещенко ЮИ, Гуменюк МІ, Денисов ОС. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення. *Український хіміо-терапевтичний журнал.* 2011;4:41-3.
4. Фещенко ЮИ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України [Електронний ресурс]. 2015 [дата доступу 2015 лютий 05]; Режим доступу: URL ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf.
5. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН, Кантемирова БІ. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2015;11:4-9.
6. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН. *Репарация лёгочной ткани при туберкулезе.* Санкт-Петербург, РФ: Элби-СПб; 2010. 136 с.
7. Філіппова ОЮ. Стан фіброзування у хворих на неалкогольний стеатоз з коморбідним ожирінням і патологією біліарного тракту. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2017;17(2):204-9.
8. Philips L, Visser J, Nel D, Blaauw R. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined cross-sectional, cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2657-5>.
9. Zaigham S, Nillson PM, Wollmer P, Engström G. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016;16:75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0227-z>.
10. Trinidad RM, Brostrom R, Morello MI, Montgomery D, Thein CC, Gajitos ML, et al. Tuberculosis screening at a diabetes clinic in the Republic of the Marshall Islands. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2016;5:4-7.
11. Seredyuk V. Role of aldosterone, mutogenic growth factors, apoptosis inducers and pulmonary arterial hypertension in the formation and progression of chronic pulmonary heart disease. *The Pharma Innovation Journal.* 2013;5(2):36-40.
12. Куліш МВ. Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. *Проблеми екології та медицини.* 2013;17(3-4):21-3
13. Ярешко АГ, Куліш МВ, Пось ОА. Роль кортикостероїдів у лікуванні вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю мікобактерії туберкульозу. *Світ медицини та біології.* 2012;1:106-9

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Turchenko LV. Pohlyad na problemu borot'by z tuberkulozom v Ukraini [A fight with tuberculosis in Ukraine: view on a problem] *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2016;3:5-10.
2. Melnyk VM, Novozhylova IA, Matusевич VH, Lynnyk MI. Analitichnyy pohlyad na problemu khimiorезystentnogo tuberkulozu: nynishniy stan, dosiahnennia ta deiki nevyrisheni pytannia [Analytical view on a problem of drug-resistant tuberculosis: current status, achievements and unsolved issues]. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2012;1:5-7.
3. Feshchenko Yul, Humeniuk MI, Denysov OS. Antybiotykorезystentnist mikroorhanizmiv. Stan problemy ta shliakhy yii vyreshennia [Antibiotic resistance of microorganisms. state of problem and way of decision]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal.* 2011;4:41-3.
4. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Turchenko LV. Kontseptualni zasady optymizatsii protytuberkuloznykh zakhodiv i reformuvannia protytuberkuloznoi sluzhby Ukrainy [Conceptual basis of optimization of anti-tuberculosis activities and reforming anti-tuberculosis service in the Ukraine] [Elektronnyi resurs]. 2015 [data dostupu 2015 liutyi 05]; Rezhym dostupu: URL ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf.
5. Tarasova LG, Streltsova EN, Kantemirova BI. Immunogeneticheskie predposylki narusheniya metabolizma kollagena pri tuberkuloze [Immunogenetic prerequisites for the disturbance of collagen metabolism in tuberculosis]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2015;11:4-9.
6. Tarasova LG, Streltsova EN. *Reparatsiya lyogochnoy tkani pri tuberkuloze [Repair of pulmonary tissue in tuberculosis].* Saint-Petersburg, RF: Elbi-SPb; 2010. 136 p.
7. Filippova OYu. Stan fibrozuvannia u khvorykh na nealkoholnyi steatoz z komorbidnym ozhyrinniam i patolohiieiu biliarnoho traktu [Liver fibrosis development in patients with non-alcoholic steatosis and steatohepatitis against the background of comorbid obesity and pathology of biliary tract]. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2017;17(2):204-9.
8. Philips L, Visser J, Nel D, Blaauw R. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined cross-sectional, cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2657-5>.
9. Zaigham S, Nillson PM, Wollmer P, Engström G. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016;16:75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0227-z>.
10. Trinidad RM, Brostrom R, Morello MI, Montgomery D, Thein CC, Gajitos ML, et al. Tuberculosis screening at a diabetes clinic in the Republic of the Marshall Islands. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2016;5:4-7.
11. Seredyuk V. Role of aldosterone, mutogenic growth factors, apoptosis inducers and pulmonary arterial hypertension in the formation and progression of chronic pulmonary heart disease. *The Pharma Innovation Journal.* 2013;5(2):36-40.
12. Kulish MV. Vplyv kortykosteroidiv na funktsiiu kory nadnyrnnykiv u khvorykh na vpershe diahnostovanyi destruktivnyi tuberkuloz lehen [Influence of corticosteroids on adrenal cortex function in patients with the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis]. *Problemy ekolohii ta medytsyny.* 2013;17(3-4):21-3.
13. Yarshko AH, Kulish MV, Pos OA. Rol kortykosteroidiv u likuvanni vpershe diahnostovanoho destruktivnogo tuberkulozu lehen z pervynnoiu rezystentnistiu mikobakterii tuberkulozu [A role of corticosteroids is in treatment of the first diagnosed destructive lung tuberculosis with primary drug-resistant of mycobacterium tuberculosis]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2012;1:106-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевченко Ольга Станиславна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Харьковский национальный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-5476-3981

AUTHOR INFORMATION

Shevchenko Olga Stanislavna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University
ORCID ID: 0000-0002-5476-3981

Овчаренко Ирина Анатольевна, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Харьковский национальный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0001-6953-9029

Швец Ольга Николаевна, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Харьковский национальный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-8371-8258, Researcher ID: D-4703-2019

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Овчаренко Ирина Анатольевна
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Харьковский национальный медицинский университет

61022, Украина, г. Харьков, пр. Науки, 4
Тел.: +380 (67) 3247149
E-mail: arlabhf@i.ua

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШОС, ОИА
Сбор материала: ШОН
Статистическая обработка данных: ШОН
Анализ полученных данных: ОИА
Подготовка текста: ШОС, ОИА, ШОН
Редактирование: ШОС, ОИА
Общая ответственность: ОИА

Поступила 15.11.2018
Принята в печать 20.03.2019

Ovcharenko Irina Anatolyevna, Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University
ORCID ID: 0000-0001-6953-9029

Shvets Olga Nikolaevna, Postgraduate Student of the Department of Phthiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University
ORCID ID: 0000-0002-8371-8258, Researcher ID: D-4703-2019

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest.

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ovcharenko Irina Anatolyevna
Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University

61022, Ukraine, Kharkiv, Science Ave., 4
Tel.: +380 (67) 3247149
E-mail: arlabhf@i.ua

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShOS, OIA
Data collection: ShON
Statistical analysis: ShON
Analysis and interpretation: OIA
Writing the article: ShOS, OIA, ShON
Critical revision of the article: ShOS, OIA
Overall responsibility: OIA

Submitted 15.11.2018
Accepted 20.03.2019