

Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

Швець Ольга Миколаївна

УДК 616.24-002.5-085-015.8-0.78(043.3)

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів

за спеціальністю 222 «Медицина»  
спеціалізація «Фтизіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Швець О. М.

Наукова керівниця: Шевченко Ольга Станіславна, докторка медичних наук,  
професорка

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Швець О. М.* Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертацію присвячено вирішенню актуального питання фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного обміну та рівнів вітамінів В1, В12 на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами I та II ряду.

У науковому дослідженні прийняли участь 120 пацієнтів: 60 хворих на чутливий туберкульоз легень та 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Медіана віку складала 38,5. Чоловіків було більше ніж жінок: 86 (71,7%) проти 34 (28,3%), відповідно. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, медіана віку яких була 39,1 (від 20 до 50 років), з наступним розподілом за гендерною ознакою: чоловіки - 11 (55 %), жінки - 9 (45 %).

З метою обстеження учасників дослідження були використані наступні загальноклінічні методи дослідження: опитування для встановлення скарг, анамнезу хвороби та життя; фізикальне обстеження з визначенням частоти серцевих скорочень, дихальних рухів, артеріального тиску, зросту та ваги; рентгенологічне обстеження органів грудної клітки; мікробіологічні дослідження: бактеріоскопія зразків мокротиння, молекулярно-генетичний метод GeneXpert MTB/RIF та бактеріологічний метод (посів на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище MIDDLEBROOK 7H9 в системі ВАСТЕС MGIT 960), тест медикаментозної чутливості до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I та II ряду; загальний аналіз крові та

сечі, біохімічне дослідження крові; визначення глюкози плазми венозної крові натщесерце, пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) (що містить глюкози моногідрату 75,0 г), визначення інсуліну плазми венозної крові натщесерце з розрахунком індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR); визначення показників ліпідограми: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди, індекс атерогенності (ІА); визначення рівнів вітамінів В1 та В12; інструментальні дослідження: спірографія, електронеурографія.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у 38 (31,6 %) обстежених мало місце порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності (ІР), яка на статистичному рівні ( $p < 0,05$ ) була пов'язана з тяжким перебігом захворювання (білатеральне ураження легеневої паренхіми, наявність та масивність мікобактеріовиділення). Для даної категорії хворих, характерними є достовірно більші показники ЗХ (4,82 ммоль/л проти 4,85 ммоль/л у групі хворих без порушень вуглеводного обміну), ЛПНЩ (3,2 ммоль/л проти 2,5 ммоль/л у групі хворих без порушень вуглеводного обміну) та ІА (3,86 Од проти 2,95 Од у групі хворих без порушень вуглеводного обміну), ( $p < 0,05$ ). Установлена залежність між тяжкістю перебігу захворювання та ступенем прояву метаболічних порушень. Так збільшення обсягу ураження від однієї частки легень до тотального двобічного ураження, супроводжувалося підвищенням медіани глікозильованого гемоглобіну від 4,8 % до 7,1 %, відповідно ( $p < 0,05$ ). Масивне мікобактеріовиділення мало прямий зв'язок з вірогідним збільшенням рівня постпрандіальної глюкози ( $p < 0,05$ ) та атерогенних ліпідів ( $r = + 0,27$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 120$ ).

Установлено, що на 30-тий день лікування АМБП I ряду у хворих на ВДТБ легень на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ) підвищився рівень постпрандіальної глюкози з 4,34 ммоль/л до 5,29 ммоль/л. Виявлені прямі зв'язки між індексом інсулінорезистентності НОМА-IR та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АлАТ ( $r = + 0,37$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 60$ ), АсАТ ( $r = + 0,42$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 60$ ), рівень загального білірубину ( $r = + 0,40$ ;

$p < 0,05$ ,  $n = 60$ ). Встановлені прямі взаємозв'язки між обсягом туберкульозного ураження на початку антимікобактеріальної терапії та рівнем глікемії натщесерце, а також між масивністю мікобактеріовиділення, визначеною бактеріоскопічно, і рівнями глікемії натщесерце та постпрандіальної глікемії через 60 днів хіміотерапії. Також, було встановлено, що чим нижча масивність мікобактеріовиділення, виявлена культуральним методом, тим нижчий рівень інсуліну через 60 днів інтенсивної фази основного курсу хіміотерапії. Отримані дані свідчать про те, що наявність поширеного специфічного ураження легень та масивного мікобактеріовиділення, визначеного методом мікроскопії мазка мокротиння під час госпіталізації, є прогностичним фактором порушень вуглеводного обміну у хворих під час лікування.

Виявлено позитивний вплив трикомпонентної схеми лікування з призначенням піразинаміду у підтримуючій фазі на стан вуглеводного гомеостазу. Так у пацієнтів, які продовжували отримувати піразинамід ( $n=20$ ), у порівнянні з тими, які припинили його прийом ( $n=27$ ), медіанні показники глюкози натщесерце (4,82 ммоль/л проти 4,23 ммоль/л), постпрандіальної глюкози після вуглеводного навантаження (5,1 ммоль/л проти 5,7 ммоль/л) та індексу НОМА (4,5 проти 1,8) були нижчими на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ).

Установлено, що на тлі лікування АМБП I ряду у хворих на ВДТБ легень відбувається позитивна динаміка показників ліпідного обміну у вигляді збільшення фракції ЛПВЩ у середньому на 10,9 % (з 1,01 ммоль/л до 1,12 ммоль/л), зниження рівня ЛПНЩ - на 10,1% з (3,07 ммоль/л до 2,76 ммоль/л) та ІА - на 7,8 % (з 3,6 Од до 3,32 Од).

З'ясовано, що наприкінці першого місяця лікування АМБП II ряду у хворих відбувається поліпшення метаболічних показників вуглеводного обміну за рахунок зниження рівнів постпрандіальної глюкози після у середньому на 25,0 % (з 5,77 ммоль/л до 4,33 ммоль/л), та інсуліну натщесерце - на 11,4 % (16,33 мкОд/мл до 14,47 мкОд/мл) та, як наслідок – зниження індексу НОМА - на 47,8 % (з 4,25 до 2,22).

На тлі лікування АМБП II ряду виявлене поглиблення порушень ліпідного обміну унаслідок зменшення проатерогенного пулу ЛПВЩ у середньому на 12,1 % (з 1,07 ммоль/л до 0,94 ммоль/л), збільшення атерогенної фракції ЛПНЩ на 13,1 % (з 2,83 ммоль/л до 3,2 ммоль/л) і як наслідок – підвищення ІА на 24,2 % (з 3,14 Од до 3,93 Од).

Установлено, що ступінь зниження початкового рівня вітаміну В1 у хворих на туберкульоз легень із збереженою чутливістю до АМБП (n = 50) має зворотний зв'язок із масивністю мікобактеріовиділення та терміном конверсії мокротиння, тобто чим нижчим є рівень вітаміну В1 на початку лікування, тим масивнішим є мікобактеріовиділення у хворого і тим довше воно зберігається під час лікування, що дозволяє вважати рівень вітаміну В1, встановлений у хворих на початку лікування, прогностичним маркером перебігу туберкульозу. Тяжкий перебіг захворювання (білатеральне ураження легень та тривале мікобактеріовиділення) у хворих на мультирезистентний туберкульоз (n = 33) призводить до дефіциту вітаміну В12, а знижений рівень вітаміну В12 на початку лікування пов'язаний зі тривалим незагоєнням порожнин розпаду у хворих у майбутньому.

Уперше встановлено, що розвиток полінейропатії у хворих на ВДТБ легень пов'язаний з негативною динамікою вітаміну В12 на тлі лікування АМБП II ряду (n = 33). Під час лікування, ми виявили, достовірне ( $p < 0,05$ ) поглиблення дефіциту вітаміну В12, що супроводжувалося уповільненням швидкості проходження збудження по моторним та сенсорним волокнам та збільшенням резидуальної латентності по сенсорним та моторним волокнам нервів нижніх кінцівок (n.tibialis та n.peroneus) у хворих, які отримували схему лікування з АМБП II, де одним з призначених лікарських засобів був лінезолід. Стимуляційна електронейроміографія проводилася хворим на ВДТБ легень, які попередньо були обстежені лікарем-неврологом з метою виключення супутньої периферійної нейропатії. ЕНМГ-дослідження проводив лікар-нейрофізіолог на комплексі комп'ютерному багатофункціональному Нейро-МВП, заводський № 0583КТ. Оцінювалася функція n.tibialis - m. abductor hallucis (область зводу стопи, стимуляція на рівні передплюсни та підколінної ямки) і n.peroneus - m.extensor

digitorum brevis (область зовнішнього краю тильної частини стопи, стимуляція на рівні передплюсни та підколінної ямки). Для визначення моторної та сенсорної провідності були оцінені такі параметри: швидкість проходження збудження моторна (ШПЗм), резидуальна латентність моторна (РЛм), швидкість проходження збудження сенсорна (ШПЗс), резидуальна латентність сенсорна (РЛс).

Встановлений моделюючий ефект патогенетичного лікування розчином ксилітолу на динаміку показників вуглеводного обміну у хворих на деструктивний туберкульоз легень із масивним мікобактеріовиділенням ( $n = 20$ ), у вигляді зменшення показника інсулінорезистентності НОМА-IR з 3,36 до 2,0 ( $p < 0,05$ ) та скорочення тривалості мікобактеріовиділення з  $3,5 \pm 0,3$  міс. до  $2,2 \pm 0,3$  міс., що позитивно впливало на подальшу ефективність лікування хворих.

Отримані у дослідженні результати мають велике практичне значення та дозволяють рекомендувати лікарям-фтизіатрам, а також лікарям загальної практики сімейної медицини проведення ПГТТ, визначення індексу НОМА, глікозильованого гемоглобіну, ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ІА хворим на легеневий туберкульоз, які на початку лікування мають тяжкий перебіг захворювання у вигляді виражених клінічних проявів інтоксикаційного синдрому, масивного мікобактеріовиділення, білатерального ураження легень з деструктивними змінами та украй значним порушенням функції зовнішнього дихання, для вчасної діагностики у таких пацієнтів метаболічних порушень та вирішення питання про призначення додаткової патогенетичної терапії з метою їх корекції.

Також, рекомендувати проведення ПГТТ та визначення індексу НОМА хворим, у яких на тлі застосування АМБП I ряду підвищується рівень печінкових трансаміназ та загального білірубіну для вчасного виявлення розвитку інсулінорезистентності у пацієнтів під час лікування.

Рекомендувати призначення у підтримуючій фазі трикомпонентної схеми лікування з піразинамідом хворим на туберкульоз із збереженою чутливістю до АМБП, у яких наприкінці інтенсивної фази лікування реєструється підвищення

рівня глюкози натщесерце та/або постпрандіальної глюкози, та/або індексу НОМА з метою компенсації порушень вуглеводного обміну у таких пацієнтів.

З метою раннього виявлення порушень з боку периферійної нервової системи та запобігання розвитку полінейропатії на тлі застосування лінезоліду, хворим, яким у лікувальних схемах був призначений даний лікарський засіб, рекомендувати проведення електронейроміографії нижніх кінцівок, визначення рівня вітаміну В12 до початку лікування та через 30 днів терапії, а також проведення корекції дефіциту вітаміну В12 за необхідності.

Після завершення основного курсу хіміотерапії, рекомендувати повторний моніторинг показників ліпідограми хворим на мультирезистентний туберкульоз, у яких лікування препаратами II ряду супроводжувалося гіперхолестеринемією та дисліпопротеїнемією, а також, у разі потреби, призначати їм патогенетичне лікування для зниження кардіоваскулярного ризику у майбутньому.

Призначати додаткове патогенетичне лікування у вигляді курсу внутрішньовенних інфузій розчину ксилітолу хворим на легеневий туберкульоз, які мають індекс інсулінорезистентності понад 2,7 з метою покращення перебігу захворювання, корекції метаболічних порушень та підвищення ефективності їх лікування.

Отримані результати дослідження істотно доповнили арсенал знань про динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів, а також рівня вітамінів В1 та В12 на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами I та II ряду у хворих на легеневий туберкульоз.

За матеріалами дисертації отримано деклараційний патент на корисну модель № 131150 U, МПК G01N33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування перебігу мультирезистентного туберкульозу легень. / Овчаренко І. А., Шевченко О. С., Швець О. М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет (UA).; номер заявки u 2018 06539; заявлено 11.06.2018.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання, Тернопільського

обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Міський протитуберкульозний диспансер» м. Одеси, КНП Богодухівська центральна районна лікарня Богодухівської районної ради, КНП ЦПМСД Богодухівської районної ради, Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради», комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №3», Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру м. Сєверодонецьк, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру.

Ключові слова: туберкульоз легень, інсулінорезистентність, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, вітамін В1, вітамін В12, периферійна полінейропатія, ефективність лікування.

## SUMMARY

Shvets O.M. Optimization of treatment of drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis patients by means of studying carbohydrate and lipid metabolism. – Qualifying research work (manuscript copyright).

Ph.D. thesis, specialty 222 “Medicine”, specialization “Phthiology”. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2020. The defense will be held at Kharkiv National Medical University.

The thesis covers solution of the urgent question of Phthiology, improvement of the efficacy of treatment of drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis by means of studying the dynamics of carbohydrate and lipid metabolism and vitamins B1 and B12 levels during the treatment with first-line and second-line antituberculosis drugs.

The study involved 120 patients: 60 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis and 60 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. The median age was 38.5. There were more men than women: 86 (71.7%) against 34 (28.3%), respectively. The control group consisted of 20 healthy individuals with a median age of 39.1 (20 to 50 years), with the following distribution by gender: men - 11 (55%), women - 9 (45%).

In order to examine the patients, the following general clinical research methods were used: survey to establish complaints, medical history and life history; physical examination to determine heart rate, respiratory movements, blood pressure, height and weight; X-ray examination of the chest; microbiological studies: bacterioscopy of sputum samples, molecular genetic method GeneXpert MTB/RIF and bacteriological method (seeding on dense nutrient medium Levenstein-Jensen and liquid nutrient medium MIDDLEBROOK 7H9 in the system BACTEC MGIT 960), DST to I-line and II-line anti-tuberculosis drugs; blood count test, biochemical blood test; determination of fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) (containing glucose monohydrate 75.0 g), determination of fasting insulin level with calculation of insulin resistance index (HOMA-IR); determination of lipid profile: total cholesterol (TC),

high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), triglycerides, atherogenicity index (AI); determination of levels of vitamins B1 and B12; instrumental researches: spirometry, electroneuromyography.

According to the results of the study, it was found that 38 (31.6%) patients had a disorder of carbohydrate metabolism in the form of insulin resistance (IR), which at the statistical level ( $p < 0.05$ ) was associated with severe disease (bilateral lesions pulmonary parenchyma, the presence and massiveness of bacterial excretion). For this category of patients, significantly higher indicators of TC (4.82 mmol/L vs. 4.85 mmol/L in the group of patients without carbohydrate metabolism disorders), LDL (3.2 mmol/L vs. 2.5 mmol/L in group of patients without carbohydrate metabolism disorders) and AI (3.86 units versus 2.95 units in the group of patients without carbohydrate metabolism disorders), ( $p < 0.05$ ) are characteristic. We found the relationship between the severity of NDTB of the lungs and the degree of manifestation of metabolic disorders. Thus, the increase in the volume of lesions from one lobe of the lungs to total bilateral lesions was accompanied by an increase in the median glycosylated hemoglobin from 4.8% to 7.1%, respectively ( $p < 0.05$ ). Massive bacterial excretion was directly related to a probable increase in postprandial glucose ( $p < 0.05$ ) and atherogenic lipids ( $r = + 0.27$ ;  $p < 0.05$ ,  $n = 120$ ).

It was found that on the 30th day of the treatment with I-line anti-tuberculosis drugs in patients with NDTB of the lungs postprandial glucose level increased (4,34 mmol/L vs 5,29 mmol/L) ( $p < 0.05$ ). Direct links between the insulin resistance index (HOMA-IR) and indicators characterizing the functional state of the liver were revealed: ALT ( $r = + 0.78$ ;  $p < 0.05$ ,  $n=60$ ), AST ( $r = + 0.64$ ;  $p < 0.05$ ,  $n=60$ ), the level of total bilirubin ( $r = + 0.48$ ;  $p < 0.05$ ,  $n=60$ ). Direct correlations was established between the amount of TB lesion at the beginning of TB therapy and fasting blood glucose levels, as well as between bacterioscopically determined bacterial excretion and fasting blood glucose levels and postprandial glycemia after 60 days of chemotherapy. Also, it was found that the lower the massiveness of bacterial excretion detected by the culture method, the lower the level of insulin after 60 days of the intensive phase of the main course of chemotherapy. The data obtained indicate that the presence of common

specific lung lesions and massive bacterial excretion, determined by sputum smear microscopy during hospitalization, is a prognostic factor for carbohydrate metabolism disorders in patients during treatment.

A positive effect of a three-component treatment regimen with pyrazinamide in the phase of continuation on the state of carbohydrate homeostasis was revealed. Thus, in patients who continued to receive pyrazinamide ( $n = 20$ ), compared with those who stopped taking it ( $n = 27$ ), the median fasting glucose levels (4.82 mmol/L vs. 4.23 mmol/L), glucose after carbohydrate loading (5.1 mmol/L against 5.7 mmol/L) and the HOMA index (4.5 vs. 1.8) were significantly ( $p < 0.05$ ) lower.

During the treatment with I-line anti-TB drugs, we found a positive dynamics of lipid metabolism in the form of an increase in the fraction of HDL (average 10.9%) (1.01 mmol/L vs 1.12 mmol/L), a decrease in LDL (average 10.1%) (3.07 mmol/L vs 2.76 mmol/L) and AI (on average by 7.8%) (3.6 units vs 3.32 units).

At the end of the first month of treatment with II-line anti-TB drugs, we found an improvement in metabolic parameters of carbohydrate metabolism due to lower levels of postprandial glucose on average by 25.0 % (5.77 mmol/L vs 4.33 mmol/L), and fasting insulin on average by 11.4 % (16.33  $\mu$ IU/mL vs 14.47  $\mu$ IU/mL) and as the result is a decrease in the HOMA index by an average of 47.8 % (4.25 vs 2.22).

During the first month of treatment with II-line anti-TB drugs, we revealed a deepening of disorders of lipid metabolism due to a decrease in the proatherogenic pool of HDL on average by 12.1 % (1.07 mmol/L vs 0.94 mmol/L), an increase in the atherogenic fraction of LDL on average by 13.1 % (2.83 mmol/L vs 3.2 mmol/L) and as a result – an increase in AI on average by 24.2 % (3.14 units vs 3.93 units).

It was found that the degree of reduction of the initial level of vitamin B1 in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis ( $n = 50$ ) has an inverse relationship with the massiveness of bacterial excretion and sputum conversion time, i.e. the lower the level of vitamin B1 at the beginning of treatment, the more massive the bacterial excretion. the longer it persists during treatment, which allows us to consider the level of vitamin B1 detected at the beginning of treatment of patients, a prognostic marker in the treatment of tuberculosis. Severe course of the disease

(bilateral lung damage and prolonged bacterial excretion) in patients with multidrug-resistant tuberculosis ( $n = 33$ ) leads to vitamin B12 deficiency, and reduced vitamin B12 levels at the beginning of treatment are associated with prolonged non-healing of decay cavities in patients in the future.

For the first time it was established that development of polyneuropathy in patients with NDTB of lungs is associated with the negative dynamics of vitamin B12 against a background of treatment of II-line anti-TB drugs. During treatment, we found a significant ( $p < 0.05$ ) deepening of vitamin B12 deficiency, accompanied by a decrease in the rate of propagation of excitation through motor and sensory fibers and an increase in residual latency along sensory and motor fibers of lower extremity nerves (n.tibialis and n. peroneus) in patients receiving the II-line anti-TB drugs, including linezolid as one of the prescribed drugs. Stimulation electroneuromyography was performed to patients with NDTB of lungs, who were previously examined by a neurologist to exclude concomitant peripheral neuropathy. The ENMG-study was performed by a neurophysiologist at the computer multifunctional Neuro-MVP complex, factory № 0583KT. The function of n.tibialis - m abductor hallucis was estimated (area of the arch of the foot, stimulation at the level of the metatarsus and popliteal fossa) and n.peroneus - m.extensor digitorum brevis (area of the outer edge of the back of the foot, stimulation at the level of the metatarsus and popliteal fossa). To determine the motor and sensory conductivity, the following parameters were evaluated: motor nerve conduction velocity (MNCV), terminal motor latency (TML), sensor nerve conduction velocity (SNCV), terminal sensory latency (TSL).

The modeling effect of a 10-day course of xylitol on the dynamics of carbohydrate metabolism in patients with destructive pulmonary tuberculosis with massive bacterial excretion ( $n = 20$ ), in the form of a decrease in HOMA-IR insulin resistance from 3.36 to 2.0 ( $p < 0.05$ ) and reduction in the duration of bacterial excretion  $\pm 0.3$  months up to  $2.2 \pm 0.3$  months, which had a positive effect on the further effectiveness of treatment of patients, was established.

The obtained results are of great practical importance and allow to recommend to TB doctors, as well as general practitioners of family medicine OGTT, determination of

HOMA-IR, glycosylated hemoglobin, TC, HDL, LDL and AI in patients with pulmonary tuberculosis who have severe clinical manifestations (intoxication syndrome, massive bacterial excretion, bilateral lung damage with destructive changes and extremely severe dysfunction of external respiration) at the beginning, for timely diagnosis of metabolic disorders in such patients and administering additional pathogenetic therapy to correct them.

It is also recommended to perform OGTT and determine the HOMA-IR in patients in whom the level of liver transaminases and total bilirubin increases during the treatment with I-line anti-TB drugs for timely detection of insulin resistance in patients during treatment.

It is recommended to use in the continuation phase a three-component pyrazinamide treatment regimen in patients with drug-susceptible tuberculosis in which at the end of the intensive phase of treatment an increase in fasting glucose and/or postprandial glucose is recorded in order to compensate for disorders of carbohydrate metabolism in such patients.

In order to detect early disorders of the peripheral nervous system and prevent the development of polyneuropathy against a background of the use of linezolid, in patients who were prescribed this drug in the treatment regimens, to recommend electroneuromyography of the lower extremities, determination of vitamin B12 before treatment and 30 days of therapy, and correction of vitamin B12 deficiency if necessary.

After completion of the main course of chemotherapy, it is recommended to re-monitor the lipid profile of patients with multidrug-resistant tuberculosis, in whom treatment with II-line drugs was accompanied by hypercholesterolemia and dyslipoproteinemia, and, if necessary, to prescribe pathogenetic treatment to reduce the future cardiovascular risks.

It is recommended to prescribe additional pathogenetic treatment in the form of intravenous infusions of xylitol solution in patients with pulmonary tuberculosis who have insulin resistance index over 2.7 in order to improve the course of the disease and increase the effectiveness of their treatment.

The results of the study significantly supplemented the arsenal of the knowledge about the dynamics of carbohydrate and lipid metabolism, as well as the level of vitamins B1 and B12 during the treatment with I-line and II-line anti-TB drugs in patients with pulmonary tuberculosis.

According to the materials of thesis, a declaratory patent for a utility model № 131150 U, IPC G01N33 / 48 (2006.01) was obtained. A method for predicting the course of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. / Ovcharenko IA, Shevchenko OS, Shvets OM; applicant and patent owner Kharkiv National Medical University (UA).; application number u 2018 06539; claimed 11/06/2018.

The main provisions and conclusions of the dissertation are implemented in the practice of treatment and prevention facilities of Ukraine: Volyn Regional Territorial Medical TB Association, Ternopil Regional TB Dispensary, KU "City TB Dispensary" of Odessa, Bohodukhiv Central District Hospital of Bohodukhiv District Council, Bohodukhiv District Council, Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical TB Dispensary of Poltava Regional Council", Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional TB Dispensary", Luhansk Regional TB Dispensary in Severodonetsk, Ivano-Frankivsk Regional Phthisiopulmonology Center.

Key words: pulmonary tuberculosis, insulin resistance, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, vitamin B1, vitamin B12, peripheral polyneuropathy, efficacy of the treatment.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Швець О. М., Шевченко О. С., Веретельник О. А. Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну хворих на легеневий туберкульоз в залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення. Експериментальна і клінічна медицина. 2018; 1(78): 95–100.  
**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;
2. Швець О. М. Вивчення ліпідного профілю у хворих на туберкульоз легенів на тлі інсулінорезистентності. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. 2018; 3: 74–80.  
**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;
3. Shevchenko O. S., Todoriko L. D., Ovcharenko I. A., Radzishavska Ye. B., Shvets O. M., Ovcharenko S. S., Semianiv I. O., Vivsyannuk V. V. Dynamics of aldosterone, connective tissue reorganization and glucose level as markers for tuberculosis treatment effectiveness. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(2): 274–280.  
**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;
4. Shvets O. M., Shevchenko O. S. The impact of X-ray severity and mycobacteria excretion on glucose metabolism disorders in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2019; 2: 25–27.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

5. Швець О. М., Шевченко О. С. Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2019; 2(37): 35–40.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

6. Швець О. М., Шевченко О. С., Радзішевська Є. Б. Вивчення показників вуглеводного обміну у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легенів. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2018; 4(35): 59–63.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

7. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Insulin resistance in drug-susceptible pulmonary tuberculosis patients during the first month of antitubercular treatment. Web of Scholar. 2019; 8(38): 13–17.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

8. Швець О. М., Шевченко О. С. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на легеневий туберкульоз на тлі застосування патогенетичної терапії. INFUSION & CHEMOTHERAPY. 2019; 2: 21-26.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку.

*Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

9. Швець О. Н., Шевченко О. С. Результаты лечения химиорезистентного туберкулеза легких среди лиц с впервые установленным диагнозом.

- «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 23-24 листопада. 2017; 212-213; (усна доповідь).
10. Швець О. М., Говардовська О. О. Гендерні та вікові особливості клінічного перебігу та результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. «Проблема людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах»: матеріали науково-практичної конференції, Харків, 29 березня. 2018; 166-167; (усна доповідь).
11. Швець О. М., Шевченко О. С. Діагностична цінність розрахункових індексів інсулінорезистентності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 29 лютого - 1 березня. 2019; 138-139; (усна доповідь).
12. Shvets O. M. Mycobacteria excretion and bilateral tuberculosis injury of lungs as the markers of glucose metabolism disorders. «Future perspectives of science and education» матеріали I міжнародної дистанційної науково-практичної конференції студентів і молодих учених. Актюбэ, Республіка Казахстан, 16-17 мая, 2019; 25-26.
13. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Nosova Ya. V. Changes in lipid metabolic indices during the second-line antitubercular therapy. «International Trends In Science and Technology» Proceedings of the XIII International Scientific and Practical Conference. Warsaw, Poland, May 31, 2019; 33-35; (усна доповідь).
14. Швець О. Н., Шевченко О. С. Влияние противотуберкулезных препаратов на содержание тиамина и цинокобаламина в плазме крови больных туберкулезом. «Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии» матеріали I Конференції Асоціації русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Гродно, Республіка Беларусь, 11-12 июля, 2019; 52-53.

15. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Hematological parameters of pulmonary tuberculosis patients with insulin resistance. Ukrainian-Romanian International Conference “The air has no borders. Healthy lungs are the key to the prosperity of a nation”. Chernivtsi-Suceava, Ukraine- Romania, September 18-21, 2019; 58; (постерна доповідь).
16. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Study of insulin resistance in drug-susceptible pulmonary tuberculosis patients before and during antitubercular therapy. Ukrainian-Romanian International Conference “The air has no borders. Healthy lungs are the key to the prosperity of a nation”. Chernivtsi-Suceava, Ukraine- Romania, September 18-21, 2019; 58-59; (постерна доповідь).
17. Shvets O., Shevchenko O. Vitamins B1 and B12 status in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. «Biomedical perspectives» Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists. Sumy, October 16-18, 2019; 115 (постерна доповідь).

*Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

18. Шевченко О. С., Овчаренко І. А., Швець О. Н. Динамика показателей деструкции легочной ткани и гормонального фона как маркер прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза. Вестник Авиценны. 2019; 1(21): 110–115.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

19. Деклараційний патент на корисну модель № 131150 U, МПК G01N33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування перебігу мультирезистентного туберкульозу легень. / Овчаренко І. А., Шевченко О. С., Швець О. М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет (UA); номер заявки u 2018 06539; заявлено 11.06.2018.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	15
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП .....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	32
1.1 Вплив туберкульозу на вуглеводний обмін.....	32
1.2 Вплив туберкульозу на ліпідний обмін.....	38
1.3 Вітамінний статус хворих на ТБ .....	43
1.4 Вплив антимікобактеріальних препаратів на розвиток метаболічних порушень у хворих на ТБ.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Клінічна характеристика хворих.....	50
2.2 Методи обстеження хворих.....	53
2.3 Схеми лікування та терміни обстеження хворих .....	59
2.4 Методи статистичної обробки результатів.....	61
2.5 Дизайн дослідження.....	62
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ПОЧАТКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ.....	65
3.1. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обміну хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та контрольної групи.....	65
3.2. Вивчення впливу перебігу туберкульозу легень на показники вуглеводного та ліпідного обмінів.....	68
3.3. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ТБ легень залежно від наявності/відсутності інсулінорезистентності.....	72
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ЧУТЛИВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	

НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ І РЯДУ .....	77
4.1. Клініко-рентгенологічна характеристика хворих на вперше діагностований чутливий до АМБП туберкульоз легень.....	77
4.2. Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі застосування чотирикомпонентної схеми лікування АМБП І ряду.....	86
4.3. Порівняльний аналіз метаболічних показників у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень на тлі застосування дво- та трикомпонентних схем у ПФ.....	89
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ІІ РЯДУ.....	94
5.1. Клініко-рентгенологічна характеристика хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень.....	94
5.2. Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень на тлі лікування АМБП ІІ ряду.....	98
5.3 Порівняльний аналіз динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі лікування АМБП І та ІІ ряду.....	105
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ВІТАМІННОГО СТАТУСУ ТА ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЇ У ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ І ТА ІІ РЯДУ.....	112
РОЗДІЛ 7. ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....	123
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	129
ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК.....	167

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АлАТ – аланін-амінотрансфераза;  
АМБП – антимікобактеріальні препарати;  
АМБТ – антимікобактеріальна терапія;  
АсАТ – аспартат-амінотрансфераза;  
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз;  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ЕНМГ – електронейроміографія;  
ЗХ – загальний холестерин;  
ІА – індекс атерогенності;  
ІР – інсулінорезистентність;  
ІФ – інтенсивна фаза;  
КСБ – кислотостійкі бактерії;  
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;  
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності;  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;  
МБТ – мікобактерії туберкульозу;  
Міс. – місяць (ів);  
МР ТБ – мультирезистентний туберкульоз;  
ОКХТ – основний курс хіміотерапії;  
ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест;  
ПП – периферійна полінейропатія;  
ПФ – підтримуюча фаза;  
АМБП – антимікобактеріальні препарати;  
РЛм – резидуальна латентність моторна;  
РЛс – резидуальна латентність сенсорна;  
ТБ – туберкульоз;  
ТГ – тригліцериди;  
ТМЧ – тест на медикаментозну чутливість;  
ЦД – цукровий діабет;

ШПЗ<sub>м</sub> – швидкість проходження збудження по моторним волокнам;

ШПЗ<sub>с</sub> – швидкість проходження збудження по сенсорним волокнам

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Метаболічні захворювання, зокрема, цукровий діабет є визнаним фактором ризику туберкульозу (ТБ) [1, 2, 3, 4]. Водночас, існує думка, що ТБ теж може викликати порушення вуглеводного обміну у вигляді предіабету та бути провокуючим фактором цукрового діабету [5, 6]. Однією з причин розвитку метаболічних порушень у хворих на ТБ може бути полігіповітаміноз [7], а саме дефіцит вітамінів В1 та В12 [8, 9]. Так, нестача вітаміну В12 негативно впливає на засвоєння вуглеводів за рахунок пригнічення процесів гліколізу, а дефіцит коферменту вітаміну В1 (кокарбоксилази) призводить до порушення декарбоксилювання пірвіноградної кислоти, наростання її концентрації у крові, та формування виражених функціональних порушень нервової системи у хворих [9]. Також, ТБ легень супроводжується глибокими змінами ліпідного обміну, які набувають роль самостійних чинників та негативно впливають на перебіг і результат захворювання. Метаболічні порушення ліпідного спектру крові у хворих на ТБ легень мають атерогенний характер та сприяють формуванню атеросклеротичних змін, котрі погіршують кровопостачання всіх життєво важливих органів та створюють передумови для порушень мікроциркуляції та мікротромбоутворення [10].

Особливістю сучасного ТБ є його несприятливий патоморфоз: погіршення клінічної структури, почастищення випадків поширених і деструктивних форм; збільшення питомої ваги ТБ у поєднанні з факторами ризику; підвищення частоти діагностики лікарсько-стійкого ТБ і, зокрема, мультирезистентних форм; низька ефективність лікування хворих [11].

Відомо, що одним з найефективніших шляхів зменшення тягара ТБ та подолання його епідемії є хіміотерапія [12, 13, 14]. Враховуючи появу стійких форм ТБ, арсенал лікарських засобів, що застосовуються у фтизіатрії, нещодавно доповнився новими антибактеріальними препаратами широкого спектру дії, які дозволяють підвищити ефективність лікування хворих [15, 16]. Однак, етіотропні препарати одночасно є антиметаболітами та ксенобіотиками для макроорганізму,

здатні негативно впливати на процеси життєдіяльності, які вже й без того є порушеними у зв'язку з існуючою туберкульозною інтоксикацією. Клінічно це проявляється побічними реакціями антимікобактеріальних препаратів, відсутністю позитивної динаміки [17]. Метаболічні порушення, які виникають у хворих на ТБ внаслідок застосування етіотропної поліхіміотерапії, безумовно, потребують додаткового призначення препаратів з патогенетичною дією. З огляду на це необхідно знати не лише етіотропний, а й органотропний вплив АМБП, що застосовуються.

Актуальність даного дослідження заключається у вивченні порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітамінів В1 та В12 у хворих на туберкульоз легень, та дослідженні впливу різних схем антимікобактеріальної терапії на зазначені метаболічні порушення.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного профілів, вітамінів В1 та В12 з використанням різних комбінацій антимікобактеріальних препаратів.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити причини розвитку інсулінорезистентності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.
2. Вивчити динаміку метаболічних показників під впливом лікування антимікобактеріальними препаратами I ряду.
3. Вивчити динаміку метаболічних показників під впливом лікування антимікобактеріальними препаратами II ряду.
4. Визначити механізми впливу препаратів I та II ряду на динаміку вітамінів В1 та В12 та показників електронейроміографії.
5. Дослідити вплив терапії ксилітолом на патогенетичні механізми метаболічних порушень та ефективність лікування.

*Об'єкт дослідження:* чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень.

*Предмет дослідження:* показники вуглеводного та ліпідного обмінів, рівні вітамінів В1 та В12, електронейроміографічні дані.

*Методи дослідження:* анамнестичний, загальноклінічний, лабораторний, рентгенологічний, інструментальний, мікроскопічний, мікробіологічний, статистичний.

### **Наукова новизна**

Виявлено, що у 38 (31,6 %) обстежених мало місце порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності (ІР), яка була пов'язана з тяжким перебігом захворювання (виражена клінічна симптоматика, різке порушення вентиляційної функції, дефіцит маси тіла, білатеральне ураження легеневої паренхіми, масивне мікобактеріовиділення при госпіталізації). Характерними у цих хворих були достовірно більші показники ЗХ ( $p = 0,01$ ), ЛПНЩ ( $p = 0,004$ ) та ІА ( $p = 0,01$ ). Встановлена залежність між тяжкістю перебігу ВДТБ легень та ступенем прояву метаболічних порушень. Так, збільшення обсягу ураження понад частку легень до тотального двобічного ураження, супроводжувалося підвищенням медіани глікозильованого гемоглобіну від 4,8 % до 7,1 %, відповідно ( $p = 0,04$ ). Масивне мікобактеріовиділення супроводжується вірогідним збільшенням постпрандіального рівня глюкози ( $p = 0,023$ ) та атерогенних ліпідів ( $r = + 0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що на 30-тий день лікування АМБП I ряду у хворих на ВДТБ легень вірогідно ( $p = 0,02$ ) підвищується рівень постпрандіальної глюкози. Виявлені взаємозв'язки між індексом інсулінорезистентності НОМА-ІР та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АлАТ ( $r = +0,78$ ;  $p < 0,05$ ), АсАТ ( $r = + 0,64$ ;  $p < 0,05$ ), рівень загального білірубіну ( $r = + 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлена позитивна динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування АМБП I ряду у вигляді збільшення фракції ЛПВЩ та вірогідного зменшення ЛПНЩ та ІА у порівнянні з групою хворих, які лікувалися АМБП II ряду ( $p = 0,01$ ).

Уперше описані зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів під впливом терапії АМБП II ряду. Виявлене вірогідне ( $p = 0,02$ ) зниження постпрандіального рівня глюкози. На статистично значимому рівні ( $p = 0,05$ ) зменшився показник інсуліну натщесерце та, як наслідок, відбулося вірогідне

зниження індексу НОМА-IR майже у два рази ( $p = 0,01$ ). Про поглиблення порушень ліпідного обміну під час лікування препаратами II ряду свідчило вірогідне ( $p=0,01$ ) збільшення ІА у хворих.

Виявлено, що інсулінорезистентність, яка виникала у хворих впродовж лікування препаратами I ряду в інтенсивній фазі, пов'язана з підвищенням рівнів АлАТ ( $r = + 0,78$ ;  $p < 0,05$ ), АсАТ ( $r = + 0,64$ ;  $p < 0,05$ ), загального білірубину ( $r = + 0,54$ ;  $p < 0,05$ ). Протягом лікування, були виявлені взаємозв'язки між динамікою показників АсАТ та рівнями глюкози натщесерце ( $r = + 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) та після вуглеводного навантаження ( $r = + 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено взаємозв'язки між рівнями інсуліну та загального холестерину ( $r = + 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) і активністю печінкових трансфераз: АлАт ( $r = + 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), АсАТ ( $r = + 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено, що термін конверсії мокротиння мав пряму залежність із рівнем глікемії натщесерце ( $r = + 0,44$ ;  $p < 0,05$ ). А наявність двобічного патологічного процесу у легенях та масивне мікобактеріовиділення підвищували ризик порушення толерантності до глюкози наприкінці інтенсивної фази лікування (60 доз), про що свідчить зв'язок вище згаданих патологічних змін з рівнем глюкози крові натщесерце ( $r = + 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та рівнем глюкози крові після вуглеводного навантаження ( $r = + 0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Уперше встановлено, що розвиток полінейропатії у хворих на ВДТБ легень був пов'язаний з негативною динамікою рівня вітаміну В12 на тлі лікування АМБП II ряду, лікувальна схема яких включала лінезолід. Так, відбувається достовірне ( $p < 0,05$ ) поглиблення дефіциту вітаміну В12 у хворих під час лікування, що супроводжується зменшенням швидкості проходження збудження по моторним та сенсорним волокнам та збільшенням резидуальної латентності по сенсорним та моторним волокнам нервів нижніх кінцівок (*n.tibialis* та *n.peroneus*) у хворих, які отримували схеми з препаратів II ряду у складі яких був лінезолід.

Встановлений позитивний моделюючий ефект застосування ксилітолу на динаміку показників вуглеводного обміну у хворих на деструктивний туберкульоз легень із масивним мікобактеріовиділенням, у вигляді зниження показника

інсулінорезистентності НОМА-IR ( $p < 0,05$ ) та зменшення тривалості мікобактеріовиділення, що впливало на подальшу ефективність лікування хворих.

Наукова новизна дослідження підтверджується деклараційним патентом на корисну модель № 131150 U, МПК G01N33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування перебігу мультирезистентного туберкульозу легень. / Овчаренко І.А., Шевченко О.С., Швець О.М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет (UA).; номер заявки u 2018 06539; заявлено 11.06.2018 та деклараційний патент на корисну модель № 127055 U, МПК G01N33/48 (2006.01).

### **Практичне значення одержаних результатів**

Практичній охороні здоров'я запропоновано проводити пероральний глюкозотолерантний тесту, визначати індекс НОМА, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ та індекс атерогенності хворим на легеневий туберкульоз, які на початку лікування мають тяжкий перебіг захворювання у вигляді вираженого інтоксикаційного синдрому, масивного мікобактеріовиділення, білатерального ураження легень з деструктивними змінами та значним порушенням функції зовнішнього дихання з метою вчасної діагностики метаболічних порушень у таких пацієнтів та вирішення питання про призначення додаткової патогенетичної терапії з метою їх корекції.

З метою вчасного виявлення розвитку інсулінорезистентності у процесі лікування, рекомендоване проведення ПГТТ та визначення індексу НОМА хворим, у яких на тлі застосування АМБП I ряду підвищується рівень печінкових трансаміназ та загального білірубіну.

З метою компенсації порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень, які наприкінці інтенсивної фази лікування мають підвищений рівень глюкози натщесерце та постпрандіальної глюкози, та індексу НОМА, у підтримуючій фазі рекомендовано призначати трикомпонентну схему лікування з піразинамідом.

З метою раннього виявлення порушень з боку периферійної нервової системи та запобігання розвитку полінейропатії на тлі застосування лінезоліду, у хворих на туберкульоз легень, рекомендовано проведення електронеуроміографії нижніх

кінцівок, визначення рівня вітаміну В12 до початку лікування та через 30 днів терапії, а також проведення корекції дефіциту вітаміну В12 за необхідності.

Для зниження кардіоваскулярного ризику, хворим на МР ТБ, у яких лікування препаратами II ряду супроводжувалося гіперхолестеринемією та дисліпопротеїнемією, рекомендований повторний моніторинг показників ліпідограми після завершення основного курсу хіміотерапії та призначення патогенетичного лікування у разі потреби.

З метою покращення перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування, хворим на туберкульоз легень, які мають індекс інсулінорезистентності понад 2,7, рекомендовано доповнити етіотропне лікування курсом внутрішньовенних інфузій розчину ксилітолу.

Основні результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Міський протитуберкульозний диспансер» м. Одеси, КНП Богодухівська центральна районна лікарня Богодухівської районної ради, КНП ЦПМСД Богодухівської районної ради, Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради», комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №3», Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру м. Сєверодонецьк, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру.

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри фтизіатрії та пульмонології ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», кафедри фтизіатрії та пульмонології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри фтизіатрії та пульмонології Одеського національного медичного університету.

Дисертація виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на підставі вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного та білкового обміну» (№ держреєстрації 0119U002903).

### **Особистий внесок здобувача**

Здобувачка самостійно визначила актуальний напрямок досліджень, сформулювала мету та завдання роботи, особисто проводила підбір тематичних хворих та їх клінічне обстеження, згідно з розробленими критеріями включення, сформувала електронну базу даних за результатами обстеження, здійснила статистичне опрацювання результатів, забезпечила впровадження результатів дослідження до практичної діяльності закладів охорони здоров'я.

### **Апробація дисертації**

Матеріали дисертації публікувалися, доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 23-24 листопада, 2017 р.); «Проблема людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах» (м. Харків, 29 березня, 2018 р.); «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 29 лютого - 1 березня, 2019 р.); «Future perspectives of science and education» (г. Актюбэ, Республіка Казахстан, 16-17 мая, 2019 г.); «International Trends In Science and Technology» (Warsaw, Poland, May 31, 2019); «Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии» (г. Гродно, Республіка Беларусь, 11-12 июля, 2019 г.); “The air has no borders. Healthy lungs are the key to the prosperity of a nation” (Chernivtsi-Suceava, Ukraine- Romania, September 18-21, 2019); «Biomedical perspectives» (Ukraine, Sumy, October 16-18, 2019).

### **Публікації**

За результатами роботи опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 9 статей та 1 патент на корисну модель. У тому числі, 3 статті опубліковані в

іноземних журналах, 5 - у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 1 стаття в іншому виданні. Також, опубліковано 9 тез-доповідей у матеріалах вітчизняних та закордонних міжнародних науково-практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту й складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків; ілюстрована 28 рисунками та 23 таблицями. Перелік літератури містить 189 джерел, з них 18 кирилицею та 171 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Вплив туберкульозу на вуглеводний обмін

Туберкульоз – одна з найбільш небезпечних інфекційних хвороб з високими показниками летальності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) глобальними зусиллями, спрямованими на протидію цьому грізному захворюванню, починаючи з 2000 року, вдалося врятувати приблизно 53 мільйони життів та знизити рівень смертності на 37 %. Однак, незважаючи на це, у 2018 році ТБ був визнаний інфекційним захворюванням, яке спричинило найбільшу кількість смертей. Так, у світі було зафіксовано 10 мільйонів випадків захворювання та 1,6 мільйона смертей від ТБ [12]. За оцінками вчених, мікобактерією туберкульозу (МБТ) інфікована третина населення світу, з них близько у 10 % впродовж усього життя може розвинутися активне захворювання [19, 20, 21].

Однак, вірогідність захворіти на ТБ значно зростає між людей, які мають фактори ризику у вигляді супутніх захворювань, патологічних станів або шкідливих звичок, що послаблюють захисні сили організму. До п'ятірки найбільш значущих факторів ризику щодо захворювання на ТБ, на думку експертів ВООЗ, входять: ВІЛ-інфекція, недостатнє харчування, цукровий діабет (ЦД) та шкідливі звички (тютюнопаління та зловживання алкоголем). Так, ВІЛ-інфіковані особи хворіють на ТБ у 20 разів частіше за населення без супутніх захворювань, у людей з недостатнім харчуванням ТБ виникає в середньому втричі частіше, а у хворих на ЦД ризик розвитку захворювання на ТБ є вищим у 2,3 - 4,3 рази [22, 23, 24, 25, 26]. Наприкінці 2017 року у світі нараховувалося близько 36 млн ВІЛ-інфікованих осіб, в той час як кількість хворих на ЦД була майже у 13 разів більшою - 460 млн осіб [12, 27]. Захворюваність на ЦД зростає з кожним роком. Так, за прогнозами експертів Міжнародної Діабетичної Асоціації (IDF), у 2045 році кількість хворих на ЦД може сягнути 629 млн [12, 27, 28]. Тому, незважаючи на те, що індивідуальний ризик виникнення ТБ у хворих на ЦД значно нижчий за ризик

хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, у державах з високим тягарем ЦД, саме це захворювання відіграє ключову роль у питанні контролю над рівнем захворюваності на ТБ.

Коморбідність ТБ/ЦД є не менш актуальною проблемою для нашої країни. За даними центру громадського здоров'я МОЗ України, у 2016 році захворюваність на поєднану патологію ТБ/ЦД в Україні сягала 2,5 на 100 тис. населення (виявлено 1 044 випадки), що становить близько 3,1% від загальної кількості виявлених випадків ТБ, а в 2015 році цей відсоток складав 2,7%. Також, зросла кількість випадків поєднаної патології серед хворих на мультирезистентний ТБ: ЦД у якості супутнього захворювання виявлено у 4,2% хворих у 2016 році на противагу 3,7% у 2015 році [27, 28].

Цукровий діабет (ЦД) є визнаним фактором ризику та фоновим захворюванням, яке обтяжує перебіг ТБ, ускладнює процес його лікування, знижує ефективність терапії та стає причиною ранніх рецидивів захворювання [22, 24, 29, 30]. Висловлюється думка про двонаправлений зв'язок між обома цими хворобами [31, 32, 33], однак єдиного погляду на питання, чи може ТБ стати причиною розвитку ЦД немає.

З часу інфікування МБТ до розвитку активного захворювання, в організмі хворого відбувається ряд імунологічних реакцій, направлених на знищення чужорідного інфекційного агенту. Поміж таких – синтез прозапальних та протизапальних цитокінів, вивільнення оксиду азоту та реактивних форм кисню макрофагами [34, 35]. В основі патогенезу ЦД, пов'язаного з ожирінням, також лежить підвищення секреції прозапальних цитокінів, утворення реактивних форм кисню та оксиду азоту, які викликають інсулінорезистентність та появу гіперглікемії [36]. Тому ідентичні імунні реакції, що відбуваються в організмі господаря у відповідь на проникнення МБТ, можуть стати підґрунтям розвитку гіперглікемії у хворих на ТБ [4]. Деякі автори вважають, що такі порушення мають транзиторний характер, зникаючи після курсу специфічного лікування [37]. Інші автори схиляються до думки, що ТБ може викликати ЦД у осіб, які раніше на нього не страждали, а тривале порушення вуглеводного обміну під час активного

туберкульозного процесу утворює зачароване коло, в якому недостатньо контрольований рівень глюкози крові може призвести до обтяженого перебігу ТБ та спровокувати ускладнення у вигляді кардіоваскулярних порушень [38]. Є дані про трансформацію латентних порушень вуглеводного обміну у маніфестний ЦД у 22% випадків протягом 1-4 років спостереження за хворими на ТБ [39].

Ще одним фактором ризику захворювання на ТБ є предіабет, який також пов'язаний з високим ризиком виникнення ЦД з щорічним показником прогресування 5 -10%. [40, 41].

Предіабет — порушення вуглеводного обміну, що передує маніфестації ЦД та визначається як проміжний стан гіперглікемії з рівнем глюкози вищим від нормального, але нижчим за діагностичний рівень ЦД. Цей термін введений Американською діабетичною асоціацією (АДА) у 1997 році та офіційно застосовується з 2005 року. Даний стан містить декілька рівнів: порушення глікемії натщесерце, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і власне предіабет [42]. Діагностичні критерії предіабету різняться у різних країнах, тому дані щодо його поширеності можуть сильно варіювати [43]. Але, незважаючи на ці відмінності, проведені оцінювання свідчать за те, що кількість людей, які мають порушення вуглеводного обміну у вигляді предіабету, швидко зростає у всіх регіонах світу. За даними CDC, (центр контролю та профілактики захворювань США) у 2016 році лише у США налічувалося майже 86 мільйонів дорослих хворих на предіабет, 90 % з яких навіть не знали про цю проблему. Нажаль, в Україні не існує статистики щодо предіабету в нашій державі, хоча, за максимальними прогнозами міжнародної діабетичної асоціації (IDF 2017), його поширеність становить приблизно 10 % серед дорослого населення. Загалом на ЦД та предіабет в Україні страждає близько 7,8 млн осіб [27, 42, 44]. Вченими світу предіабет все частіше визнається як серйозний метаболічний стан, що не тільки прогнозує високу ймовірність виникнення ЦД в майбутньому, а й підвищує ризик розвитку багатьох захворювань, які часто супроводжують ЦД: діабетична ретинопатія, нейропатія, нефропатія та макроваскулярні ускладнення [45, 46, 47]. Предіабет включено до Міжнародної класифікації хвороб, 10-го перегляду та

присвоєно код R 73.09, яким зазначається "предіабет" як окремий патологічний стан [48]. У переважній більшості осіб (70%), які страждають на предіабет, ризик виникнення ЦД зберігається все життя і лише у 25% випадків спостерігається трансформація предіабету у ЦД 2 типу протягом найближчих 3-5 років [49, 50]. Предіабет пов'язаний зі співіснуючими інсулінорезистентністю та дисфункцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози, які розвиваються як правило ще до початку маніфестації дисглікемічних порушень [51, 52].

Сьогодні проблема порушень вуглеводного обміну у хворих на ТБ є предметом вивчення багатьох науковців світу. За даними сучасної наукової літератури, порушення вуглеводного обміну у формі предіабету діагностують у 27% - 37,5% хворих на ТБ [53, 54, 55, 56, 57, 58]. Автори вказують на важливу роль глікозильованого гемоглобіну як прогностичного маркера клінічного перебігу легеневого туберкульозу та результатів його лікування [59].

За фізіологічних умов у організмі здорової людини здійснюється жорсткий контроль над коливаннями рівня глюкози протягом доби. Концентрація глюкози в плазмі залежить від відносної швидкості, з якою глюкоза циркулює в крові, а також від швидкості розподілу її на рівні клітин-мішеней [60, 61]. Процеси регуляції гомеостазу глюкози натщесерце та в постпрандіальному періоді перебувають під багаторівневим мультигормональним контролем та мають ряд суттєвих відмінностей. Близько половини глюкози, що надходить в системний кровотік людини натщесерце, утворюється в результаті глікогенолізу (розпаду глікогену, який депонується в печінці), інша половина являє собою заново синтезовані (в процесі глюконеогенезу) молекули глюкози. Субстратом для утворення такої глюкози є лактат, гліцерин, аланін та інші амінокислоти, а єдиними органами, здатними до глюконеогенезу в організмі людини вважаються печінка та нирки (завдяки тому, що вони містять значну кількість ферменту глюкозо-6-фосфатази). Результатами досліджень, проведених за останні роки, встановлено, що в постабсорбційному періоді, печінка та нирки людини синтезують майже однакову кількість глюкози. Таким чином, після нічного голодування, у системний кровотік потрапляє 75-80% глюкози, що синтезується

печінкою та 20-25% глюкози, синтезованої нирками. Запаси глікогену в печінці є досить обмеженими і вже через 48 годин голодування практично вся глюкоза, що циркулює у кровотоці, є результатом глюконеогенезу. Важливо відзначити, що печінка та нирки використовують різні субстрати, що є попередниками глюконеогенезу та мають різну гормональну регуляцію синтезу глюкози *de novo*. Хоча лактат є основним субстратом глюконеогенезу в обох органах, все ж нирки використовують переважно глютамін, а печінка – аланін [61, 62]. Інсулін пригнічує синтез глюкози обома органами, в той час як глюкагон стимулює продукцію глюкози тільки печінкою, за рахунок глікогенолізу. Катехоламіни безпосередньо впливають на продукцію глюкози нирками, хоча опосередковано можуть впливати на синтез глюкози як нирками, так і печінкою за рахунок збільшення доступності глюконеогенних субстратів та пригнічення секреції інсуліну. Кортизол, гормон росту та гормони щитоподібної залози чинять тривалий стимулюючий ефект на вироблення глюкози печінкою (протягом декількох днів) [61, 63]. Розвитку гіперглікемії після прийому їжі перешкоджає пригнічення ендогенного синтезу глюкози. Провідну роль в пригніченні продукції глюкози в печінці відіграє інсулін. Печінка відповідає за утилізацію понад третини перорального навантаження глюкозою у здорових осіб [64]. Інша частина глюкози, що надходить з кишечника, потрапляє в загальний кровотік. Близько 2/3 її кількості поглинається м'язами та жировою тканиною, що зумовлено збільшенням проникності мембран м'язових та жирових клітин для глюкози під впливом високої концентрації інсуліну. Глюкоза в м'язах відкладається у формі глікогену, а в жирових клітинах перетворюється в жири. Решту глюкози із загального кровотоку поглинають інші (інсулінонезалежні) клітини. Печінковий глюконеогенез також сповільнюється і молекули глюкози, отримані в результаті цього шляху перетворення, зазвичай не надходять в системну циркуляцію, а в значній мірі йдуть на синтез глікогену в печінці. Нирковий глюконеогенез після прийому їжі збільшується приблизно вдвічі та становить близько 60% ендогенної продукції глюкози [65].

До глибоких метаболічних порушень макроорганізму призводять гострі інфекційні захворювання. У патологічний процес втягуються усі види обміну: вуглеводний, ліпідний, білковий та обмін амінокислот. Одним з проявів впливу інфекційного агенту на організм людини є стресова гіперглікемія. На тлі вираженої гіперглікемії активується процес глікозилювання білків, в тому числі транспортних білків та білків-рецепторів інсуліну, що призводить до порушення їх функції. Крім цього, відзначається також зниження абсолютної кількості рецепторів на мембранах клітин інсуліночутливих тканин. Таким чином, незважаючи на наявність гіперглікемії, інсулінозалежні тканини відчувають нестачу енергетичних субстратів. Переважання анаеробного розпаду глюкози над аеробним призводить до виснаження запасів глікогену в печінці, гіперлактатемії та посиленню оксидативного стресу який, в свою чергу, сприяє підтримці гіперглікемії [66, 67].

Експериментально доведено, що запалення дихальних шляхів, яке виникає під час ряду легневих захворювань, навіть у хворих без надмірної ваги тіла та проявів системної гіпоксемії, може призвести до розвитку системної ІР [67]. Визначення інсулінорезистентності вперше було запропоноване у 1998 р. На думку фахівців асоціації, ІР це порушення біологічної відповіді (метаболічної та молекулярно-генетичної) на інсулін (екзогенний та ендогенний); порушення метаболізму вуглеводів, жирів, білків; зміна синтезу ДНК, регуляції транскрипції генів, процесів диференціювання та росту клітин, тканин організму [69].

До формування інсулінорезистентності призводить гіперінсулінемія будь-якого походження. В умовах надлишку інсуліну в патологічний процес втягуються всі тканини, які мають інсулінові рецептори, включаючи  $\beta$ -клітини підшлункової залози. Дефектна передача інсулінового сигналу в  $\beta$ -клітинах порушує стимульоване глюкозою вивільнення інсуліну. Гіперінсулінемія генерує і підтримує резистентність до інсуліну незалежно від основної патології. Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність та порушення стимульованого глюкозою вивільнення інсуліну пов'язані біологічно. При цьому один процес (гіперінсулінемія) може генерувати всі три інших одночасно [69, 70, 71].

Доведено, що гіперінсулінемія та ІР чинять шкідливий вплив на організм навіть у осіб без порушення толерантності до глюкози. Так, ряд дослідників вказали, що рівень інсуліну в плазмі натще понад 39 мк Од/мл або більше був пов'язаний із підвищеним ризиком (31%) виникнення серцево-судинних подій у осіб без ЦД. ІР є початковою ланкою в процесі переходу від нормальної глікемії до порушення толерантності до глюкози та розвитку ЦД [71, 72]. Доки  $\beta$ -клітини підшлункової залози здатні виробляти достатню кількість інсуліну і підтримувати стан гіперінсулінемії, гіперглікемія буде відсутня. Однак за виснаженням резервів  $\beta$ -клітин виникає стан відносної недостатності інсуліну, що проявляється підвищенням рівня глюкози в крові. Як результат, порушуються основні метаболічні процеси в організмі – вуглеводний, ліпідний та білковий обмін, порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо. Показники глікемії при цьому мають неухильну тенденцію до зростання. Спочатку підвищується рівень глікемії після їжі (постпрандіальна гіперглікемія), потім – рівень глікемії натщесерце. Порушення толерантності до глюкози (латентний ЦД) може прогресувати і призводити до розвитку явного ЦД 2-го типу [73].

## 1.2 Вплив туберкульозу на ліпідний обмін

Холестерин (ХС) – органічний стероїд, який бере участь у відтворенні статевих гормонів та гормонів надниркових залоз і є важливим компонентом мембрани клітини. Циркуляція ХС між тканинами та печінкою здійснюється за допомогою ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності. Низький рівень ХС в крові прямо пов'язаний із збільшенням кількості захворювань, в тому числі й на ТБ. ХС, що входить до складу клітинної мембрани лімфоцитів має важливе значення для реалізації їх цитотоксичної функції. Нездатність макрофагів поглинати МБТ через низький вміст ХС в їх клітинній мембрані вважається ключовим дефектом у захисній системі хворого проти ТБ [74, 75].

Протягом останніх 10-15 років відродився інтерес до ролі ліпідів у персистуванні та реплікації МБТ та формуванні туберкульозних змін в легенях у експериментальних тварин та людини. Зважаючи на ліпідну природу оболонки МБТ, це питання привертало велику увагу в доантибактеріальний період. У той час в результаті серйозних досліджень з використанням морфологічних, гістохімічних та біохімічних методів було встановлено, що в осередку туберкульозного запалення відбувається руйнування тканинного ліпопротеїдного комплексу. При цьому відбувається денатурація білка, та розпад фосфоліпідів, внаслідок чого вивільнюється фосфорна кислота, яка частково розноситься з током крові, а частково утворює фосфорнокислий кальцій, що просочує некротизований субстрат, в якому залишається холестерин. Жирні кислоти, що вивільнюються з фосфоліпідів утворюють з ним ефіри холестерину та естерифікуються з гліцерином, утворюючи тригліцериди. Таким чином, вогнище казеозного некрозу формують холестерин, його ефіри та тригліцериди, просочені солями кальцію [10, 76].

З появою антибактеріальної терапії інтерес до цих досліджень, здавалося, втратив актуальність. Однак, в останні роки у зв'язку із виникненням фактора мультирезистентності та розширеної резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів, що значно обмежує ефективність специфічного лікування, питанню про механізми взаємовідносин МБТ з антимікробними системами організму господаря знову стала приділятися належна увага, зокрема як одному з шляхів пошуку підходів до можливості створення принципово нових лікарських препаратів. При цьому питання участі ліпідів в еволюції туберкульозного вогнища знову опинилося в центрі уваги. Встановлено, що при потраплянні МБТ до організму людини початкова імунна відповідь, після розпізнавання патогену toll-рецепторами, реалізується як фагоцитоз МБТ макрофагами з мобілізацією в останніх таких первинних антимікробних механізмів, як «вибухове утворення» АФК (активні форми кисню) та РІА (реактивні інтермедіати азоту), здатних забезпечити кілінг МБТ. У свою чергу, МБТ генерують та вивільняють у своє мікрооточення (у внутрішньоклітинне

середовище) комплекс ферментів, під впливом яких запускається початковий етап деградації наявного в клітині ХС. Продукти деградації ХС чинять пригнічуючий вплив на вироблення АФК та РІА і таким чином послаблюють бактерицидну активність макрофагів [77].

Вплив фагоцитованих МБТ на метаболічний та функціональний статус макрофагів хворого здійснюється через ліпід-чутливі ядерні рецептори макрофагів, які є сенсорами для міколових (жирних) кислот, на які багата клітинна оболонка МБТ. Ліпід-чутливі ядерні рецептори макрофагів беруть участь у диференціюванні та ліпідному метаболізмі клітин вродженого імунітету, до яких відносяться макрофаги. Опосередковано через ці рецептори в макрофагах активується продукція АФК та РІА, відбувається біогенез фаголізосом, модулюється загибель фагоцитів через апоптоз та аутофагію, стимулюється їх диференціювання в пінисті клітини. Пінисті клітини є оптимальним середовищем для персистування та реплікації МБТ, їх протоплазма містить велику кількість ліпідів у вигляді крапель (ХС, ефіри холестерину - ЕХС, ТГ), які слугують нутрієнтами для МБТ в якості джерела вуглецю та енергозабезпечення. Ліпіди пінистих клітин синтезуються в останніх *de novo* і надходять ззовні в процесі поглинання макрофагами окислених ЛПНЩ при посередництві поверхневих scavenger-рецепторів, експресію яких індукують МБТ [77, 78].

У процесі розвитку локального туберкульозного процесу визначальна роль належить збільшеному поглинанню інфікованими макрофагами ЛПНЩ при одночасному біогенезі в них ліпідів *de novo*. Далі відбувається трансформація макрофагів в пінисті клітини, окислення в них ліпідів та подальша масивна загибель пінистих клітин з формуванням казеозного некрозу, основним компонентом якого стають ліпіди, що містилися в цих клітинах [77].

Стан ліпідного обміну у хворих на туберкульоз з давніх часів розглядали як важливий компонент імунобіологічного стану організму, хоча оцінка характеру цих зв'язків з плином часу зазнала кардинальних змін. Сьогодні переважна більшість дослідників розглядають ХС в біологічних середовищах організму хворого як фактор, що сприяє персистуванню та реплікації МБТ [79].

У досліді на мишах було показано, що експериментальна гіперхолестеринемія знижувала у тварин первинну адаптивну імунну відповідь по відношенню до МБТ. В умовах інфікування це проявлялося поширеним запаленням, множинними ділянками некрозу в тканинах, бурхливим розмноженням бактеріальної популяції та скороченням термінів виживання тварин. Автори вважали, що під час експериментальної інфекції ХС в середовищі існування МБТ використовувався в якості нутрієнта [80]. Аналогічні результати були отримані в експерименті на морських свинках, у яких високий вміст ХС в раціоні супроводжувався значним збільшенням бактеріальної популяції в легенях інфікованих МБТ тварин [81].

ХС, що міститься в клітинних мембранах хворого в якості структурного компонента, приймає участь у проникненні МБТ у макрофаг. Внутрішньоклітинно, МБТ поглинають ХС з мікрооточення, руйнуючи його та використовуючи метаболіти, що утворюються, в якості джерела вуглецю та енергозабезпечення. Продукти метаболізму ХС беруть участь у формуванні ліпідного фактора вірулентності МБТ. Особливо важливим для МБТ є метаболізм ХС в латентній фазі інфекції. З огляду на вже доведену важливу роль ХС в життєвому циклі МБТ висловлюються думки, що вивчені етапи внутрішньоклітинної деградації ХС в МБТ можуть бути використані в якості мішеней при створенні принципово нових лікарських препаратів для боротьби з хіміорезистентними штамами МБТ [76, 79, 82, 83].

Теза про те, що в процесі інфікування МБТ імпортують та метаболізують ХС хворого, підтверджена рядом дослідників. Можливість тривалого персистування МБТ пов'язана саме з їх здатністю використовувати доступні нутрієнти з організму господаря. Перш за все це стосується ліпідів, вміст яких в туберкульозній гранулемі (пінистих клітинах) дуже високий, а в казеозі становить основну частину його субстрату. Використання ліпідів туберкульозної гранулеми, зокрема казеозу, забезпечується у МБТ через спеціалізовані метаболічні шляхи, причому серед всіх ліпідів домінуюче значення для персистування МБТ має саме ХС [76, 77, 81]. В останні роки склалася чітка концепція з приводу взаємозв'язків

між ліпідним обміном в організмі господаря та МБТ, суть якої полягає в тому, що проникнення МБТ у макрофаги, які беруть участь у формуванні гранулеми, викликає в них дисрегуляцію процесів синтезу, поглинання та секвстрації ліпідів, внаслідок чого їх вміст у туберкульозній гранулемі набагато перевищує такий в інтактній легеневій тканині. В результаті дисбалансу між поглинанням і вивільненням ЛПНЩ, макрофаги, в яких відбувається накопичення ліпідів, трансформуються в пінисті клітини. При цьому ХС, що вивільняється в макрофагах з ЛПНЩ, використовується МБТ як джерело вуглецю та енергії, що забезпечує їх персистування в латентну фазу інфекції. Існують дані, що метаболізм ліпідів в МБТ є вирішальним фактором у формуванні їх вірулентності. У процесі активізації інфекції перенавантажені ліпідами клітини гинуть, ліпіди що містилися в них перетворюються на казеоз, останній розріджується, порушується цілісність клітинних структур і відбувається поширення інфекції [79]. Встановлено, що при вираженому дисбалансі в системі ПОЛ – АОЗ (перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту) в організмі хворого утворюється надлишок окислених ЛПНЩ, які чинять найбільш виражений підсилюючий ефект на персистування МБТ в макрофагах [75, 84].

*M. Tuberculosis* активно виділяє токсини, які зумовлюють серйозні порушення в структурі клітинних мембран хворого, через активізацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), тому порушення обміну ліпідів у хворих супроводжується дисфункцією органів, особливо багатих цими речовинами, таких як нервова тканина та печінка. Передбачається, що центральною ланкою порушень ліпідного обміну, що виникають у хворих на ТБ є пригнічення та порушення синтезу фосфоліпідів (ФЛ), що визначають структуру і функцію клітинних мембран та стійкість у водному середовищі транспортних ліпопротеїдів (ЛП). На тлі дефіциту та зміни фракційного складу ФЛ страждає і те й інше. Другим принциповим аспектом є порушення нормального спектра транспортних ЛП у вигляді зменшення процентного вмісту апоА-ЛП (ЛПВЩ), які є стійкими у водному середовищі та забезпечують відтік надлишку ХС від клітин, та збільшення кількості апоВ-ЛП (ЛПНЩ та ЛПДНЩ), що принципово мають

атерогенний потенціал. Зміни в ліпопротеїновому спектрі супроводжуються пригніченням процесів естерифікації ХС і зниження частки ЕХС в ЛПНЩ при збільшенні в них частки вільного ХС [84].

Нарешті, третім кардинальним процесом у ліпідному обміні хворих на ТБ легень є зменшення ліполітичної активності крові як за рахунок неспецифічної ліпази (ймовірно печінкового походження), так і плазмової ЛПЛ, що забезпечує ліполіз ТГ в складі хіломікронів. Безперечним лишається той факт, що активність сироваткових ліполітичних ферментів дуже точно відображає імунобіологічний статус організму у хворих на туберкульоз легень. Однак, механізм цього взаємозв'язку на сьогодні залишається невідомим [85].

Атерогенні зрушення у ліпідному спектрі крові неминуче сприяють формуванню атеросклеротичних змін, які, у свою чергу, погіршують кровопостачання всіх життєво важливих органів та формують передумови до порушень мікроциркуляції та мікротромбоутворення. Вираженість порушень в процесах фосфоліпідного та холестеринового обміну чітко пов'язана зі ступенем декомпенсації в системі ПОЛ -АОЗ і дисгормональними змінами.

### 1.3 Вітамінний статус хворих на ТБ

Відомо, що вітаміни є каталізаторами обмінних процесів. Вони всебічно впливають на обмін речовин, діяльність нервової системи, ендокринних залоз поліпшують процеси дезінтоксикації та приймають участь у формуванні імунної відповіді організму [86, 87]. В літературі трапляються праці у яких вивчається вплив вітаміну D на перебіг захворювання та результати лікування у хворих на ТБ [88, 89, 90], у той час як вивченню вітамінів групи B достатньої уваги не приділяється.

Вітаміни групи B (B1, B6 і B12) є водорозчинними органічними вітамінами, які приймають активну участь у забезпеченні життєдіяльності, формуванні та росту тканин. Дані вітаміни сприяють структурному відновленню нервової системи, отже мають фундаментальне значення для її нормального

функціонування [91, 92]. Доведена роль цієї групи вітамінів у прискоренні метаболічних процесів [93].

Вітамін В1 (тіамін) не синтезується в організмі людини й у більшості (60 — 70 %) хворих на ТБ до лікування спостерігається його дефіцит. Завдяки тому, що вітамін В1 є активним мембранним компонентом аксоплазми, синапсом та мітохондрій клітин, він відіграє важливу роль у підтриманні стабільності клітинних мембран і забезпечує фізіологічний захист нейроцитів, зокрема, їх аксональної мембрани. Доведено, що вітамін В1 захищає мембрани клітин від цитотоксичного впливу етанолу, та чинить неспецифічний стабілізуючий ефект на аксональну мембрану нейроцитів [94]. Дефіцит вітаміну В1 призводить до порушень мієліногенезу, внаслідок чого зменшується діаметр мієлінових волокон, що стає причиною змін з боку ЦНС: знижується швидкість нейральної провідності, порушується нервова електрична активність. Тривалий дефіцит вітаміну В1 викликає розвиток дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії, особливо при цьому страждають периферійні нервові волокна нижніх кінцівок. Клінічно полінейропатія, що пов'язана з дефіцитом вітаміну В1, проявляється повільно прогресуючою, двобічною, дистальною, болісною парестезією, яку ще називають синдромом неспокійних ніг. Відсутність належного лікування, з часом призводить до змін ходи (степажу) та м'язової слабкості нижніх кінцівок [95]. Існують дані про те, що фізіологічно активна форма вітаміну В1 - тіамінфосфат (тіамінпірофосфат) - відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози та енергії у мозку і діє як коензим деяких реакцій вуглеводного обміну [96].

Вітамін В6 (піридоксин) активно приймає участь у синтезі нейромедіаторів. У фосфорильованій формі, він забезпечує процеси декарбоксілювання, переамінування, дезамінування амінокислот, бере участь у процесах синтезу білка, ферментів, гемоглобіну, простагландинів, обміні серотоніну, катехоламінів, глютамінової кислоти, ГАМК, гістаміну, покращує процеси використання ненасичених жирних кислот, знижує рівень холестерину та ліпідів у крові,

покращує скоротливу здатність міокарду, сприяє перетворенню фолієвої кислоти у її активну форму [97].

Вітамін В12 (ціанокобаламін) є надзвичайно необхідним для забезпечення нормального процесу кровотворення та дозрівання еритроцитів, а у складі коферментів, сприяє реплікації та росту клітин. Він приймає участь у формуванні білкових та жирових структур захисного мієлінового шару, хоча дотепер лишаються повністю не вивченими точні механізми його дії. Відомим є той факт, що метилкобаламін (одна з коферментних форм кобаламіну) сприяє синтезу лецитину, дефіцит якого призводить до стоншення мієлінової оболонки нервових волокон [98, 99]. Виникнення неврологічних симптомів у хворих з недостатнім рівнем ціанокобаламіну пояснюється відсутністю утворення S-аденозилметионіну та підвищенням рівня загального гомоцистеїну у плазмі крові, що асоційовано зі збільшенням ризику тромбозу та інсульту [100].

#### 1.4 Вплив антимікобактеріальних препаратів на розвиток метаболічних порушень у хворих на ТБ

Периферійна полінейропатія (ПП) є доволі частим явищем у хворих на ТБ. Виділяють декілька причин, що здатні спровокувати розвиток ПП у хворих. Перш за все, це власне вплив туберкульозної інтоксикації та специфічного запалення на нервові волокна [101, 102, 102]. Неабияку роль у виникненні ПП у хворих на ТБ відіграють супутні (фонові) захворювання, такі як ВІЛ/СНІД, ЦД [104, 105, 106]. ПП може бути зумовлена токсичним впливом АМБП [107, 108, 109]. Нейротоксичний ефект, певною мірою, можуть чинити деякі АМБП I та II ряду, які застосовуються під час лікування пацієнтів як з чутливим до АМБП ТБ так і з МР-ТБ. В літературі описані поодинокі випадки розвитку ПП на тлі застосування етамбутолу з поступовою регресією патологічних змін після його відміни [110], хоч частіше за все, даний препарат викликає неврит зорового нерву [111, 112, 113, 114].

Найбільш токсичний ефект по відношенню до ПНС має АМБ I ряду – ізоніазид. Так, за даними літератури, частота побічних реакцій у вигляді ПП під

час застосування даного препарату коливається від 2 до 44% [115, 116, 117]. Патолофізіологічний механізм розвитку ПП полягає у частковій інактивації вітаміну В6, внаслідок утворення комплексних сполучень ізоніазиду з піридоксалем [118].

Для аміноглікозидів, що досить широко застосовуються під час лікування хворих на МР-ТБ (канаміцину та амікацину) характерним є токсичний вплив на нейрони внутрішнього вуха та слуховий нерв [119, 120, 121].

Лінезолід – антимікобактеріальний препарат II ряду, який з'явився на озброєнні у фтизіатрів порівняно нещодавно та застосовується при лікуванні мультирезистентних форм туберкульозу. У літературі трапляються повідомлення про розвиток зорової та периферійної нейропатії у пацієнтів, яким були призначені довготривалі (понад 28 днів) курси терапії лінезолідом [122, 123, 124, 125]. У порівняльному ретроспективному дослідженні Legout et al. [126] дев'ять із 94-х пацієнтів, які отримували лінезолід окремо або в комбінації з рифампіцином, чи іншими препаратами, з приводу лікування остеомієліту, мали прояви ПП. Відсутність різниці між схемами лікування та частотою розвитку ПП, дозволила припустити, що нейротоксичність у даному дослідженні була пов'язана саме із застосуванням лінезоліду. Про токсичний вплив лінезоліду на периферійну нервову систему повідомляється також у невеликому клінічному спостереженні, яке включало 57 хворих на МР ТБ, які отримували лінезолід у дозі 600 мг / добу протягом 13 місяців. Неврологічні або офтальмологічні ознаки ураження були виявлені у 33 (58%) пацієнтів, а у 18 (32%) була підтверджена периферійна нейропатія, яка у 78% випадків була незворотною через 12 місяців після закінчення лікування ТБ, незважаючи на відміну лінезоліду [127].

За своєю хімічною природою лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. Інгібітори МАО - це клас фармакологічних препаратів, які перешкоджають нормальному обміну нейромедіаторів норадреналіну, дофаміну та серотоніну. Раніше було описано, що інгібітори МАО можуть сприяти виробленню інсуліну та підвищувати чутливість клітин до нього [128]. З цього випливає, що гіпоглікемія буде очікуваним несприятливим побічним ефектом під час терапії із застосуванням лінезоліду.

Повідомлення про розвиток гіпоглікемічних станів на тлі застосування лінезоліду все частіше з'являються в науковій медичній літературі у вигляді описів поодиноких клінічних випадків. Здебільшого цей небажаний фармакологічний ефект описують у людей похилого віку, а часовий інтервал від введення першої дози лінезоліду до настання гіпоглікемії становить приблизно 7 днів з діапазоном 2–30 днів [129, 117]. Описаний також випадок гіпоглікемії на тлі застосування лінезоліду у хворого на ЦД. Побічний ефект зберігався у хворого на протязі всього лікування, незважаючи на зниження дози інсуліну та корекції калоражу. Стан вдалося купувати лише після відміни лінезоліду [131].

Варто зауважити, що не лише активний туберкульозний процес може бути причиною порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих. Антимікобактеріальні препарати за принципом своєї дії, є ксенобіотиками та антиметаболітами для організму хворого, тому, їх застосування також може негативно вплинути на процеси обміну та загальну резистентність макроорганізму. Застосування рифампіцину, наприклад, може призвести до появи гіперглікемічних станів безпосередньо, за рахунок збільшення кишкової абсорбції глюкози, зниження чутливості до інсуліну [132], або опосередковано, через взаємодію з пероральними гіпоглікемічними препаратами, оскільки рифампіцин є потужним індуктором багатьох метаболічних ферментів, включаючи ферменти системи цитохрому P450 [133]. Індукція цих ферментів може стати причиною прискореного обміну ліків, які застосовуються разом з рифампіцином і, як наслідок, зниження ефективності лікування хворих. Враховуючи те, що печінка є основним органом, де відбувається знешкодження антимікобактеріальних ліків, рифампіцин викликає в ній низку метаболічних та морфологічних змін, які згодом стають підґрунтям виникнення порушень не тільки вуглеводного, а й ліпідного обміну [134]. Tasduq та ін. продемонстрували значне підвищення рівня тригліцеридів та холестерину у щурів, після прийому рифампіцину (250 мг / кг / добу) протягом 30 днів [135]. Авторами ще одного дослідження було виявлене значне підвищення тригліцеридів, холестерину та вільних жирних кислот у сироватці щурів після прийому антимікобактеріальних препаратів (200 мг

рифампіцину + 200 мг ізоніазиду) протягом 30 днів [136]. Як стверджують автори, підвищення рівня загального холестерину у сироватці крові щурів, які отримували рифампіцин, може бути пояснене дисфункцією печінки, яка була виявлена у процесі гістологічного дослідження, а саме дегенеративні та некротичні зміни гепатоцитів, зумовлені токсичною дією рифампіцину. Відомо, що печінка синтезує ряд важливих для нормального функціонування організму речовин, у тому числі й холестерин, який спочатку накопичується в клітинних мембранах гепатоцитів як кінцевий продукт метаболізму, а потім перерозподіляється в організмі [137]. Отже, пошкодження гепатоцитів може стати причиною надмірного вивільнення з них у кров'яне русло холестерину та розвитку гіперхолестеринемії.

У адренал- та гіпофізектомізованих щурів піразинамід знижував рівень глюкози крові та вільних жирних кислот. У досліді встановлено, що у тварин, які отримували піразинамід, спостерігалось прискорення процесу окислення глюкози. Вчені дійшли висновку, що головний механізм впливу піразинамиду на рівень глюкози крові полягає у прискоренні використання глюкози жировою тканиною, під впливом активного метаболіту даного препарату - 2-карбоксіпіразину [138].

Від часів винайдення перших антимікобактеріальних препаратів, збудник туберкульозу змінився та набув резистентності до медикаментозних засобів. Наразі, для лікування випадків МР ТБ застосовуються антибактеріальні препарати з широким спектром дії, у тому числі – фторхінолони. У науковій літературі трапляються поодинокі повідомлення, про гепато- та нефротоксичність препаратів даної групи [139, 140]. Подібні побічні ефекти були описані у піддослідних тварин та пояснювалися здатністю фторхінолонів генерувати реактивні форми кисню, що призводить до окислювального стресу і пошкодження клітин печінки та нирок [141, 142]. Проте, одним з найчастіших побічних явищ, пов'язаних із клінічним застосуванням фторхінолонів, є дисглікемія. У сучасній науковій літературі налічується низка робіт присвячених впливу даної групи препаратів на вуглеводний обмін, зокрема, здатність викликати тяжкі гіпо- або гіперглікемічні стани у хворих [143, 144, 145, 146, 147]. Однак відсутні дані про

вплив тривалого застосування фторхінолонів на метаболічні показники хворих на ТБ.

Результати дослідження на тваринах продемонстрували дозозалежний вплив 7-денного курсу терапії фторхінолонами на зниження секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози у відповідь на її стимуляцію глюкозою та був доведений розвиток функціональних та морфологічних змін  $\beta$ -клітин підшлункової залози, в результаті яких спостерігалось порушення синтезу та транспорту інсуліну, що призводило до розвитку гіперглікемії у піддослідних тварин, які отримували гатифлоксацин [148].

В іншому експерименті на тваринах встановлено, що на тлі застосування моксифлоксацину та гатифлоксацину відбувалося пригнічення глюконеогенезу в печінці [149]. Ще одним механізмом розвитку гіпоглікемічного ефекту під час антибіотикотерапії фторхінолонами вважають сульфонілсечовиноподібний ефект цих антибактеріальних препаратів, який заключається у блокуванні АТФ-залежних калієвих каналів функціонально активних  $\beta$ -клітин острівкового апарату підшлункової залози, внаслідок чого відкриваються кальцієві канали, що призводить до підвищення секреції інсуліну [150, 151].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика хворих

В клінічне дослідження було включено 120 хворих на ВДТБ легенів.

Критеріями включення хворих у дослідження були: підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні; особи чоловічої та жіночої статі; вік від 18 до 55 років; нові випадки ТБ легень, інфільтративний туберкульоз. Критеріями виключення хворих із дослідження були: позалегенева локалізація туберкульозу; відмова від подальшої участі у дослідженні; супутні захворювання на ВІЛ/СНІД та (або) ЦД, та (або) хронічні захворювання печінки, атрофічний гастрит; індекс маси тіла понад 25 кг/м<sup>2</sup>.

Медіана віку обстежених складала 38,5. Чоловіків було більше ніж жінок: 86 (71,7%) проти 34 (28,3%), відповідно.

Основну групу склали 38 (31,6%) хворих, у яких при госпіталізації була встановлена інсулінорезистентність (показник НОМА-IR перевищував значення 2,7). Групу порівняння склали 82 хворих на ВДТБ легень без інсулінорезистентності.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, медіана віку яких була 39,1 (від 20 до 50 років), з наступним розподілом за гендерною ознакою: чоловіки - 11 (55 %), жінки - 9 (45 %). У групах порівняння хворі не відрізнялись між собою за віком та статтю ( $p > 0,05$ ).

Загальна порівняльна характеристика груп пацієнтів у яких під час госпіталізації була виявлена ІР (ТБ/ІР) та пацієнтів без порушень вуглеводного обміну (ТБ) наведена у таблиці 2.1.1.

За віковим складом групи були тотожні. За гендерною ознакою розподіл носив статистично значущий характер ( $p < 0,01$ ). В обох групах переважали особи чоловічої статі: група 1(ТБ/ІР) – 22 (57,9%), група 2 (ТБ) – 64 (78,1%).

Медіана індексу маси тіла у основній групі складала 18,8 кг/м<sup>2</sup>, а у групі порівняння – 19,8 кг/м<sup>2</sup>. Поміж хворих основної групи було виявлено 14 обстежених (36,8%) з дефіцитом маси тіла та 4 – (10,5%) з вираженим дефіцитом

мси тіла. Поміж хворих групи порівняння дефіцит маси тіла мали 6 (7,3%) обстежених.

Таблиця 2.1.1

Порівняльна характеристика хворих залежно від наявності або відсутності інсулінорезистентності

Характеристика	ТБ/ІР (n=38)	ТБ (n=82)	p
	Абс. (%), Ме	Абс. (%), Ме	
Стать: чоловіки	22 (57,9±8,0)	64 (78,1±4,6)	P>0,05
Жінки	16 (42,1)	18 (21,9)	P=0,0255
Вік, роки	38	44	
Вікові групи: 18-19 років	0	1 (1,2)	P=0,5374
20-29 років	5 (13,2)	15 (18,3)	P=0,4872
30-39 років	14 (36,8)	31 (37,8)	P=0,9163
40-49 років	15 (39,5)	20 (24,4)	P=0,0932
50-55 років	4 (10,5)	15 (18,3)	P=0,2784
Соціальний статус:			
Непрацюючі працездатного віку	22 (57,9)	57 (69,5)	P=0,2407
Студенти	0	4 (4,9)	
Робітники, службовці	16 (42,1)	21 (25,6)	P=0,807
Тютюнопаління	24 (63,2)	58 (70,7)	P=0,3821
Стаж тютюнопаління, років	22,4	25	
Інтенсивність паління, сигарет на добу	13,9	10	
Індекс пачко/років	17,1	15	
Маса тіла, кг	54,7	60	
Зріст, см	170,2	170,3	
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	18,8	19,8	
Нормальна маса тіла (ІМТ 18,5-24, 9 кг/м <sup>2</sup> )	20 (52,6)	76 (92,7)	P<0,001
Дефіцит маси тіла (ІМТ 16-18,4 кг/м <sup>2</sup> )	14 (36,8)	6 (7,3)	P<0,001
Виразений дефіцит маси тіла (ІМТ <16 кг/м <sup>2</sup> )	4 (10,5)	0	P=0,028
Виявлені під час профілактичного ФЛГ-обстеження	13 (34,2)	43 (52,4)	P=0,0655

Двадцять п'ять хворих на ТБ/ІР (65,8%) були виявлені при зверненні та вказували на наявність інтоксикаційних та «грудних» скарг, що турбували їх від 2 тижнів до 2 місяців. Хворі без порушень вуглеводного обміну були виявлені активно, під час проведення профілактичних флюорографічних обстежень – 43 (52,4% обстежених) та мали порівняно менший відсоток скарг. Детальна

інформація про наявність у хворих обох груп скарг при госпіталізації наведена у таблиці 2.1.2

Таблиця 2.1.2

Скарги хворих при госпіталізації залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності

Скарги	ТБ/ІР (n=38)		ТБ (n=82)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Загальна слабкість	26	68,4	42	51,2	P=0,79
Швидка втомлюваність	22	57,8	28	34,1	P=0,02
Зниження працездатності	20	52,6	19	23,2	P=0,02
Зниження апетиту	12	31,5	27	32,9	P=0,88
Підвищення температури тіла	35	92,1	36	43,9	P<0,001
Підвищене потовиділення	25	65,7	23	28,1	P=0,0002
Вологий кашель	26	68,4	45	37,5	P=0,002
Сухий кашель	9	23,6	3	2,5	P=0,003
Біль в грудній клітині	6	15,7	8	6,7	P=0,12
Зниження маси тіла	7	50	11	13,4	P<0,001
Відчуття нестачі повітря	12	31,5	14	17,1	P=0,08

У переважної кількості хворих обох груп у патологічний процес були залучені обидві легені. Так, білатеральне ураження легень, під час рентгенографії органів грудної клітки було виявлене у 22 (57,9%) хворих на ТБ/ІР, та у 51 (62,2%) хворих на ТБ. Без деструктивних змін легеневої паренхіми виявлено у 15 (39,5 % хворих основної групи та 33 (40,2%) хворих групи порівняння (табл. 2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Поширеність патологічних змін у легенях та наявність порожнин розпаду у хворих

Поширеність патологічних змін та наявність порожнин розпаду у легенях	ТБ/ІР (n=38)		ТБ (n=82)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Одна частка легені	12	31,6	27	32,9	P=0,8878
Одна легеня	4	10,5	4	4,9	P= 0,2552
Дві легені	22	57,9	51	62,2	P= 0,6543
Без деструкції	15	39,5	33	40,2	P= 0,942
Одна порожнина	7	18,4	14	17,1	P= 0,8619
Множинні порожнини	16	42,1	35	42,7	P= 0,9508

Мікобактеріовиділення мали понад 50% хворих у обох групах (табл. 2.1.4): група ТБ/ІР - 31 (81,6%), група ТБ – 45 (54,9%). Масивне мікобактеріовиділення було зареєстроване у переважної більшості хворих на ТБ з інсулінорезистентністю (26 (68,4%)), у той час як у групі осіб зі збереженою чутливістю до інсуліну ця частка становила лише 4 (10,5%) ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2.1.4

Ступінь мікобактеріовиділення та медикаментозна резистентність у хворих

Показник	ТБ/ІР (n=38)		ТБ (n=82)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Мікобактеріовиділювачі	31	81,6	45	54,9	0,056
Незначне мікобактеріовиділення	2	5,3	3	3,7	0,6854
Помірне мікобактеріовиділення	3	7,9	38	46,3	0,0001
Масивне мікобактеріовиділення	26	68,4	4	10,5	$P < 0,001$
Резистентність до АМБП I ряду	34	89,5	26	31,7	$P < 0,001$
Збережена чутливість до АМБП I ряду	4	10,5	12	14,6	0,5396

При визначенні функції зовнішнього дихання (табл. 2.1.5), у більшій частки хворих з інсулінорезистентністю (29 чол – 76%) було встановлене значне порушення вентиляційної функції, у той час, як у хворих без інсулінорезистентності таких осіб було 16 (19%) ( $p = 0,005$ ).

Таблиця 2.1.5

Результати оцінки функції зовнішнього дихання

Ступінь порушення дихання	ТБ/ІР (n=38)		ТБ (n=82)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Значне порушення вентиляційної функції	29	76	16	19	$P = 0,001$
Виражене порушення вентиляційної функції	2	5	14	17	$P = 0,1387$
Помірне порушення вентиляційної функції	6	16	30	37	$P = 0,2143$
Норма	1	3	22	27	$P = 0,0276$

## 2.2 Методи обстеження хворих

У дослідженні були застосовані такі методи обстеження хворих:

- Опитування хворих. Визначалися скарги, анамнез хвороби та життя обстежуваних.

- Огляд та фізикальне обстеження. Визначалася частота серцевих скорочень, дихальних рухів, артеріальний тиск, проводилися антропометричні вимірювання: визначення зросту (за допомогою ростоміра з точністю до 0,5 см) та маси хворих (за допомогою терезів із точністю до 0,1 кг). На основі отриманих даних підраховували ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) за формулою Адольфа Кетле:

$$IMT = \frac{m(\text{кг})}{h(\text{м}^2)},$$

де: m - маса тіла людини в кілограмах, h - зріст людини в метрах.

Отримані значення ІМТ інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ.

- Рентгенологічне обстеження. Для вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозного процесу в легенях хворим проводили: оглядову рентгенографію органів грудної клітки у прямій та бокових проекціях, а у разі потреби, томографічне дослідження на різних зрізах, мультиспіральну комп'ютерну томографію.

- ФЗД визначали за допомогою спірометрії на апараті спірограф Кардіоплюс (Україна) відповідно до стандартів ATS і ERS в положенні хворого сидячи.

- Стимуляційна електронейроміографія проводилася на комплексі комп'ютерному багатофункціональному Нейро-МВП, заводський № 0583КТ.

- Мікробіологічні дослідження. Комплексний аналіз мокротиння проводили в бактеріологічній лабораторії. Дослідження здійснювали до початку АМБТ та у процесі лікування, згідно календаря моніторингу лікування, затвердженого наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 [149]. Хворим проводили 2-разову мікроскопію мокротиння на виявлення КСБ та мікробіологічне дослідження, яке включало молекулярно-генетичне та культуральне дослідження, проводився тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) збудника до препаратів I та II ряду, згідно з методичними рекомендаціями [150, 151].

- Спеціальні дослідження. Визначення рівня глюкози плазми венозної крові натщесерце та після вуглеводного навантаження, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну плазми венозної крові натщесерце, показників ліпідограми (загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності,

ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності) рівня вітамінів В1 та В12 проводили у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Забір периферійної венозної крові для спеціальних та біохімічних досліджень проводився у перші дні госпіталізації хворих до початку проведення АМБТ. Венепункцію ліктьової вени проводили зранку (7-а - 8-а година) натщесерце із забором венозної крові у кількості 10,0 мл. З метою отримання плазми крові пробірки з цільною кров'ю інкубували протягом 30 хвилин при температурі +37°C, після чого згусток, що утворився, відшаровували від стінки пастерівською піпеткою та інкубували за температури +4°C протягом 1 години. У скляних пробірках сироватку центрифугували 20 хвилин зі швидкістю 2500 обертів на хвилину. Далі відокремлювали супернатант, плазму крові розливали у пробірки типу «Епіндорф», які до проведення лабораторного дослідження зберігали при температурі -50°C.

Визначення вмісту глюкози в плазмі крові пацієнтів проводили глюкозооксидантним методом з використанням комерційної тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) на біохімічному аналізаторі "LabLine-80" що додається до набору інструкції. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = \frac{A_{\text{досл}} \times 10 \times K}{A_{\text{калібр}}},$$

де: Адосл – оптична щільність проби;

А калібр – оптична щільність калібратора;

10 – вміст глюкози в стандарті, ммоль / л;

К – коефіцієнт розведення.

Кількість глюкози в крові виражали в мілімолях (ммоль) на літр плазми. За норму приймали значення 3,5 - 5,3 ммоль/л.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну цільної крові проводили фотометричним методом по реакції з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми "Реагент" (Україна) відповідно до вказівок, що

були зазначені в інструкції. Результативну екстинкцію фруктози в дослідній пробі розраховували за формулою:

$$E \text{ фруктози} = E \text{ дослідна} - (E \text{ хол 1} + E \text{ хол 2})$$

Вміст фруктози в пробі визначали за формулою:

$$C \text{ фруктози (мкмоль/л)} = \frac{E \text{ фруктози} \times 250}{E \text{ контр.}}$$

Паралельно у всіх пробах визначали рівень гемоглобіну. Вміст глікозильованого гемоглобіну розраховували за формулою:

$$C = \frac{C \text{ фруктози}}{C \text{ гемоглобіну}}$$

Вміст глікозильованого гемоглобіну в пробі виражали в мкмольях фруктози на 1 г гемоглобіну. За нормальні приймали значення в межах 3,5 - 7,0 мкмоль фруктози/г гемоглобіну.

Визначення рівня інсуліну в плазмі венозної крові натщесерце проводили імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем фірми «ELISA» (ЄС) на аналізаторі «Labline-90» згідно інструкції, що додається до набору. За норму вважали показники в межах 2 - 25 мкОд/мл (контрольна група).

Індекс НОМА розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін плазми натще (мкОД/л)}}{22,5}$$

Значення понад 2,7 розцінювалося як наявність резистентності до інсуліну у хворих.

Визначення рівня загального холестерину (ЗХ) в плазмі крові пацієнтів проводили ферментативно-фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «СпайнЛаб» (Україна) на біохімічному аналізаторі «Labline-80» (Австрія) за доданою до набору інструкції. До 200 мкл робочого реагенту додавали 2 мкл проби або стандарту, інкубували 5 хв. при 37<sup>0</sup>С і вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 505 нм. Кількість ЗХ в пробі розраховували за формулою:

$$C \text{ (ммоль/л)} = \left( \frac{A \text{ проби}}{A \text{ стандарту}} \right) \times C \text{ стандарту,}$$

де: С стандарту – кількість ЗХ в стандарті;

А проби – оптична щільність проби;

А стандарту – оптична щільність стандарту.

Кількість ЗХ виражали в мілімолях на літр плазми. Нормальним значенням вважали рівень ЗХ, що коливався у межах 2,9 - 5,5 ммоль/л (контрольна група).

Визначення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові пацієнтів проводили фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «CORMAY» (Польща) на біохімічному аналізаторі «Labline-80» (Австрія) за доданою до набору інструкцією. Кількість ЛПВЩ в пробі розраховували за формулою:

$$C(\text{ммоль/л}) = \left( \frac{A_{\text{проби}}}{A_{\text{стандарту}}} \right) \times C_{\text{стандарту}} \times 1,1,$$

де: А проби – оптична щільність проби;

А стандарту – оптична щільність стандарту;

С стандарту – кількість холестерину в стандарті;

1,1 – коефіцієнт перерахунку за стандартом.

Кількість ЛПВЩ виражали в мілімолях на літр плазми. Нормальним значенням вважали рівень ЛПВЩ, що коливався в межах 0,8 - 1,6 ммоль/л (контрольна група).

Визначення рівня тригліцеридів (ТГ) в плазмі крові пацієнтів проводили ферментативним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) на біохімічному аналізаторі «Labline-80» (Австрія) за доданою до набору інструкцією. Кількість ТГ в пробі розраховували за формулою:

$$C(\text{ммоль/л}) = C_{\text{стандарту}} \left( \frac{A_{\text{проби}}}{A_{\text{стандарту}}} \right),$$

де: С стандарту – кількість ТГ в стандарті;

А проби – оптична щільність проби;

А стандарту – оптична щільність стандарту.

Кількість ТГ виражали в мілімолях на літр плазми. Нормальним значенням вважали рівень ТГ, що коливався в межах 0,55 - 2,15 ммоль/л (контрольна група). Рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЦ) в сироватці крові розраховували за формулою:

$$C_{лпднци} = \frac{СТГ}{2,2},$$

де: СТГ – кількість ТГ в пробі.

Кількість ЛПДНЦ виражали в мілімолях на літр плазми. За нормальні значення приймали показники в межах 0,25 – 1,0 ммоль/л (контрольна група). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЦ) в плазмі крові розраховували за формулою:

$$C_{лпнци} = C_{зх} - C_{лпвци} - C_{лпднци},$$

де: C<sub>зх</sub> – кількість загального холестерину в пробі;

C<sub>лпвци</sub> – кількість ЛПВЦ в пробі;

C<sub>лпднци</sub> – кількість ЛПДНЦ в пробі.

Кількість ЛПНЦ виражали в мілімолях на літр плазми. За норму приймали значення в діапазоні 1,6 – 3,2 ммоль/л (контрольна група).

Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою:

$$ІА = \frac{(ЗХ - ЛПВЦ)}{ЛПВЦ}$$

За нормальні значення приймали показники в межах 1,9 – 2,5 од. (контрольна група).

Визначення рівня вітаміну В1 (тіаміну) в плазмі крові досліджених проводили за методом Кучеренко Н.Є. та співавт. [152]. з гексоціаноферратом калію. Кількість В1 визначали за калібрувальним графіком, який будували окремо по відомим концентраціям вітаміну. Рівень вітаміну в плазмі виражали в наномолях на літр плазми (нмоль/л) і за норму приймали значення 40 - 80 нмоль/л.

Визначення рівня вітаміну В12 (ціанкобаламін) у плазмі крові досліджених проводили за спектрофотометричним методом. Кількість В12 в пробі розраховували за формулою:

$$C = \frac{(E \times 10 \times K)}{201},$$

де: 10 – кількість В12 в калібруванні, пг / мл;

К – коефіцієнт розведення;

Е – оптична щільність проби;

201 – перерахунок пг/мл на нмоль/л

Рівень вітаміну В12 в плазмі виражали в наномолях на літр плазми (нмоль/л). За норму приймали значення 0,2 - 0,4 нмоль/л [153].

З метою дослідження стану периферійних нервів, хворим проводилася стимуляційна електронейроміографія (ЕНМГ) на приладі нейроусреднювач «Нейро-МВП» фірми «Нейрософт» (Росія). Стимуляцію проводили прямокутними імпульсами близько 0,2 мс, поступово збільшуючи силу струму, доки амплітуда одержуваної М-відповіді не припиняла зростати. Попередньо, хворі, яким проводилося ЕНМГ-дослідження, були обстежені лікарем-неврологом для виключення супутньої периферійної нейропатії.

### 2.3 Схеми лікування та терміни обстеження хворих

Основні принципи хіміотерапії учасників дослідження відповідали сучасним вітчизняним та міжнародним рекомендаціям.

До припинення мікобактеріовиділення, що було підтверджене 2-разовим мікроскопічним дослідженням мазків мокротиння на наявність кислото-стійких бактерій (КСБ), досліджувані отримували ліки в умовах стаціонару. Після отримання двох негативних результатів бактеріоскопії мокротиння, згідно діючого наказу [149], вони продовжували лікування в амбулаторних умовах за місцем проживання до завершення основного курсу хіміотерапії (ОКХТ). З метою отримання інформації щодо ефективності та результатів лікування хворих були

проаналізовані дані медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, та дані карт ТБ-01 та ТБ-01-МРТБ.

Лікування хворих на ВДТБ легень із збереженою чутливістю складалося із 2-х фаз: інтенсивної (ІФ) та підтримуючої (ПФ). Під час ІФ лікування, пацієнти отримували чотирикомпонентну схему з пероральних АМБП I ряду: ізоніазид 0,3г., рифампіцин 0,6 г., піразинамід 2,0 г., етамбутол 1,2 г. ІФ продовжувалася не менше 2-х місяців і за цей період пацієнт повинен був прийняти не менше 60 добових доз антимікобактеріальних препаратів. У разі позитивної клініко-рентгенологічної динаміки через 2 місяці лікування та при наявності 2-х негативних результатів бактеріоскопії в кінці ІФ, рішенням центральної лікарсько-консультативної комісії, пацієнтів переводили у ПФ, яка тривала 4 місяці та була двокомпонентною: ізоніазид 0,3г., рифампіцин 0,6 г. У випадках, коли після 60 доз ІФ у хворих не спостерігалось вираженої позитивної динаміки, та/або за наявності виражених деструктивних змін у легенях, хворим рекомендували лікування у ПФ за трикомпонентною схемою (ізоніазид 0,3г., рифампіцин 0,6 г., піразинамід 2,0г.) до отримання 120 доз (4 місяці лікування).

Основний курс хіміотерапії хворих на МР ТБ легень також складався із 2 фаз: ІФ тривала протягом 8 місяців, а ПФ – 12 місяців. Впродовж ІФ учасники обстеження отримували стандартизовану 6-ти компонентну схему, до якої були включені фторхінолони 3-го покоління у максимальних терапевтичних дозах (левофлоксацин 750 мг/добу або моксифлоксацин 400 мг/добу) або комбінація фторхінолону з лінезолідом у дозі 600мг двічі на добу.

Для запобігання розвитку нейротоксичної дії ізоніазиду, етіотропне лікування пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень було доповнене призначенням профілактичного 2-тижневого курсу вітаміну В6 у дозі 100 мг/добу внутрішньом'язово. Також, хворим з вираженими проявами інтоксикації, проводився курс внутрішньовенної краплинної дезінтоксикаційної терапії розчином ксилітолу об'ємом 400 мл 1 раз на день.

Клініко-лабораторний та рентгенологічний моніторинг лікування учасників дослідження здійснювався відповідно до календаря моніторингу лікування для хворих 1 та 4 категорії за УКПМД «Туберкульоз» [152].

Матеріал для дослідження (венозну кров) забирали в усіх учасників дослідження до початку лікування під час госпіталізації. Повторний забір крові у хворих на МР ТБ здійснювався через 30 днів терапії. Пацієнти з чутливим до АМБП ТБ легень також повторно обстежувалися через 30 днів хіміотерапії, а з метою оцінки динаміки показників у групах хворих, які отримували дво- та трикомпонентні схеми лікування у ПФ, забір крові здійснювався ще наприкінці ІФ лікування та по завершенню першого місяця лікування у ПФ (проводилося порівняння показників між групами пацієнтів у залежності від призначеної у ПФ дво- (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6) або трикомпонентної (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6; піразинамід 2,0) схеми лікування.

Електронейроміографічне дослідження проводилося двічі: до початку лікування та через 30 днів терапії, незалежно від діагнозу та призначеної схеми лікування пацієнта.

#### 2.4 Методи статистичної обробки результатів

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2

На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є: медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартилі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між групами застосовувалися методи непараметричної статистики для незв'язаних вибірок - критерії Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтні (КМУ) і критерій Вілкоксона (КВ) для пов'язаних вибірок (спостереження у динаміці). Для дослідження залежності показника від

групи використовували аналог дисперсійного аналізу - критерій Краскела-Уолліса (ККУ) та медіанний тест.

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

З метою оцінювання індивідуальної динаміки пацієнта, додатково для кожного з показників, що вивчалися, було розраховано його (показника) відносну зміну між значеннями на початку та наприкінці 30-денного лікування за формулою:

$$\frac{(P \text{ було} - P \text{ стало})}{P \text{ було}} \times 100\%$$

Статистично ці показники оброблялися аналогічно показникам зони інтересу.

## 2.5 Дизайн дослідження

Дослідження було побудоване з 5-ти розділів, які відрізнялися за кількістю хворих та видом самих досліджень.

1-й розділ був присвячений визначенню показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ВДТБ легень на момент госпіталізації та визначення залежності глибини метаболічних порушень від тяжкості патологічного процесу, який визначали за обсягом ураження легеневої паренхіми, ступенем мікобактеріовиділення та наявності чи відсутності IP, яка була розрахована за формулою індексу НОМА-IR. На даному етапі було обстежено 120 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Цей розділ включав такі методи обстеження: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження хворих, проведення антропометричних вимірювань з визначенням ІМТ, оцінка функції зовнішнього дихання, аналіз результатів бактеріологічного та рентгенологічного досліджень, проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натщесерце, розрахунок індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR), визначення показників ліпідограми.

2-й розділ дослідження був присвячений вивченню впливу АМБП I ряду на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів. З цією метою ми

проводили дослідження рівнів глюкози натщесерце та через 2 години після перорального вуглеводного навантаження, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натщесерце, індексу НОМА-IR, показників загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ІА у 60 пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень. Дослідження проводилося в інтенсивній (ІФ) та підтримуючій фазах (ПФ) лікування у такі терміни: під час госпіталізації (0 доз); після отримання хворими 30 та 60 доз в ІФ, та після першого місяця лікування у ПФ. У підтримуючій фазі проводилося порівняння показників між групами пацієнтів залежно від призначеної схеми лікування: застосовувалися двокомпонентна (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6) та трикомпонентна (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6; піразинамід 2,0) схеми лікування.

3-й розділ дослідження був присвячений вивченню динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на МР-ТБ легень на тлі призначених схем лікування, що склалися з АМБП II ряду. У рамках цього розділу дослідження, було обстежено 60 хворих з вперше встановленим діагнозом МР ТБ легень, яким була призначена стандартизована 6-ти компонентна схема лікування, що складалася з АМБП II ряду та містила один з фторхінолонів (левофлоксацин або моксифлоксацин), або комбінацію фторхінолону з лінезолідом. Для вирішення задачі, поставленої у даному розділі, на початку лікування та через 30 днів терапії АМБП II ряду проводилося дослідження рівнів глюкози натщесерце та через 2 години після перорального вуглеводного навантаження, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натщесерце, розраховувався індекс НОМА-IR, були визначені показники ліпідного обміну: загальний холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ІА.

4-й розділ дослідження був присвячений прогнозуванню розвитку периферійної нейропатії шляхом вивчення динаміки рівнів вітаміну В1 (тіамін) та В12 (ціанокобаламін) у хворих на ВДТБ легень на тлі лікування АМБП. Контингент пацієнтів, що брали участь у даному розділі дослідження включав дві групи: група 1 – 50 хворих на чутливий до АМБП ТБ легень, які лікувалися препаратами I ряду та група 2 – 33 хворих на МР ТБ легень схема лікування яких

складалася з АМБП II ряду, де одним з обов'язкових компонентів був лінезолід. Під час виконання даного розділу дослідження вивчали рівні вітамінів В1 та В12 і проводили ЕНМГ-дослідження хворих у динаміці.

У 5-му розділі роботи були описані результати обстеження 40 хворих на ВДТБ легень з білатеральними інфільтративними та деструктивними змінами, масивним мікобактеріовиділенням та клінічними проявами інтоксикації. Двадцятьом обстежуваним був призначений додатковий 10-денний курс патогенетичного лікування. Динаміка показників вуглеводного обміну вивчалася після отримання хворими 30 доз ОКХТ.

### РОЗДІЛ 3

## ВИВЧЕННЯ ПОЧАТКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

3.1. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обмінів хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та контрольної групи

Проведене порівняння показників вуглеводного обміну пацієнтів з діагнозом ВДТБ легень під час госпіталізації та контрольної групи (табл.3.1.1) дозволило виділити показники, які на статистичному рівні відрізнялися між групами та виступали в якості «маркерів» патологічного процесу.

*Таблиця 3.1.1*

Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих на ВДТБ легень та контрольної групи

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. Відхилення
Хворі на вперше діагностований туберкульоз легень (n=120)							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	5,31	4,28	2,3	6,7	4,07	5,56	0,95
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	4,95	5,0*	2,78	10,3	3,61	6,04	1,69
Глікозильований гемоглобін (%)	5,19	5,67	2,43	10,24	3,7	6,25	1,75
Інсулін (мкОд/мл)	18,16	16,15**	1,87	53,3	8,2	26,12	11,63
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	5,88	5,19***	0,31	10,86	3,87	7,25	2,24
Контрольна група (n=20)							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,12	3,92	2,96	5,83	3,45	4,84	0,86
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	3,92	4,02*	2,78	5,69	3,18	4,48	0,86
Глікозильований гемоглобін (%)	5,58	5,77	3,16	7,05	4,91	6,39	1,01
Інсулін (мкОд/мл)	4,7	4,78**	2,55	6,13	4,09	5,20	0,95
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	0,85	0,82***	0,52	1,46	0,73	0,95	0,21

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,01$ )

Принципова, статистично значуща різниця ( $p < 0,01$ ), спостерігалася між показниками інсуліну плазми венозної крові натщесерце та індексів інсулінорезистентності. Так, медіана показника інсуліну натщесерце майже у 3,8 рази була більшою у основній групі, порівняно з групою контролю: 16,15 мкОд/мл проти 4,78 мкОд/мл, відповідно. Майже у 4 рази показник індексу інсулінорезистентності НОМА-IR пацієнтів перевищував значення даного показника, отриманого під час розрахунків у групі контролю: 5,19 проти 0,82, відповідно.

Крім того, під час проведення ПГТТ, ми виявили статистично значущу ( $p < 0,01$ ) різницю між показниками постпрандіальної глюкози плазми: основна група - 5,0 ммоль/л; група контролю - 4,02 ммоль/л.

Статистично значущих відмінностей між показниками глюкози плазми венозної крові натщесерце (основна група – 4,28 ммоль/л проти 3,92 ммоль/л у групі контролю ( $p > 0,05$ )) та глікозильованого гемоглобіну (5,67% проти 5,77%, відповідно ( $p > 0,05$ )) у межах дослідження, не було виявлено. Тобто, або за цими складовими вуглеводного обміну різниці дійсно не існує, або обсяг вибірки нашого дослідження не дозволив отримати статистично значущі результати порівняння.

Під час аналізу даних показників ліпідного обміну (табл. 3.1.2) було виявлено, що на статистично значимому рівні ( $p < 0,01$ ) у групах хворих та практично здорових осіб відрізнялися медіани показників ЗХ. Хоча їх значення (4,95 ммоль/л та 3,8 ммоль/л, відповідно) не перевищували загальноприйнятий рівень норми (2,9 ммоль/л - 5,5 ммоль/л), з даних таблиці видно, що у групі контролю показник коливався в межах 2,99 ммоль/л - 4,68 ммоль/л, в той час як у групі хворих максимальні значення ЗХ сягали 7,95 ммоль/л, що свідчить про порушення ліпідного обміну у певних осіб цього контингенту у вигляді гіперхолестеринемії.

Рівень ТГ у групі хворих та практично здорових осіб перебував у межах норми та не мав достовірних відмінностей: 1,38 ммоль/л та 1,32 ммоль/л, відповідно ( $p > 0,01$ ).

Таблиця 3.1.2.

Порівняння показників ліпідного обміну у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та практично здорових осіб

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхилення
Хворі на вперше діагностований туберкульоз легень (n=120)							
ЗХ (ммоль/л)	4,78	4,95*	2,94	7,95	3,93	5,34	0,95
ТГ (ммоль/л)	1,4	1,38	1,0	2,1	1,28	1,5	0,22
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,99	0,98	0,34	1,6	0,86	1,08	0,22
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,09	2,88**	1,08	6,5	2,41	3,62	1,03
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,63	0,63	0,34	0,95	0,57	0,69	0,10
ІА (од)	3,81	3,6***	1,31	7,4	3,05	4,66	1,07
Контрольна група (n=20)							
ЗХ (ммоль/л)	3,8	3,8*	2,99	4,68	3,31	4,18	0,52
ТГ (ммоль/л)	1,31	1,32	1,14	1,45	1,24	1,39	0,09
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,48	1,44	1,23	1,69	1,37	1,62	0,15
ЛПНЩ (ммоль/л)	1,71	1,73**	1,6	2,42	1,35	2,24	0,55
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,59	0,6	0,52	0,66	0,56	0,63	0,04
ІА (од)	1,59	1,47***	0,8	2,33	1,35	2,06	0,46

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,01$ )

Медіальне значення ЛПВЩ у хворих на ВДТБ легень було меншим за відповідний показник групи контролю: 0,98 ммоль/л проти 1,44 ммоль/л, відповідно. Мінімальне значення показника ЛПВЩ, яке було виявлене серед групи пацієнтів сягало 0,34 ммоль/л, що є нижчими за порогове значення норми 0,8 ммоль/л, та вказує на дефіцит ЛПВЩ у окремих осіб як прояв атерогенної дисліпопротеїнемії, хоча ці дані не мали статистичної значимості ( $p > 0,01$ ).

В той самий час, на статистично значимому рівні ( $p < 0,01$ ) різнилися показники ЛПНЩ. Виявлено, що в групі контролю рівень ЛПНЩ коливався від 1,6 ммоль/л до 2,42 ммоль/л з медіаною – 1,73 ммоль/л, що відповідає нормальним значенням даного показника (1,6 ммоль/л - 3,2 ммоль/л), а у групі хворих були зареєстровані значення, які вказували як на дефіцит ЛПНЩ (1,08 ммоль/л), так і на їх надлишок (6,5 ммоль/л), а медіана майже в півтора рази перевищувала відповідний показник групи контролю і становила 2,88 ммоль/л. Виявлені зміни також свідчать про дисліпопротеїнемічні порушення у хворих на ВДТБ легень під час госпіталізації, у вигляді підвищеного рівня ЛПНЩ, тієї самої

фракції загального холестерину, що часто називають "поганим холестерином" через його здатність накопичуватися на стінках пошкоджених судин, роблячи їх менш еластичними та звуженими.

Ми не виявили статичних відмінностей між групами обстежуваних під час аналізу показників ЛПДНЩ. Їх мінімальні, максимальні та медіанні значення перебували в межах фізіологічної норми в обох групах.

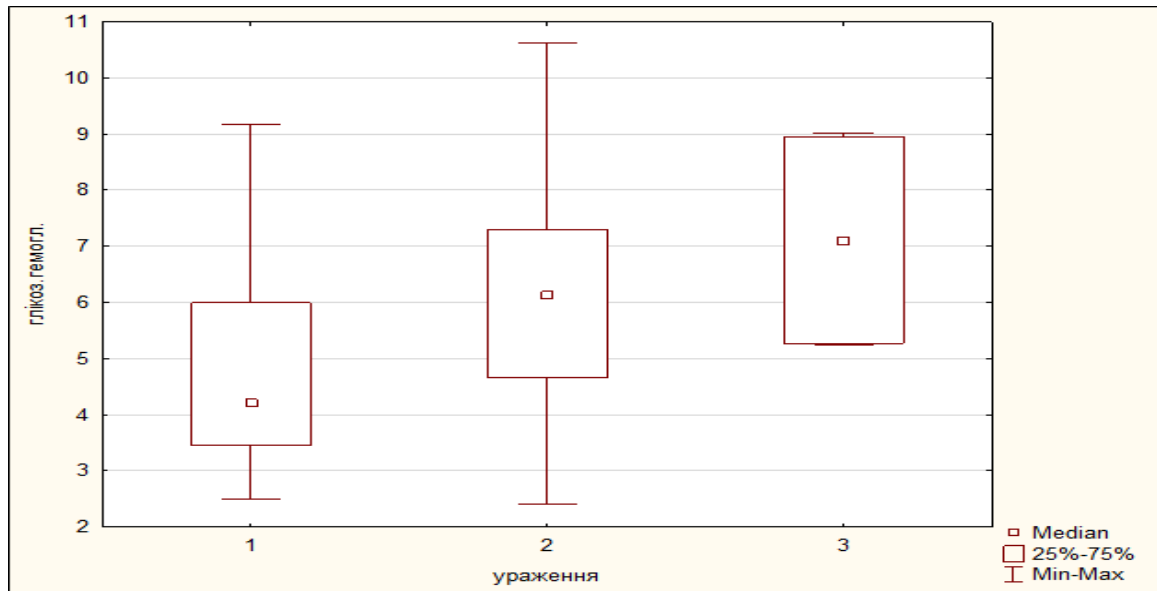
Медіальне значення ІА – основного показника, який дозволяє достовірно встановити порушення обміну ліпідів, у групі хворих на ТБ перевищувало діапазон нормального рівня та було в 2,5 рази більшим за відповідний результат отриманий у групі контролю (3,6 Од. проти 1,47 Од.) ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, аналізуючи показники крові пацієнтів з ВДТБ легень, які були отримані під час госпіталізації та порівнюючи їх з показниками практично здорових осіб, ми виявили, що у хворих на ВДТБ легень мало місце порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, яке проявлялося: підвищенням майже у 3,8 рази рівня інсуліну натщесерце; підвищенням у 4 рази показника індексу інсулінорезистентності НОМА-IR; переважанням на статистичному рівні значення показника глюкози, отриманого через 2 години після перорального вуглеводного навантаження; достовірним збільшенням показника ЗХ, підвищенням у півтора рази рівня ЛПНЩ та в 2,5 рази – індексу атерогенності, порівняно з групою контролю.

### 3.2. Вивчення впливу перебігу туберкульозу легень на показники вуглеводного та ліпідного обмінів

Наступним кроком нашого дослідження було вивчення впливу важкого перебігу ТБ легень на метаболічні показники. Як критерії важкого перебігу ТБ ми розглядали обсяг ураження легеневої паренхіми та ступінь мікобактеріовиділення, виявленого мікроскопічним та культуральним методами при госпіталізації.

Аналізуючи показники вуглеводного обміну хворих на ВДТБ легень на момент госпіталізації, було встановлено статистично значущу залежність рівнів глікозильованого гемоглобіну та глюкози з навантаженням від обсягу ураження легень, що відображено на рис.3.2.1 та рис.3.2.2.



\*Де, 1 – група хворих з ураженням однієї частки легені;

2 – ураження однієї легені; 3 – білатеральне ураження легень

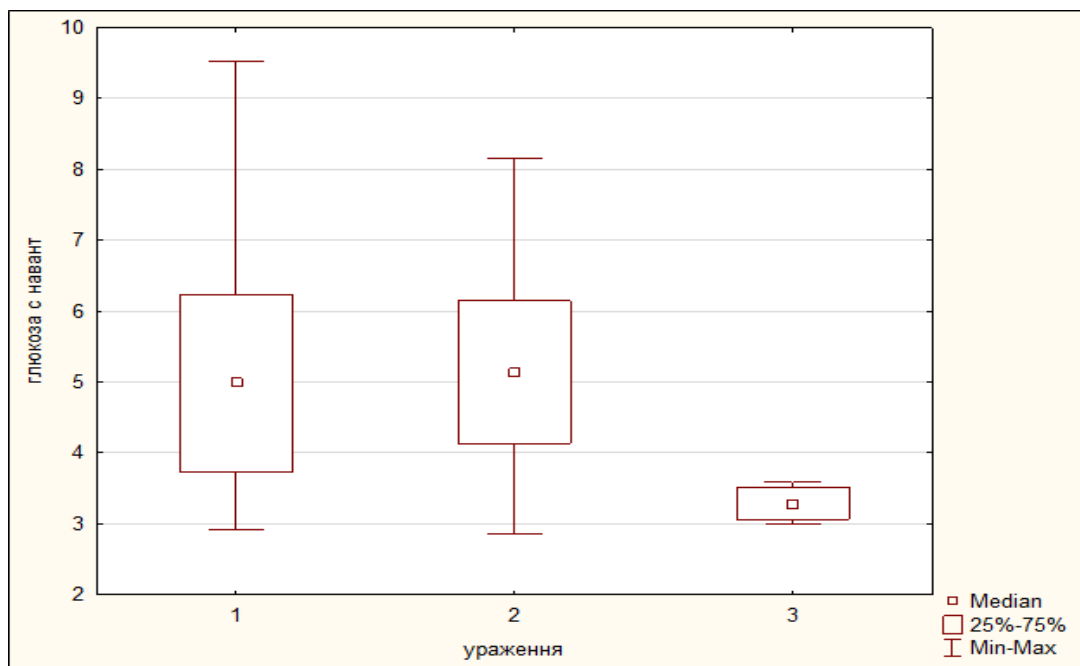
Рис.3.2.1 Рівень глікозильованого гемоглобіну (%) при госпіталізації залежно від обсягу патологічного процесу у легенях ( $p=0,0409$ , ККУ)

Як можна бачити з рисунку 3.2.1, залежно від збільшення обсягу ураження, спостерігалось монотонне підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну від 4,8 % (патологічні зміни в межах частки легені) до 6 % (тотальне ураження однієї легені) із максимумом - 7,1 % при двобічному ураженні легень (наведено медіальні значення). Таким чином, у разі коли у патологічний процес були втягнуті обидві легені, рівень глікозильованого гемоглобіну підвищувався майже у півтора рази порівняно із випадками, де патологічні зміни були локалізовані у межах однієї легені. При цьому, як показують дані міжквартильних розмахів, у більшості хворих з ураженням, що локалізувалося у межах однієї частки, рівень глікозильованого гемоглобіну коливався від 3,5% до 6%. У переважній більшості

хворих з тотальним ураженням легені він був на рівні 4,8% - 7,3%, а при білатеральному ураженні – показник варіював у межах 5,3% - 9%.

Таким чином, збільшення обсягу туберкульозного ураження призводить до тривалого порушення вуглеводного обміну, що виражається підвищенням рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих.

Протилежна тенденція (рис.3.2.2) спостерігалася під час проведення ПГТТ: доволі порівняні значення 5,3 ммоль/л та 5,2 ммоль/л при ураженні легеневої частки та тотальному ураженні легені, відповідно, змінилися значним проваллям до рівня 3,3 ммоль/л у хворих з білатеральним ураженням легень, що, можливо, було пов'язано з більш глибокими метаболічними порушеннями у даної когорти обстежених.

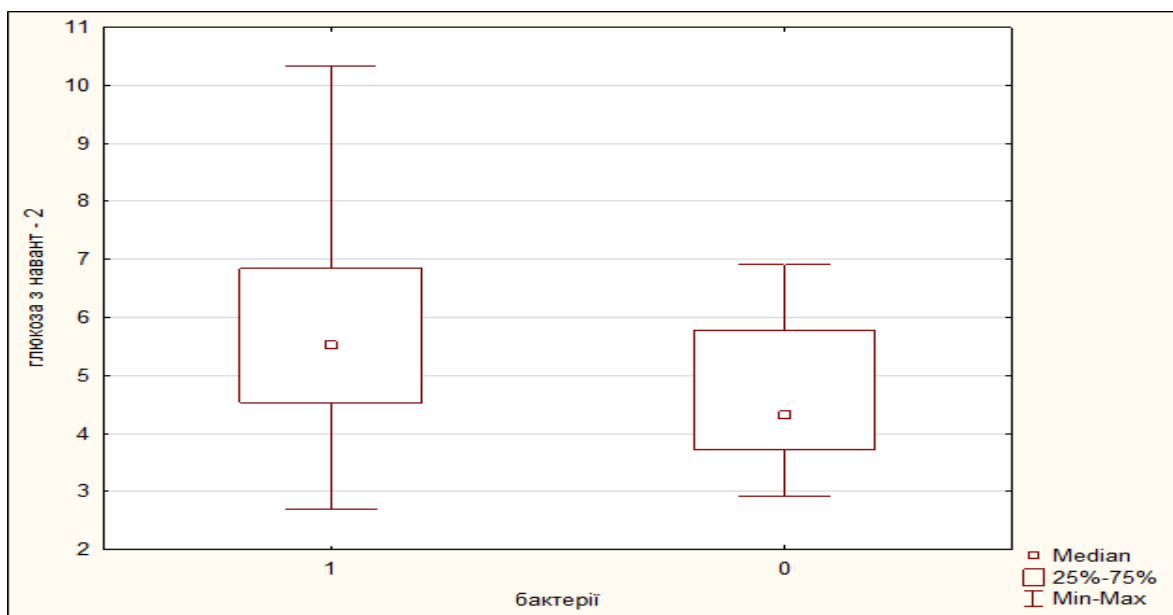


\*Де, 1 – ураження однієї частки легені; 2 – тотальне ураження однієї легені; 3 – білатеральне ураження легень.

Рис.3.2.2 Рівень глюкози з навантаженням (ммоль/л) у хворих при госпіталізації залежно від обсягу патологічних змін у легенях ( $p=0,0212$ , ККУ)

Ми виявили, що на ознаку наявності/відсутності мікобактеріовиділення (скопічно) під час госпіталізації, тобто, на ступінь мікобактеріовиділення,

реагував показник постпрандіального рівня глюкози. Результати ПГТТ продемонстрували статистично значуще підвищення показника до медіального рівня 5,8 ммоль/л у групі хворих з мікобактеріовиділенням проти рівня 4,7 ммоль/л у групі без такого (Рис.3.2.3). Цікавим був той факт, що значення показника, які перевищували 6,9 ммоль/л були притаманні лише хворим, які мали мікобактеріовиділення, доходячи до максимального значення 10,3 ммоль/л. На даному прикладі ми бачимо ще один фактор який впливає на порушення вуглеводного обміну у хворих на ТБ легень.



\*Де: 1 – група хворих з мікобактеріовиділенням; 0 – група хворих без мікобактеріовиділення

Рис.3.2.3 Постпрандіальний рівень глюкози (ммоль/л) у хворих залежно від наявності/відсутності мікобактеріовиділення ( $p=0,023384$ , КМУ)

Показник міжквартильного розмаху також продемонстрував наявність підвищених рівнів глюкози після вуглеводного навантаження у переважній більшості хворих з мікобактеріовиділенням, що було підтверджене методом мікроскопії 4,6 - 6,9 ммоль/л проти 3,8 - 5,8 ммоль/л у хворих з негативним мазком мокротиння.

Під час аналізу показників ліпідного обміну, був виявлений позитивний зв'язок між ступенем мікобактеріовиділення та рівнем атерогенних ліпідів ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, отримані данні вказують на вплив тяжкості патологічного процесу, яка була оцінена у хворих на ВДТБ легень обсягом ураження легеневої паренхіми та ступенем мікобактеріовиділення під час госпіталізації, на глибину порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, що проявлялося достовірно значущим збільшенням рівнів глікозильованого гемоглобіну, постпрандіальної глюкози та атерогенних ліпідів.

### 3.3. Порівняння показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ТБ легень залежно від наявності інсулінорезистентності

На статистичному рівні ( $p<0,05$ ) у хворих на ВДТБ легень, які мали інсулінорезистентність (група ТБ/ІР,  $n = 38$ ), порівняно з тими, у кого чутливість до інсуліну була збереженою (група ТБ,  $n = 82$ ), відрізнялися такі показники вуглеводного обміну: рівень інсуліну натщесерце, рівень глюкози після перорального вуглеводного навантаження та значення індексу НОМА (табл. 3.3.1)

Так, рівень інсуліну натщесерце у основній групі дослідження (ТБ/ІР), майже у 3,5 разу перевищував показник, отриманий у групі порівняння (ТБ із збереженою чутливістю до інсуліну). Медіана даного показника становила 26,93 мкОд/мл проти 7,7 мкОд/мл.

Майже у 1,5 разу показник постпрандіального рівня глюкози у основній групі (ТБ/ІР) був більшим за значення, отримане у групі порівняння (хворі без інсулінорезистентності): 5,4 ммоль/л проти 3,76 ммоль/л, відповідно. Медіана індексу НОМА у 4 рази була більшою серед осіб, що мали інсулінорезистентність, порівняно з дослідженими без інсулінорезистентності: 5,54 Од проти 1,33 Од, відповідно. Також у хворих з ІР була виявлена тенденція щодо збільшення рівня глюкози натщесерце до 4,71 ммоль/л у порівнянні з 3,56 ммоль/л у хворих на ТБ із збереженою чутливістю до інсуліну, однак вона не мала статистичної значущості.

Таблиця 3.3.1

## Показники вуглеводного обміну у хворих обох груп

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ТБ/ІР (n=38)							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	5,26	4,71	3,28	6,7	4,11	5,56	1,45
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,55	5,4*	3,54	10,3	4,22	6,55	1,38
Глікозильований гемоглобін (%)	5,19	5,06	2,5	10,24	3,81	6,78	1,8
Інсулін (мкОд/мл)	26,26	26,93**	11,2	53,3	17,57	33,73	11,37
Індекс інсулінорезистентності НОМА –ІR	6,04	5,54***	2,74	10,86	3,45	8,15	3,0
ТБ (n=82)							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	3,69	3,56	2,3	6,0	3,39	4,0	0,65
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	4,23	3,76*	2,78	7,37	3,38	4,92	1,19
Глікозильований гемоглобін (%).	5,15	5,48	2,43	8,76	3,58	6,5	1,76
Інсулін (мкОд/мл)	8,46	7,7**	1,87	16,15	6,13	11,42	3,9
Індекс інсулінорезистентності НОМА –ІR	1,38	1,33***	0,31	2,49	0,95	1,83	0,65

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3.3.2

## Показники ліпідного обміну у хворих обох груп

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ТБ/ІР (n=38)							
ЗХ (ммоль/л)	4,96	4,82*	3,3	7,95	4,2	5,64	0,85
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39	1,32	1,0	2,1	1,27	1,53	0,19
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,03	0,98	0,34	1,5	0,86	1,11	0,22
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,34	3,2**	1,6	6,5	2,76	3,81	0,8
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,63	0,6	0,48	0,82	0,58	0,69	0,08
ІА (од)	3,98	3,86***	2,23	7,4	2,78	4,75	1,04
ТБ (n=82)							
ЗХ (ммоль/л)	4,65	4,25*	2,94	6,08	3,82	4,47	0,71
Тригліцериди (ммоль/л)	1,34	1,28	1,05	1,91	1,18	1,46	0,21
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,12	1,09	0,78	1,6	0,96	1,36	0,19
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,92	2,5**	1,08	4,28	2,19	2,89	0,73
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,61	0,58	0,48	0,87	0,53	0,66	0,1
ІА (од)	3,02	2,95***	1,31	5,32	2,47	3,23	1,02

Примітка.\* - міжгрупове значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

В результаті проведеного порівняння показників ліпідного обміну, виявлено значущу різницю між рівнями загального холестерину, ЛПНЩ та ІА у обстежених групах ( $p < 0,05$ ), що демонструють дані таблиці 3.3.2 та рисунки 3.3.1 – 3.3.3.

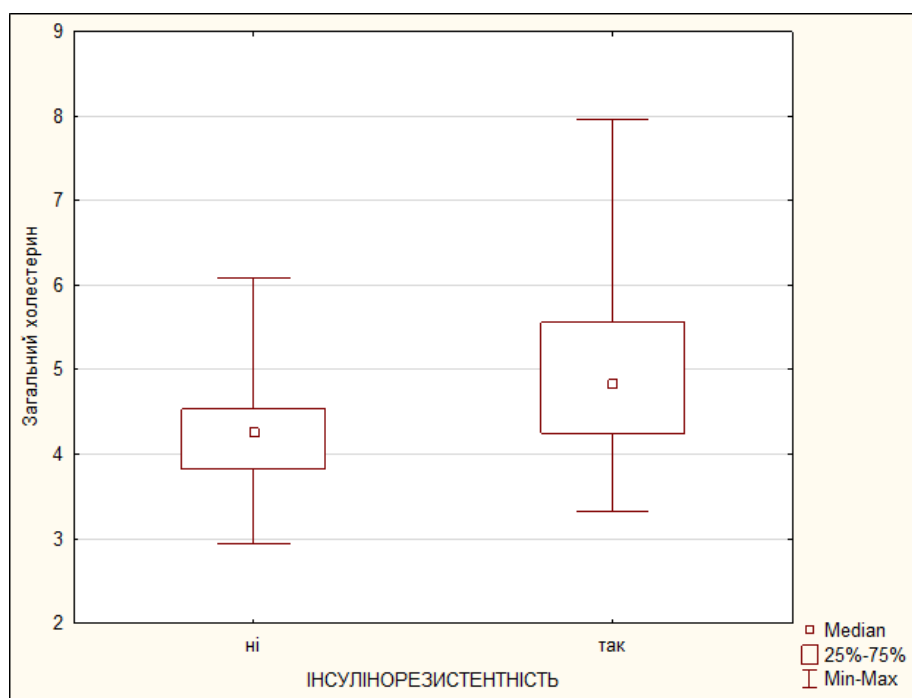


Рис.3.3.1 Рівень загального холестерину (ммоль/л) у хворих обох груп при госпіталізації ( $p=0,01$ , КМУ)

Як можна бачити з рисунку 3.3.1, між хворих основної групи (ТБ/ІР), показники ЗХ були вцілому вищими за значення отримані у групі порівняння (хворі на ТБ із збереженою чутливістю до інсуліну). Мінімальний рівень ЗХ в групі ТБ/ІР склав 3,3 ммоль/л, а максимальний – 7,95 ммоль/л. Для групи хворих на ТБ, які не мали порушень вуглеводного обміну ці показники становили 2,94 ммоль/л та 6,08 ммоль/л, відповідно. Медіанні значення показників ЗХ між групами різнилися на статистично значимому рівні ( $p=0,01$ ): основна група – 4,82 ммоль/л, група порівняння – 4,25 ммоль/л.

Рівень ТГ плазми крові також був вищим у хворих основної групи – 1,32 ммоль/л, ніж у хворих групи порівняння – 1,28 ммоль/л (наведено медіанні

значення). Проте, у процесі дослідження не було отримано статистичної значущості цієї відмінності. Так само як і при порівнянні медіанних значень показників ЛПВЩ, які у хворих основної групи були нижчими за показники хворих у групі порівняння (0,98 ммоль/л та 1,09 ммоль/л). Медіанні значення ЛПДНЩ майже не різнилися між групами: 0,6 ммоль/л та 0,58 ммоль/л, відповідно.

Значення показників ЛПНЩ були вищими у хворих основної групи та коливалися в межах від 1,6 ммоль/л до 6,5 ммоль/л з медіанним значенням – 3,2 ммоль/л. У хворих групи порівняння: мінімальний рівень 1,0 ммоль/л, мксимальний – 4,3 ммоль/л, медіанне значення – 2,5 ммоль/л (Рис.3.3.2) Отримана різниця є статистично значущою ( $p=0,0041$ ).

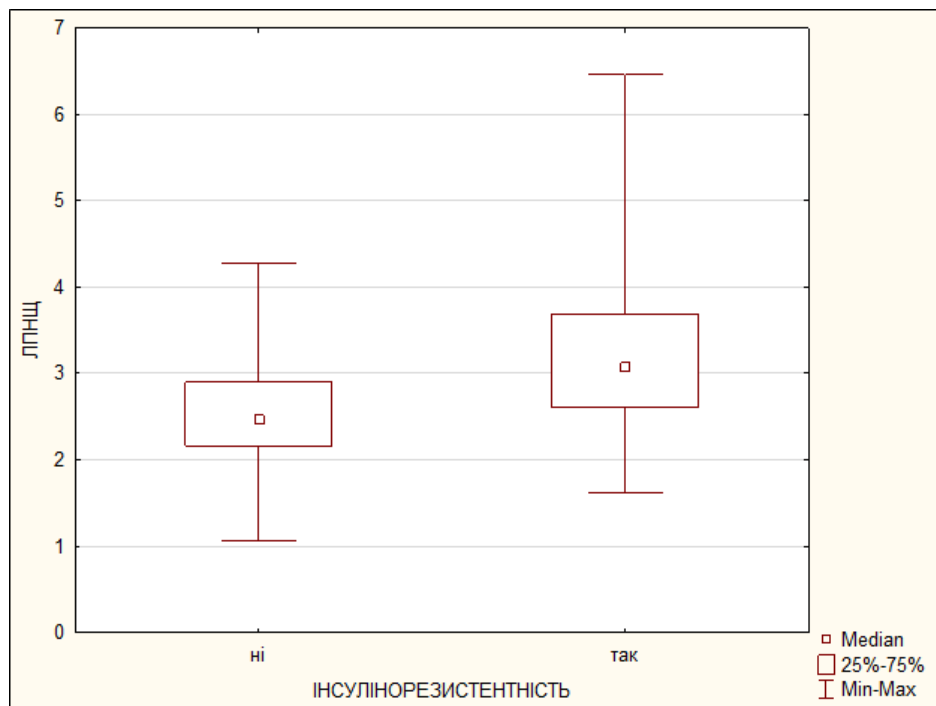


Рис. 3.3.2 Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л) у хворих обох груп при госпіталізації ( $p=0,004$ , КМУ)

Показник індексу атерогенності також на статистично значимому рівні ( $p=0,0052$ ) був вищим у хворих основної групи. Його медіанне значення становило 3,9 од. проти 2,8 од. у хворих групи порівняння (Рис.3.3.3)

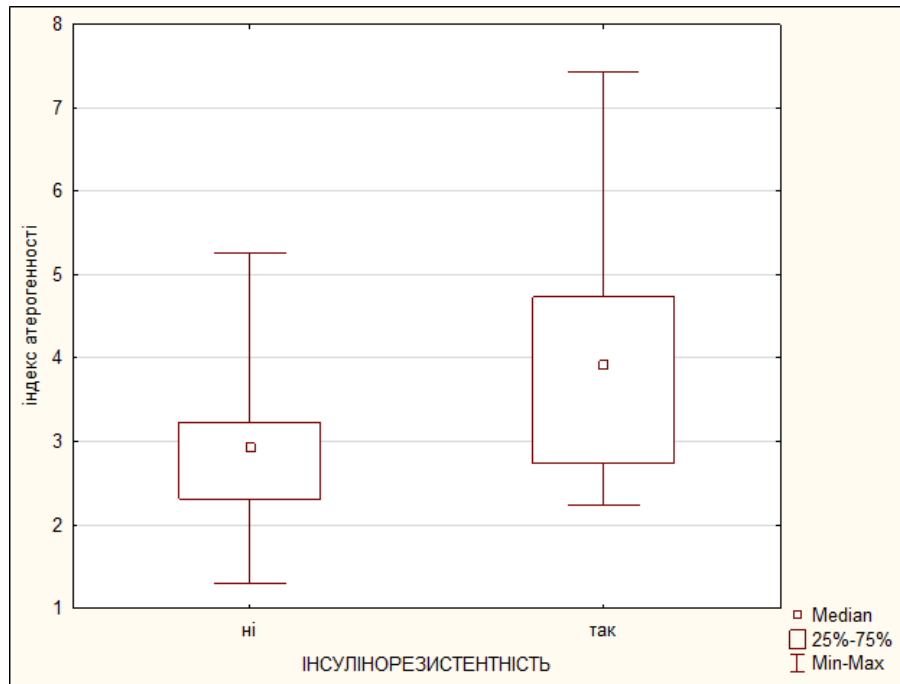


Рис 3.3.3. Показник індексу атерогенності (од) у хворих обох груп при госпіталізації ( $p=0,005$ , КМУ)

Отже, отримані результати вказують на те, що у хворих на ТБ легень, у яких індекс інсулінорезистентності при госпіталізації перевищував значення 2,7, були порушення ліпідного обміну у вигляді підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності на статистично значимому рівні, у порівнянні з хворими на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до інсуліну. Дане явище пояснюємо пригніченням антиліполітичної дії інсуліну в умовах інсулінорезистентності, що призводить до накопичення у кров'яному руслі вільних жирних кислот, які є субстратом для формування у печінці атерогенних ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. Таким чином, порушення ліпідного обміну у хворих на ВДТБ легень можна розглядати як прояв ендогенної інтоксикації.

**РОЗДІЛ 4**  
**ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА**  
**ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ЧУТЛИВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**  
**ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИМИ**  
**ПРЕПАРАТАМИ І РЯДУ**

4.1. Клініко-рентгенологічна характеристика хворих на вперше діагностований чутливий до АМБП туберкульоз легень

Загальна характеристика пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень мала наступний вигляд (табл.4.1.1)

*Таблиця 4.1.1*

Загальна характеристика пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень

Характеристика	Значення, абс. (%), Ме
Загальна кількість хворих	60
Стать: чоловіки	44 (73,3)
жінки	16 (26,7)
Медіана віку, роки	41
Вікові групи:	
18-19 років	1(1,7)
20-29 років	10 (16,7)
30-39 років	17 (28,3)
40-49 років	23 (38,3)
50-55 років	9(15)
Соціальний статус:	
Непрацюючі працездатного віку	35 (58,3)
Студенти	3 (5)
Робітники, службовці	22 (36,7)
Тютюнопаління	45 (75)
Стаж тютюнопаління, років	22,5
Інтенсивність паління, сигарет на добу	15
Індекс пачко/років	13
Маса тіла, кг	60
Зріст, см	172
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	20,1
Нормальна маса тіла (ІМТ 18,5-24, 9 кг/м <sup>2</sup> )	51 (85)
Дефіцит маси тіла (ІМТ 16-18,4 кг/м <sup>2</sup> )	8 (13,3)
Виражений дефіцит маси тіла (ІМТ <16 кг/м <sup>2</sup> )	1 (1,7)
Виявлені під час профілактичного ФЛГ-обстеження	28 (46,7)

Як демонструють дані таблиці, у групі достовірно переважали чоловіки ( $p < 0,05$ ). Вік обстежуваних коливався від 18 до 55 років, медіана віку становила

41 рік. У соціальній структурі переважали непрацюючі особи працездатного віку. Шкідливу звичку - тютюнопаління мали 45 (75%) пацієнтів. Індекс пачко/років становив 13, що є достовірним фактором ризику розвитку хронічних неспецифічних захворювань легень серед обстежуваних. Медіана індексу маси тіла учасників дослідження перебувала в діапазоні значень, що відповідають нормі. Індекс маси тіла нижче норми мали 9 (15%) хворих, у тому числі у одного (1,7%) з них був діагностований виражений дефіцит маси тіла.

Однією з провідних скарг був кашель. Тривалий (понад 2 тижні) кашель турбував 35 (58,3%) осіб у тому числі 28 (80%) обстежуваних скаржилися на продуктивний кашель з виділенням безбарвного слизуватого мокротиння. Підвищення температури тіла було зафіксовано у 29 (48,3%) осіб. Серед інших скарг, що характеризують прояви інтоксикаційного синдрому були: загальна слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності, підвищене потовиділення (табл.4.1.2).

Таблиця 4.1.2

## Скарги пацієнтів під час госпіталізації

Скарги	n=60
	Значення, абс. (%), Ме
Загальна слабкість	30 (50)
Швидка втомлюваність	20 (33,3)
Зниження працездатності	19 (31,7)
Зниження апетиту	17 (28,3)
Підвищення температура тіла	29 (48,3)
Підвищене потовиділення	25 (41,6)
Вологий кашель	28 (46,7)
Сухий кашель	7 (11,7)
Біль в грудній клітині	5 (8,3)
Зниження ваги тіла	6 (10)
Відчуття нестачі повітря	10 (16,7)

Аналізуючи поширеність ураження легеневої паренхіми (табл. 4.1.3), виявлено, що переважна більшість обстежуваних мала її білатеральне ураження – 32 (53,3%), тотальне ураження однієї легені було виявлене у 3 (5%) осіб, а локалізовані у межах однієї частки легені патологічні зміни мали 25 (41,7%)

пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Деструктивні зміни по оглядовій рентгенограмі ОГК були виявлені у 29 (48,3%) обстежуваних. Переважала частка хворих з множинними порожнинами розпаду – 24 (82,8%).

Таблиця 4.1.3

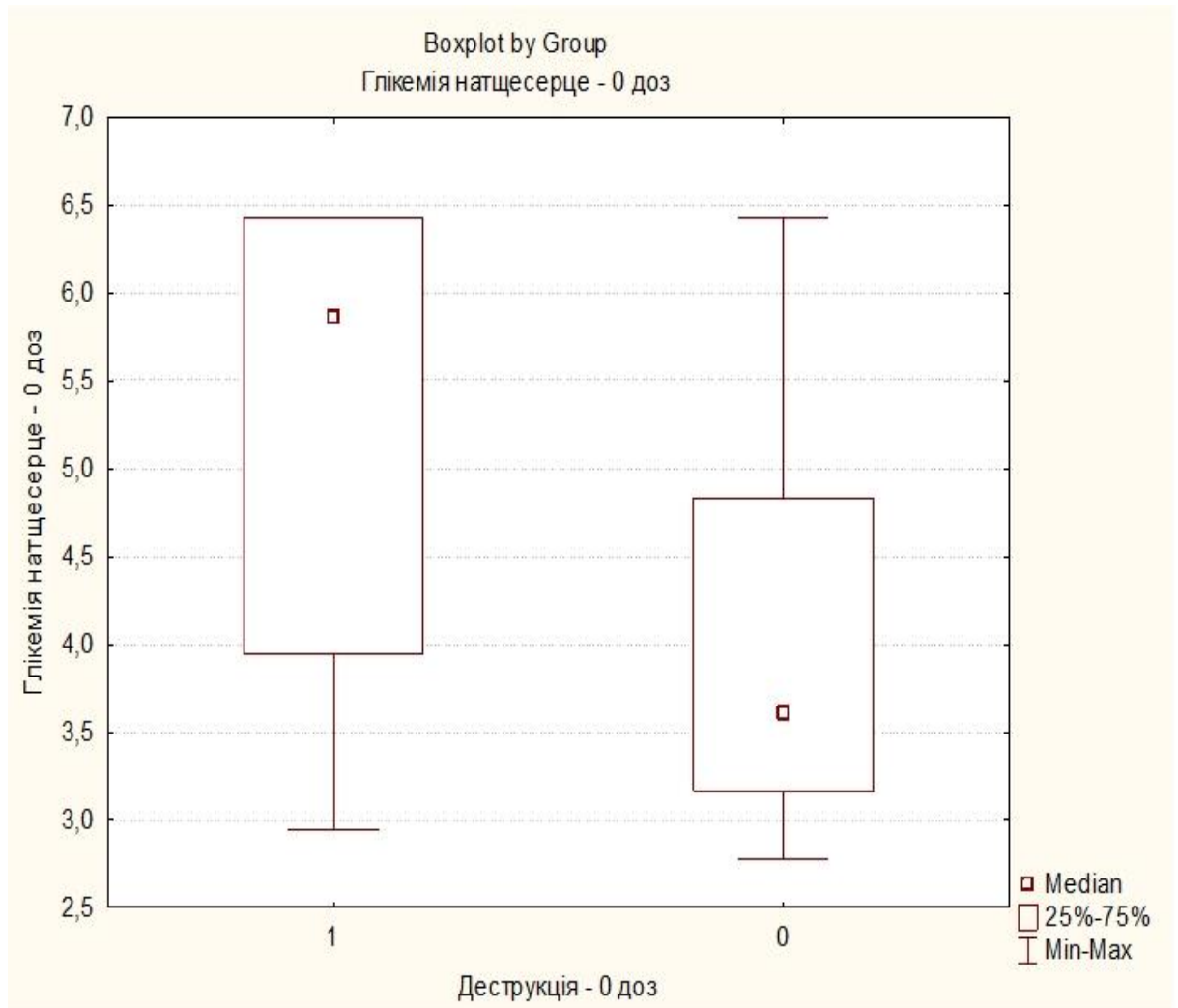
Розподіл хворих на чутливий до АМБП ТБ легень  
за поширеністю патологічних змін

Поширеність патологічних змін та наявність порожнин розпаду у легенях	n=60	
	Абс	%
Одна частка легені	25	41,7
Одна легеня	3	5
Дві легені	32	53,3
Без деструкції	31	51,7
Наявність порожнин розпаду:	29	48,3
одна порожнина	5	17,2
множинні порожнини	24	82,8

При проведенні статистичних розрахунків, була виявлена пряма кореляційна залежність між обсягом ураження легеневої паренхіми у обстежуваних на момент госпіталізації до стаціонару та рівнем глікемії натщесерце через 30 днів після початку ОКХТ ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Тобто, важке туберкульозне ураження легень є прогностичним фактором порушень вуглеводного обміну в майбутньому.

Пацієнти з чутливим до АМБП ТБ легень, у яких при госпіталізації була виявлена порожнина розпаду у легенях, мали достовірно вищий рівень глікемії натщесерце (5,86 ммоль/л) у порівнянні з хворими без деструктивних змін (3,61 ммоль/л) (Рис.4.1.1).

Графік добре ілюструє, що загалом, у переважної більшості хворих з деструктивними змінами, виявленими при госпіталізації, рівень глікемії натщесерце був вищим за показники, отримані у хворих без деструктивних змін легень і коливався у межах 3,98 ммоль/л – 6,42 ммоль/л проти 3,28 ммоль/л – 4,71 ммоль/л, відповідно. Отже, достовірно вищі показники глікемії натщесерце у хворих з деструкцією легеневої тканини були пов'язані з більш тяжким перебігом захворювання.

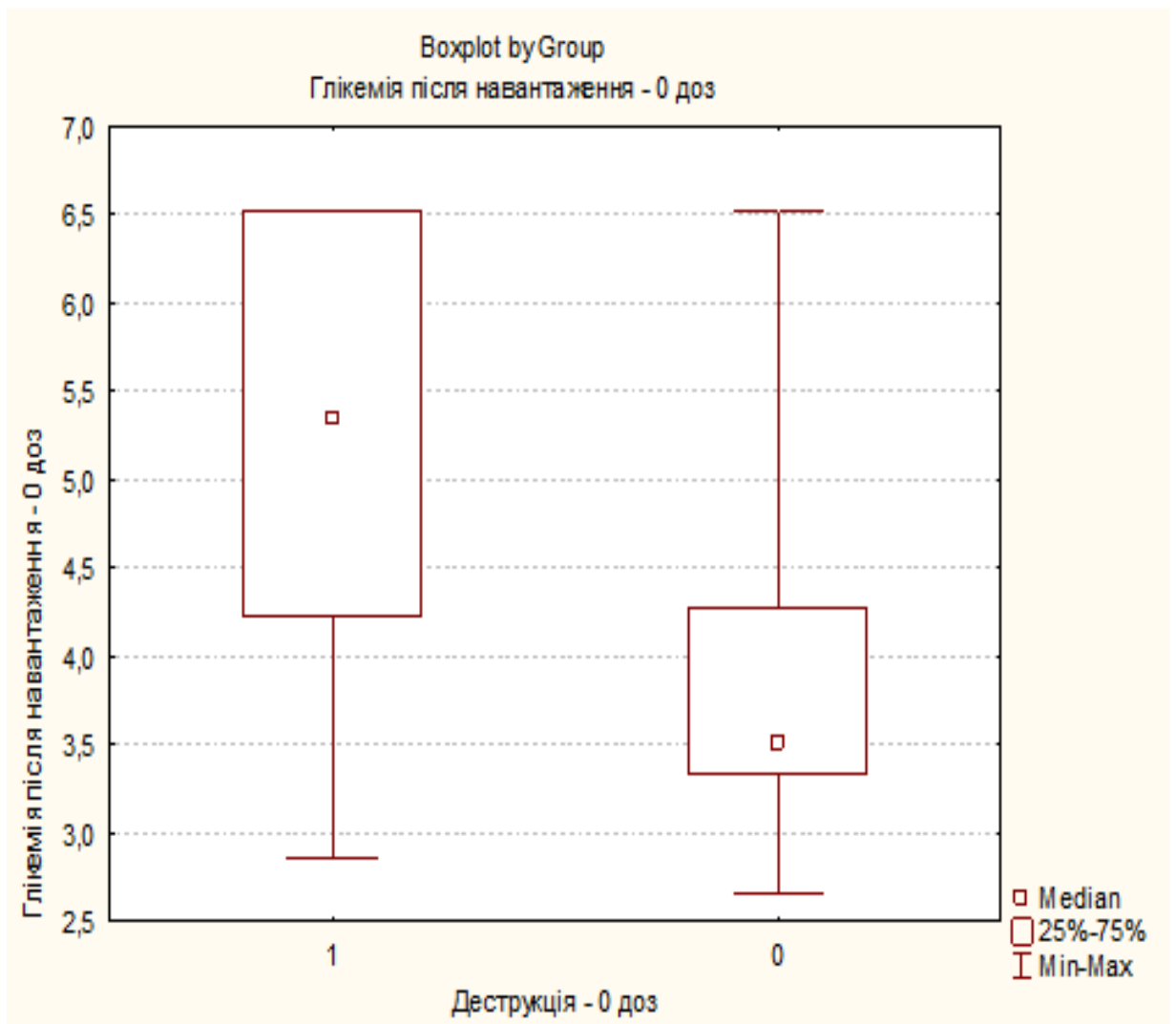


\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду при госпіталізації до стаціонару;  
0 – відсутність деструктивних змін у легенях

Рис.4.1.1 Порівняння показників глікемії натщесерце (ммоль/л) у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень при госпіталізації залежно від наявності деструктивних змін у легенях ( $p=0,04$ , КМУ)

Медіана показника глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження була більшою порівняно з хворими без деструктивних змін: 5,34 ммоль/л проти 3,51 ммоль/л, відповідно (рис.4.1.2). Таким чином, наявність деструктивних змін негативно впливає не тільки на

рівень глюкози натщесерце, а й порушує толерантність до глюкози у хворих на ТБ.



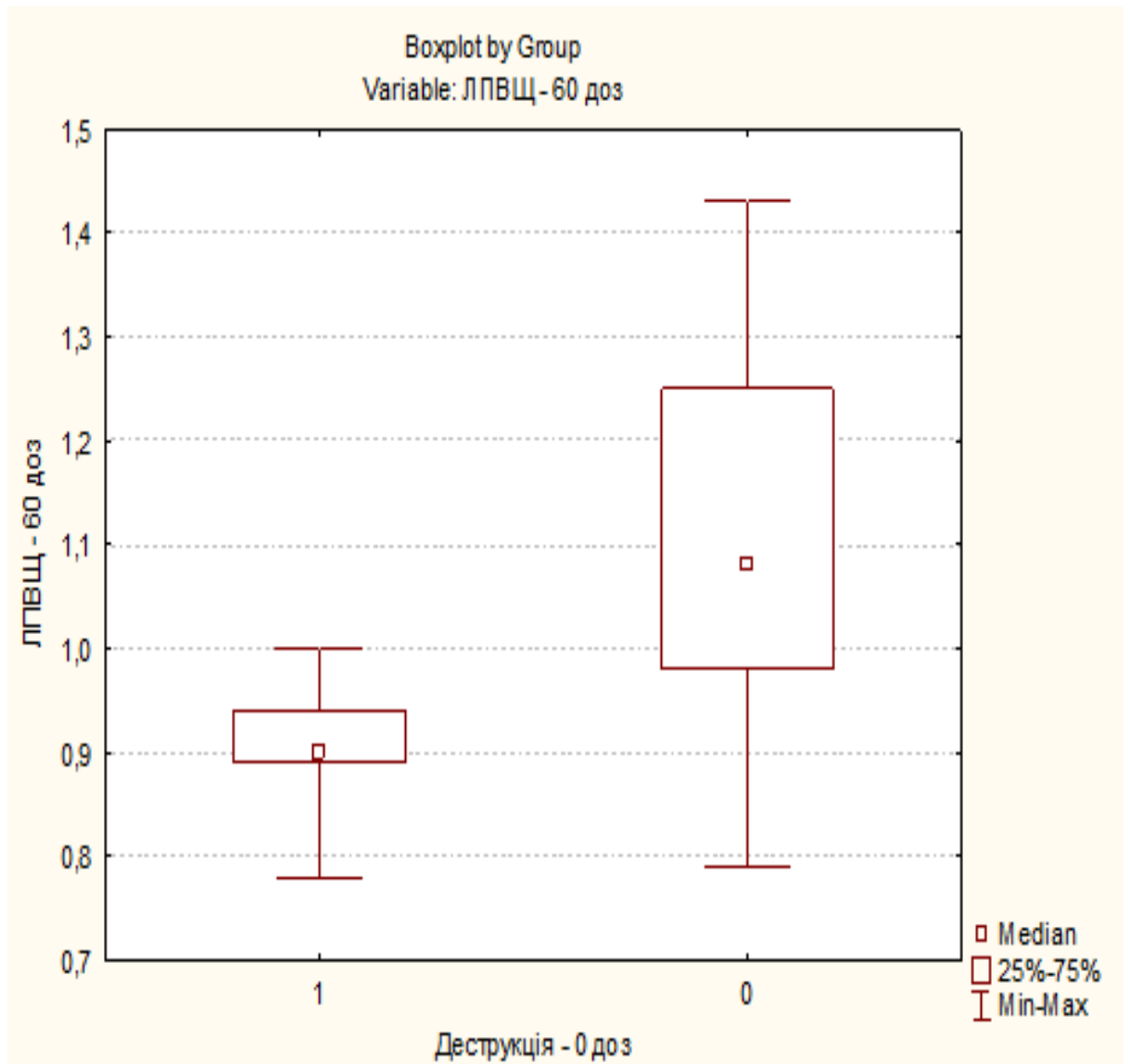
\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду при госпіталізації до стаціонару;

0 – відсутність деструктивних змін у легенях

Рис.4.1.2 Порівняння показників глікемії після вуглеводного навантаження (ммоль/л) у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень при госпіталізації залежно від наявності деструктивних змін у легенях ( $p=0,04$ , КМУ)

Наявність деструкції при госпіталізації у обстежених була пов'язана з негативною динамікою показників ліпідного обміну під час лікування. Так, у хворих з деструктивними змінами легень, на другому місяці АМБТ ми виявили достовірно нижчі ( $p<0,05$ ) показники ЛПВЩ (0,91 ммоль/л) порівняно з

пацієнтами, які не мали деструктивних змін у легенях (1,09 ммоль/л), що ілюструє рисунок 4.1.3.



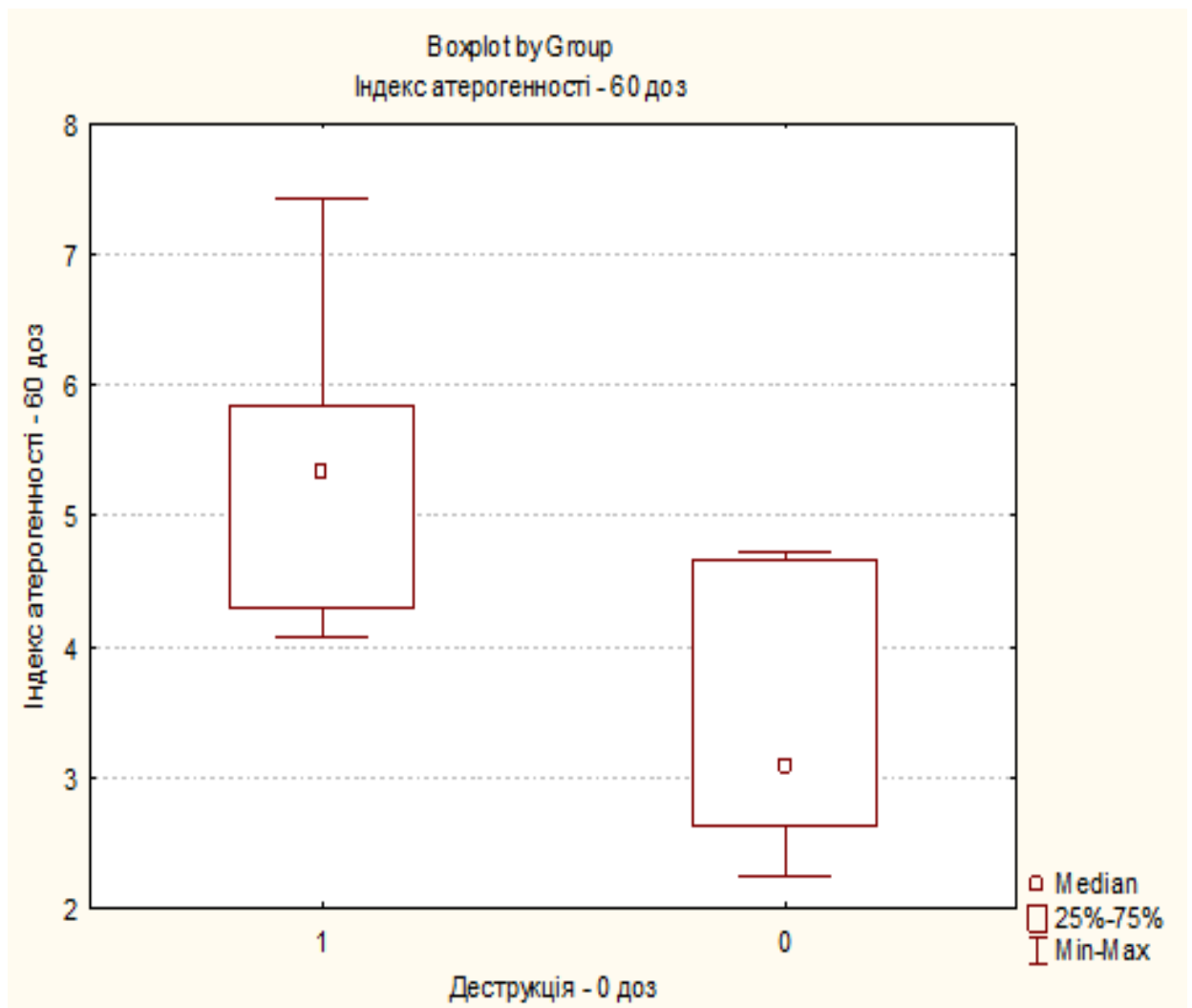
\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду при госпіталізації до стаціонару;

0 – відсутність деструктивних змін у легенях під час госпіталізації

Рис.4.1.3 Порівняння показників ЛПВЩ (ммоль/л) у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ на другому місяці АМБТ залежно від наявності деструктивних змін у легенях на початку лікування ( $p=0,007$ , КМУ)

У хворих, які при госпіталізації мали деструктивні зміни легень, під час проведення контрольного обстеження на другому місяці АМБТ, індекс

атерогенності на статистичному рівні ( $p < 0,05$ ) був більшим порівняно із хворими без деструктивних змін: 5,43 Од. проти 3,15 Од., відповідно (рис.4.1.4).



\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду при госпіталізації до стаціонару;

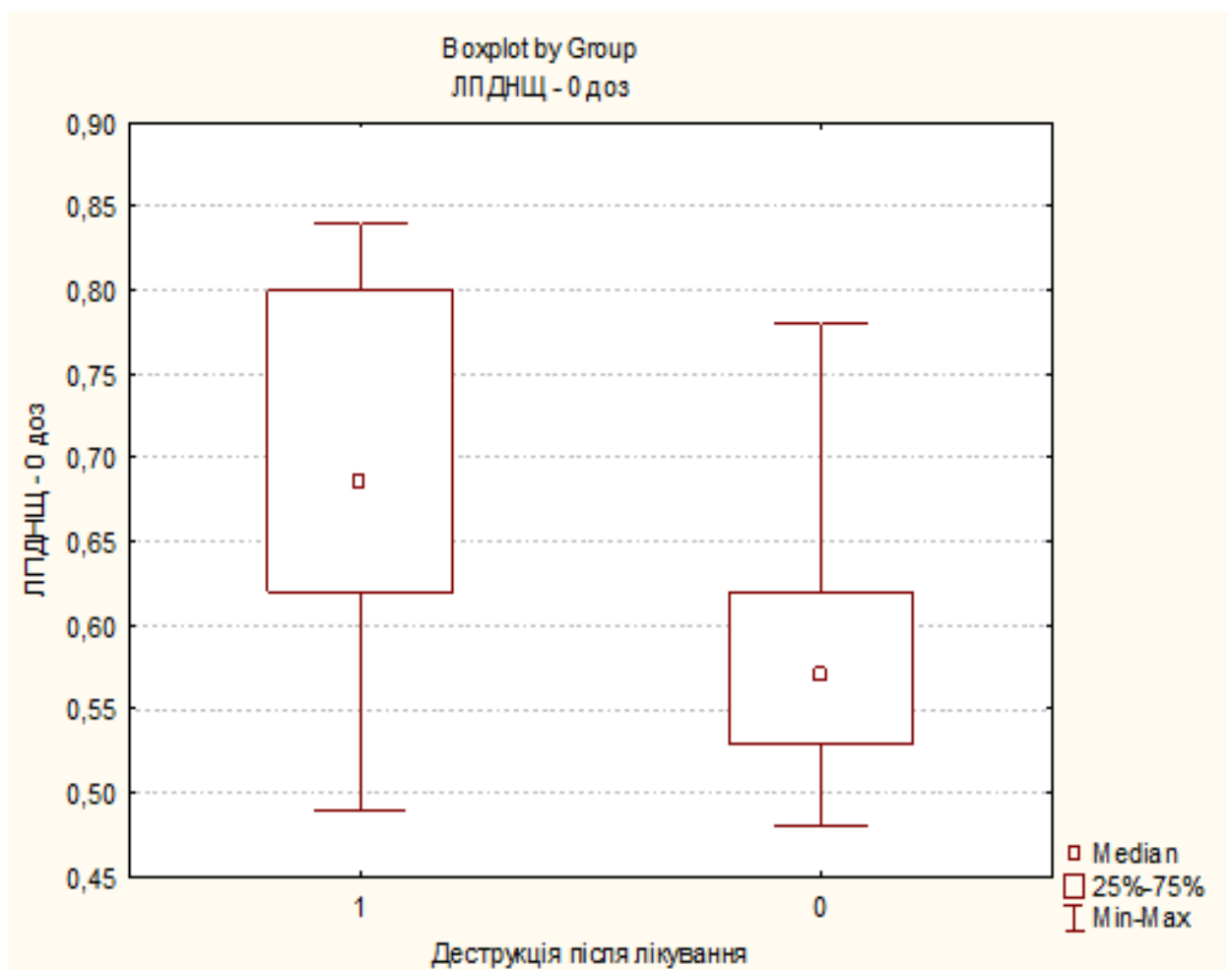
0 – відсутність деструктивних змін у легенях під час госпіталізації

Рис.4.1.4 Порівняння показників ІА (од.) у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ на другому місяці АМБТ залежно від наявності деструктивних змін у легенях до початку лікування. ( $p=0,007$ , КМУ)

Отже, наявність порожнини розпаду у хворих на ВДТБ легень до початку лікування є несприятливим прогностичним маркером для розвитку порушень ліпідного обміну, що підтверджується достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) рівнем ЛПВЩ

та вищим рівнем ІА через 2 місяці ОКХТ у хворих, з деструкцією легеневої тканини при госпіталізації.

Встановлено, що у тієї частки хворих, у кого після проведення ОКХТ, не відбулося загоєння порожнини розпаду в легенях, на початку лікування рівень ЛПДНЩ був достовірно вищим (0,68 ммоль/л), порівняно з хворими, у яких по завершенню ОКХТ відбулося загоєння каверн (0,57 ммоль/л) (Рис.4.1.5). Ці результати свідчать, що збільшений рівень ЛПДНЩ на початку лікування є несприятливим прогностичним маркером, щодо загоєння деструкції легеневої тканини.



\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду після завершення ОКХТ;

0 – загоєння порожнини розпаду після завершення ОКХТ

Рис.4.1.5 Порівняння початкових показників ЛПДНЩ (ммоль/л) у пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень із деструкцією у залежності від незагоєння порожнини розпаду після ОКХТ (p=0,03, КМУ)

Мікобактеріовиділення було підтверджене бактеріоскопічним та культуральним методами дослідження у 16 (26,7%) обстежених (табл. 4.1.4). Майже однакова частка пацієнтів мали масивне та помірне мікобактеріовиділення: 5 (43,8%) та 7 (43,7%), відповідно. Незначне мікобактеріовиділення було виявлене у 4 (25%) обстежених.

Таблиця 4.1.4

Ступінь мікобактеріовиділення у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень

Показник	n=16	
	Абс	%
Незначне мікобактеріовиділення	4	25
Помірне мікобактеріовиділення	7	43,7
Масивне мікобактеріовиділення	5	43,8

Прямий зв'язок був встановлений між ступенем мікобактеріовиділення при госпіталізації та рівнями тригліцеридів ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ) і ЛПНЩ ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ) на початку лікування, а також рівнем глюкози крові натщесерце ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ) та рівнем глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження у обстежених на другому місяці лікування (60 доз). Отже, ступінь мікобактеріовиділення на початку лікування був прогностичним фактором порушення вуглеводного обміну у хворих на ТБ у процесі лікування.

Результати спірографії при госпіталізації були наступними (табл. 4.1.5)

Таблиця 4.1.5

Характер функції зовнішнього дихання хворих на чутливий до АМБП ТБ легень

Ступінь порушення дихання	n=60	
	Абс	%
Значне порушення вентиляційної функції	<b>13</b>	<b>22</b>
Виражене порушення вентиляційної функції	2	3
Помірне порушення вентиляційної функції	27	45
Норма	<b>18</b>	<b>30</b>

Порушень функції зовнішнього дихання не мали 18 (30%) осіб. Помірне порушення вентиляційної функції мало місце у 27 (45%); виражене порушення

вентиляційної функції – 2 (3%); значне порушення вентиляційної функції – 13 (22%) обстежених.

Таким чином, аналіз клініко-рентгенологічних даних та початкових метаболічних показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до АМБП, виявив негативний вплив тяжкого перебігу захворювання на показники вуглеводного обміну, що проявлявся підвищенням рівнів глюкози натщесерце та після вуглеводного навантаження у групі хворих з деструкцією легеневої паренхіми, порівняно з хворими без деструктивних змін. Ступінь мікобактеріовиділення, визначений методом бактеріологічного дослідження, як один з проявів тяжкості перебігу туберкульозного процесу, був пов'язаний з порушенням ліпідного обміну на початку лікування у хворих, про що свідчить виявлена позитивна кореляція між цим показником та рівнями тригліцеридів та ЛПНЩ.

#### 4.2 Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі застосування чотирикомпонентної схеми лікування АМБП I ряду

Аналізуючи показники вуглеводного обміну хворих до початку лікування, ми виявили, що між обстежених мали місце випадки підвищення рівня глюкози натщесерце (табл. 4.2.1). Максимальне значення даного показника, яке було зареєстроване між учасників даної групи становило – 6,42 ммоль/л, що за критеріями ВООЗ, АДА та МДФ [43] розцінюється як прояв предіабету. Однак, медіана рівня глюкози натщесерце не перевищувала значень фізіологічної норми й становила 4,22 ммоль/л.

Проведення ПГТТ, показало, що медіана постпрандіального рівня глюкози відповідала значенню 4,34 ммоль/л. У переважної більшості хворих даний показник коливався у межах 2,86 ммоль/л – 6,52 ммоль/л. Так само широко варіювали значення рівня глікозильованого гемоглобіну (від 2,43% до 7,12%), але в цілому, його медіанне значення перебувало у межах норми – 5,37%. Медіанне значення інсуліну натщесерце становило 14,47 мкОд/мл, а за показниками нижнього та верхнього квартилів більшість отриманих результатів перебували у

межах 8,2 мкОд/мл – 23,73 мкОд/мл. Медіана індексу НОМА-IR відповідала значенню 3,03 мкОд/мл, що вказувало на розвиток інсулінорезистентності у хворих даної групи на початку лікування.

Таблиця 4.2.1

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на чутливий до АМБП  
ТБ легень

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
До лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,92	4,22	2,3	6,42	3,50	5,65	1,68
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,02	4,34*	2,86	6,52	3,59	6,14	1,74
Глікозильований гемоглобін (%).	5,60	5,37	2,43	7,12	3,95	6,85	2,02
Інсулін (мкОд/мл)	17,15	14,47	1,87	53,33	8,2	23,73	11,33
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	5,9	3,03	0,31	10,86	3,45	4,06	2,85
Через 30 днів ОКХТ							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,63	4,39	2,12	9,0	3,78	5,39	1,24
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,24	5,29*	2,69	8,44	4,44	5,97	1,28
глікозильований гемоглобін (%).	5,24	5,12	1,5	7,98	4,03	6,25	2,00
Інсулін (мкОд/мл)	12,78	14,28	1,43	23,15	7,55	16,87	6,34
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	2,43	2,30	1,45	5,54	1,44	3,09	1,51

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Вже через 30 днів лікування, ми помітили динаміку щодо збільшення рівня глюкози після перорального вуглеводного навантаження. Так, медіана показника збільшилася з 4,34 ммоль/л до 5,29 ммоль/л, а міжквартильний розмах змістився зі значень 3,59 ммоль/л – 6,14 ммоль/л (під час госпіталізації) до 4,44 ммоль/л – 5,97 ммоль/л (через 30 днів терапії) ( $p < 0,05$ ). Поміж інших показників ми не виявили статистично значущих змін (табл. 4.2.1).

Наприкінці другого місяці лікування (60 доз), було встановлено пряму залежність між показниками-маркерами токсичного ураження печінки: АлАТ

( $r=+0,37$ ;  $p < 0,05$ ), АсАТ ( $r = + 0,42$ ;  $p < 0,05$ ), рівень загального білірубіну ( $r = + 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА.

З даних таблиці 4.2.2, де представлена динаміка показників ліпідного обміну у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень через 30 днів ОКХТ, видно, що на початку лікування медіанні показники ліпідограми обстежуваних перебували у межах фізіологічної норми, окрім показника ІА, який становив 3,6 Од. та майже в півтора разу перевищував верхню межу фізіологічної норми.

На тлі лікування АМБП І ряду тенденцію щодо зниження мав рівень ЗХ, про що свідчать медіани даного показника до лікування 4,47 ммоль/л та через 30 днів терапії – 4,39 ммоль/л, хоча статистичної значимості дана динаміка не мала.

Таблиця 4.2.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на чутливий до АМБП  
ТБ легень

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
До лікування							
ЗХ (ммоль/л)	4,75	4,47	3,15	7,95	4,13	5,14	1,08
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39	1,29	1,05	1,84	1,23	1,64	0,24
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,05	1,01*	0,69	1,53	0,76	1,25	0,24
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,06	3,07**	1,41	6,46	2,3	3,49	1,07
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,63	0,59	0,48	0,84	0,56	0,75	0,11
ІА (Од)	3,72	3,6***	1,44	7,42	2,66	4,71	1,32
Через 30 днів ОКХТ							
ЗХ (ммоль/л)	4,58	4,39	3,03	6,55	3,98	5,13	0,87
Тригліцериди (ммоль/л)	1,32	1,27	1,11	1,83	1,21	1,37	0,19
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09	1,12*	0,76	1,46	0,97	1,18	0,17
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,87	2,76**	1,1	4,82	2,38	3,42	0,86
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,60	0,58	0,51	0,83	0,54	0,63	0,08
ІА (Од)	3,22	3,32***	1,27	4,76	2,74	3,80	0,83

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Натомість було виявлено статистично значущу ( $p < 0,05$ ) позитивну динаміку показників ліпідного обміну у вигляді збільшення медіани ЛПВЩ з 1,01 ммоль/л до 1,12 ммоль/л та зменшення медіани ЛПНЩ з 3,07 ммоль/л до 2,76 ммоль/л.

Таким чином, лікування АМБП I ряду підвищує рівень антиатерогенних ліпідів та знижує рівень атерогенних ліпідів, як наслідок, призводить до зниження ІА, що вказує на позитивний вплив даної групи препаратів на стан ліпідного обміну.

Увагу привертає позитивна динаміка індексу атерогенності – показника, котрий характеризує ступінь можливого ризику виникнення захворювань судин та серця. На тлі лікування чітко простежувалася тенденція щодо зниження ІА з 3,6 Од. до 3,2 Од., хоча показник, що був отриманий у групі через 30 днів лікування, все ще перевищував верхню межу загальноприйнятої фізіологічної норми (табл.4.2.2).

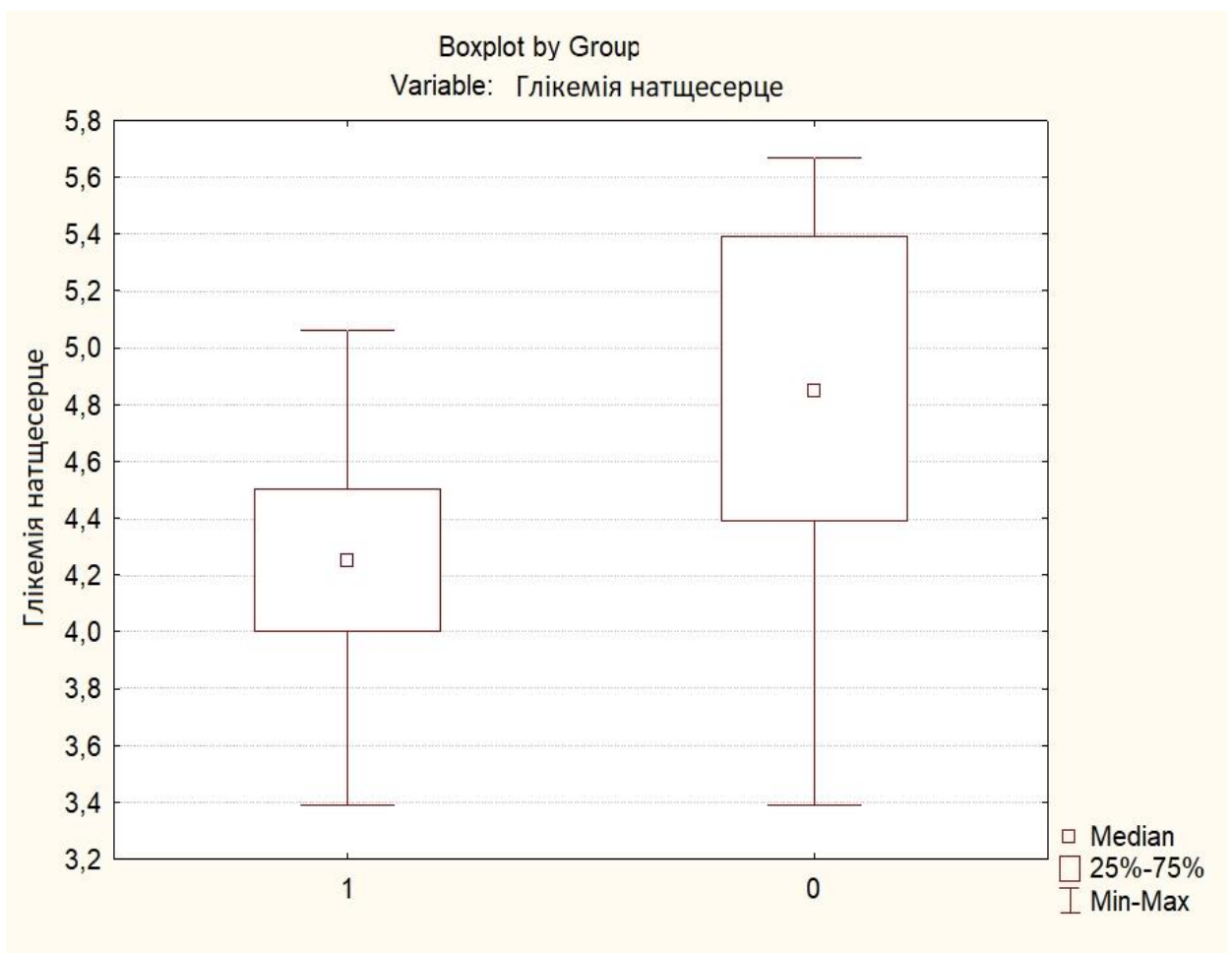
Отже, проведений аналіз динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі лікування АМБП I ряду всановив, що у хворих, які отримували препарати даної групи відбувається погіршення толерантності до глюкози на статистичному рівні. Щодо впливу АМБП I ряду на ліпідний обмін було встановлено, що вони підвищують рівень антиатерогенних ліпідів, знижують рівень атерогенних ліпідів, тим самим знижують ІА, тобто чинять позитивний вплив на ліпідний обмін хворих.

#### 4.3 Порівняльний аналіз метаболічних показників у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень на тлі застосування дво- та трикомпонентних схем у ПФ

Критеріями успішності лікування хворих в ІФ були: позитивна клініко-рентгенологічна динаміка, повторний негативний результат мікроскопії мокротиння (у тих хворих, які від початку лікування не мали мікобактеріовиділення) та конверсія (негативація) мазка мокротиння (у пацієнтів, які були виявлені з мікобактеріовиділенням при госпіталізації до стаціонару). По завершенню лікування в ІФ, хворі були переведені у ПФ. Схема лікування в ІФ призначалася залежно від обсягу патологічних змін та динаміки щодо загоєння порожнин розпаду, які залишалися на оглядовій рентгенограмі ОГК після лікування в ІФ. Так, 20 хворим було рекомендоване подальше лікування за схемою: ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,6, піразинамід 0,4; 27 хворих отримали рекомендацію продовжувати лікування за схемою: ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,6;

решті – 13 хворим була призначена 3-компонентна схема: ізоніазид 0,3, рифампіцин 0,6, етамбутол 1,2. Оскільки, вивчення динаміки метаболічних показників на тлі схеми, де третім компонентом виступає етамбутол, не було заплановане у нашому дослідженні, результати обстеження даної групи хворих у даному підрозділі не враховувалися.

У хворих, які на протязі першого місяця ПФ отримували двокомпонентну схему лікування (ізоніазид+рифампіцин), на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ) було виявлено вищий рівень глікемії натщесерце порівняно з групою хворих, які отримували трикомпонентну схему з піразинамідом (рис.4.3.1).

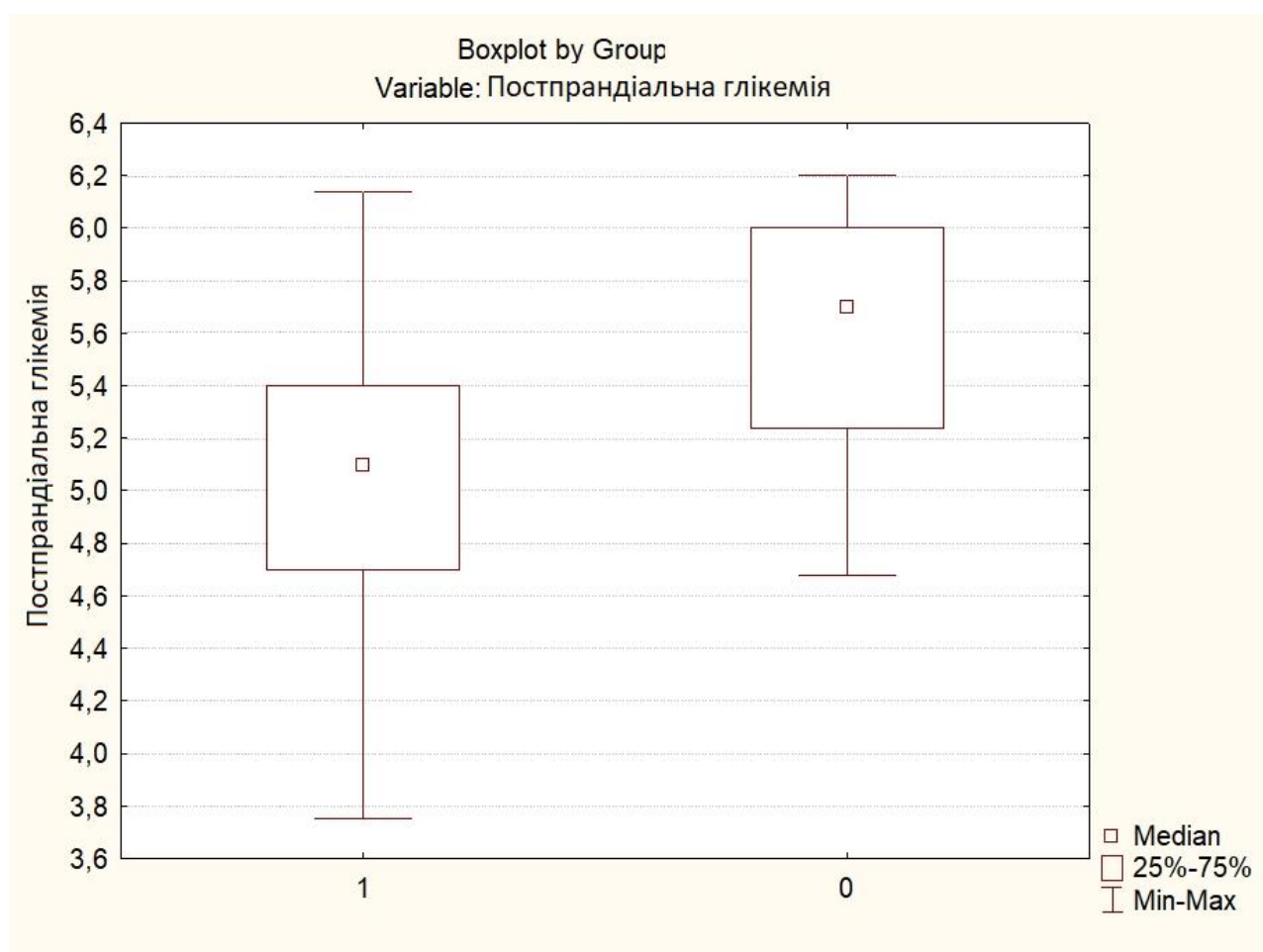


\*Де, 1 – група хворих, яким у ПФ була призначена трикомпонентна схема з піразинамідом; 0 – хворі, що отримували двокомпонентну схему лікування

Рис.4.3.1 Порівняння показників глікемії натщесерце (ммоль/л) у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень наприкінці першого місяця лікування у ПФ ( $p=0,036$ , КМУ)

Так, у групі хворих, що отримували двокомпонентну схему лікування, медіана показника дорівнювала значенню 4,82 ммоль/л проти 4,23 ммоль/л у групі хворих, яким була призначена трикомпонентна схема.

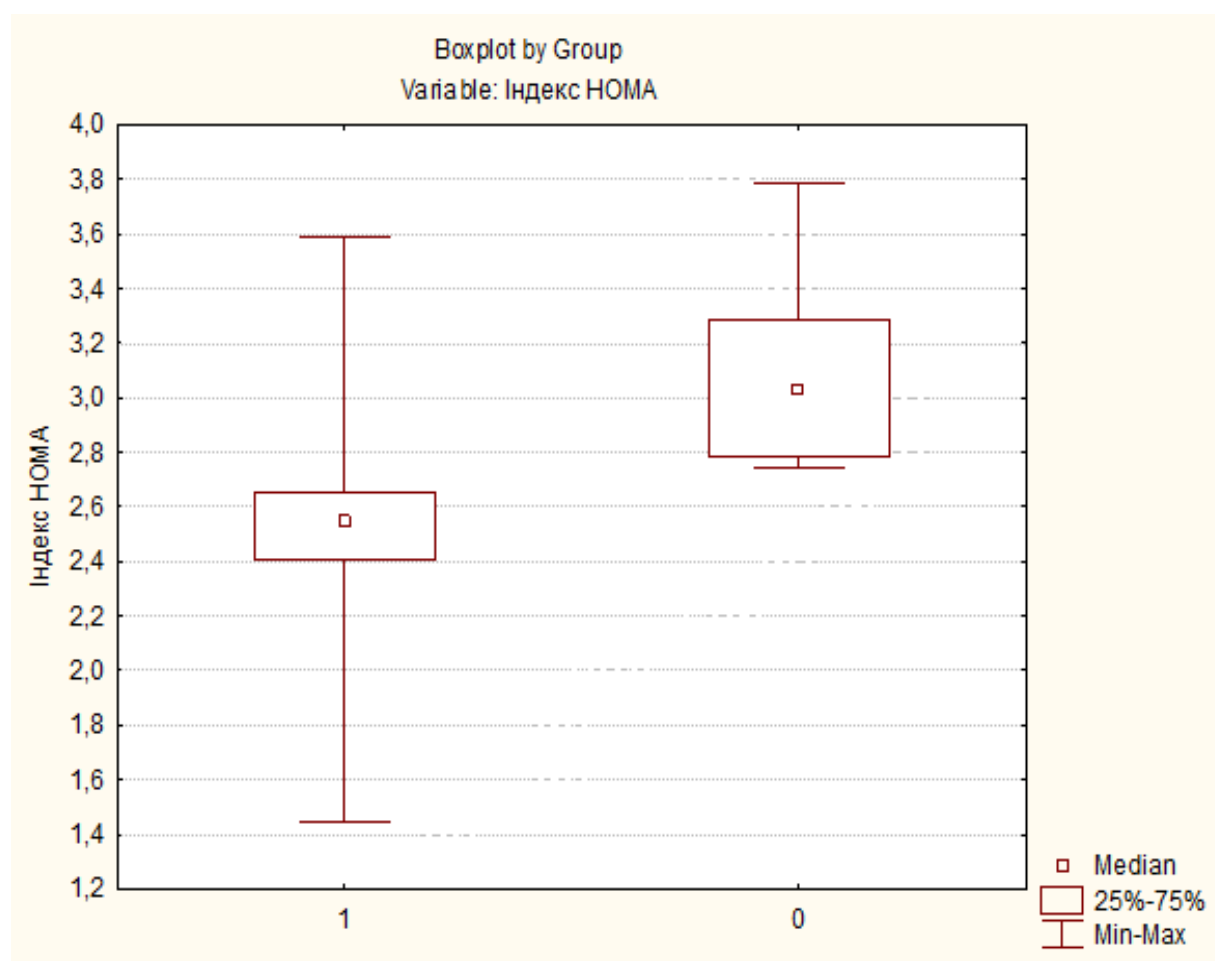
Подібні результати ми виявили під час аналізу результатів ПГТТ (Рис.4.3.2). Медіана показника постпрандіальної глікемії була вищою у групі хворих, які лікувалися за двокомпонентною схемою (5,7 ммоль/л), порівняно з групою хворих, які отримували три препарати (5,1 ммоль/л), а міжквартильний розмах варіював від 5,25 ммоль/л до 6 ммоль/л проти 4,72 ммоль/л – 5,4 ммоль/л, відповідно ( $p=0,03$ ).



\*Де, 1 – група хворих, яким у ПФ була призначена трикомпонентна схема з піразинамідом; 0 – хворі, що отримували двокомпонентну схему лікування

Рис.4.3.2 Порівняння показників постпрандіальної глікемії (ммоль/л) у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень наприкінці першого місяця лікування у ПФ  
( $p=0,03$ , КМУ)

На статистично значущому ( $p < 0,01$ ) рівні встановлене переважання індексу НОМА у хворих, які не отримували піразинамід (рис.4.3.3), що може свідчити про поглиблення метаболічного стресу у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень на тлі застосування двокомпонентної схеми лікування у ПФ та подальший розвитку у них ІР. У свою чергу, призначення піразинаміду у якості третього препарату під час ПФ лікування, чинить позитивний вплив на метаболічні процеси, та є метаболічно-нейтральною схемою для лікування хворих на чутливий до АМБП ТБ, порівняно з двокомпонентною схемою, до якої включено лише ізоніазид та рифампіцин.



\*Де, 1 – група хворих, яким у ПФ була призначена трикомпонентна схема з піразинамідом; 0 – хворі, що отримували двокомпонентну схему лікування

Рис.4.3.3 Порівняння показників індексу НОМА у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень наприкінці першого місяця лікування у ПФ ( $p=0,004$ , КМУ)

Не було виявлено статистично значимої різниці між іншими показниками вуглеводного обміну (рівень інсуліну натщесерце, рівень глікозильованого гемоглобіну) та показниками ліпідного обміну у групах хворих, які отримували дво- та трикомпонентні схеми лікування.

Таким чином, ми виявили, що застосування трикомпонентних схем лікування у ПФ, де третім компонентом призначався піразинамід, забезпечувало кращу компенсацію показників вуглеводного обміну, тобто, підвищувало резистентність до метаболічного стресу, що проявлялося порівняно меншими значеннями рівнів глюкози натщесерце, глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження та індексу НОМА, ніж при застосуванні двокомпонентної схеми лікування (ізоніазид+рифампіцин).

**РОЗДІЛ 5**

**ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ІІ РЯДУ**

5.1. Клініко-рентгенологічна характеристика хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень

З метою вивчення впливу АМБП ІІ ряду на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів, ми обстежили та проаналізували результати обстеження 60 хворих на МР ТБ легень. Всі учасники даного розділу дослідження отримували стандартизовану 6-ти компонентну схему, до якої був включений один з фторхінолонів (левофлоксацин або моксифлоксацин) чи комбінація фторхінолону з лінезолідом.

*Таблиця 5.1.1*

Загальна характеристика досліджених з діагнозом МР ТБ

Характеристика	Група МР ТБ
	Значення, абс. (%), Ме
Загальна кількість хворих	60
Стать: чоловіки	42 (70)
Жінки	18 (30)
Медіана віку, роки	37,5
Вікові групи:	
18-19 років	0
20-29 років	10 (16,7)
30-39 років	28 (46,7)
40-49 років	12 (20)
50-55 років	10 (16,7)
Соціальний статус:	
Непрацюючі працездатного віку	44 (73,3)
Студенти	1 (1,7)
Робітники, службовці	15 (25)
Тютюнопаління	37 (61,7)
Стаж тютюнопаління, років	22
Інтенсивність паління, сигарет на добу	15
Індекс пачко/років	12
Маса тіла, кг	56
Зріст, см	170
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	19,5
Нормальна маса тіла (ІМТ 18,5-24, 9 кг/м <sup>2</sup> )	45 (75)
Дефіцит маси тіла (ІМТ 16-18,4 кг/м <sup>2</sup> )	12(20)
Виражений дефіцит маси тіла (ІМТ <16 кг/м <sup>2</sup> )	3 (5)
Виявлені під час профілактичного ФЛГ-обстеження	22 (36,7)

Як демонструють дані таблиці 5.1.1, групу обстежених склали 42 (70%) особи чоловічої статі та 18 (30%) осіб жіночої статі у віці від 20 до 55 років. За гендерним складом чоловіки переважали достовірно ( $p < 0,05$ ). Медіана віку обстежуваних становила 37,5 років. Найбільш численною була вікова група 30-39 років: 28 (46,7%) пацієнтів. У соціальній структурі переважали непрацюючі особи працездатного віку – 44 (73,3%). Шкідливу звичку - тютюнопаління мали 37 (61,7%) хворих. Індекс пачко/років дорівнював 12, що є достовірним фактором ризику розвитку хронічних неспецифічних захворювань легень серед обстежуваних. Медіана індексу маси тіла учасників дослідження перебувала в діапазоні значень, що відповідають нормі. Індекс маси тіла нижче норми мали 15 (25%) осіб, у тому числі у трьох (5%) був виявлений виражений дефіцит маси тіла. Під час профілактичного обстеження виявлено 22 (36,7%) хворих, у решти – 38 (63,3%) осіб діагноз був встановлений під час звернення до лікаря з характерними скаргами.

Таблиця 5.1.2

## Скарги хворих при госпіталізації

Скарги	Група МР ТБ, n=60
	Значення, абс. (%), Ме
Загальна слабкість	38 (63,3)
Швидка втомлюваність	30 (50)
Зниження працездатності	20 (33,3)
Зниження апетиту	22 (36,7)
Підвищення температури тіла	42 (70)
Підвищене потовиділення	23 (38,3)
Вологий кашель	43 (71,7)
Сухий кашель	5 (8,3)
Біль в грудній клітині	9 (15)
Зниження ваги тіла	11 (18,3)
Відчуття нестачі повітря	16 (26,7)

Однією з провідних скарг серед хворих був кашель. Так, під час проведення опитування, 48 (80%) осіб повідомили про наявність тривалого (понад 2 тижні) кашлю, у тому числі, у 43-х (89,6%) випадках він супроводжувався виділенням мокротиння. Скарги на загальну слабкість мали 38 (63,3%) хворих, ще у 30 (50%)

випадках обстежувані вказували на швидку втомлюваність та зниження працездатності – 20 (33,3%). Порухення терморегуляції було виявлене у 42 (70%) осіб. Серед інших скарг, що характеризують прояви інтоксикаційного синдрому були: підвищене потовиділення – 23 (38,3%), зниження апетиту – 22 (36,7%), зниження ваги тіла – 11 (18,3%) (табл.5.1.2).

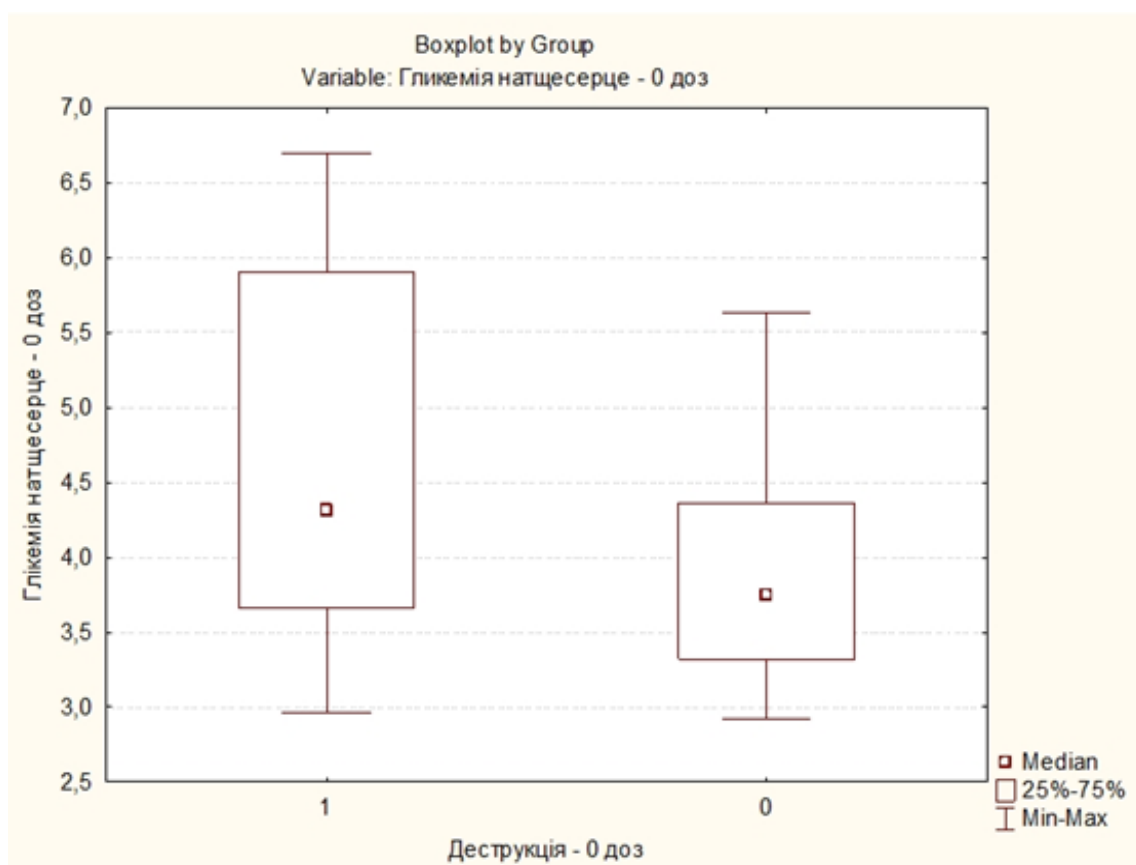
Аналізуючи розповсюдженість ураження легеневої паренхіми (табл. 5.1.3), виявлено, що у групі обстежуваних найчастіше зустрічалися білатеральні патологічні зміни - 41 (68,3%) з порожнинами розпаду – 43 (71,7%). Деструктивні зміни легень переважно були множинними – 27 (62,8%).

Таблиця 5.1.3

## Поширеність патологічних змін у легенях та наявність порожнин розпаду

Поширеність патологічних змін у легенях	Група МР ТБ, n=60	
	Абс	%
1	2	3
Одна частка легені	14	23,3
Одна легеня	5	8,3
Дві легені	41	68,3
Без деструкції	17	28,3
Наявність порожнин розпаду:	43	71,7
одна порожнина	16	37,2
множинні порожнини	27	62,8

Поміж хворих, у яких при госпіталізації були виявлені деструктивні зміни, початковий рівень глікемії натщесерце був вищим за показник, отриманий у групі досліджених без деструкції: 4,31 ммоль/л проти 3,75 ммоль/л (Рис. 5.1.1), а діапазони міжквартильних розмахів, відповідно, варіювали від 3,68 ммоль/л до 5,81 ммоль/л проти 3,40 ммоль/л - 4,41 ммоль/л у хворих без деструктивних змін у легенях.



\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду при госпіталізації до стаціонару;  
0 – відсутність деструктивних змін у легенях

Рис.5.1.1 Порівняння показників глікемії натщесерце (ммоль/л) у хворих на МР ТБ при госпіталізації залежно від наявності деструктивних змін у легенях (p=0,0035, КМУ)

Отримані значення вказують на вплив ступеня тяжкості клінічного перебігу ТБ легень на вуглеводний обмін, а саме - на показники глікемії натщесерце.

Незначне мікобактеріовиділення мав 1 (1,7%) хворий, помірне мікобактеріовиділення встановлене у 34 (56,7%), а масивне – у 25 (41,6%) обстежених (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Частота та ступінь мікобактеріовиділення у хворих на МР ТБ

Показник	Група МР ТБ, (n=60)	
	Абс	%
Незначне мікобактеріовиділення	1	1,7
Помірне мікобактеріовиділення	34	56,7
Масивне мікобактеріовиділення	25	41,6

Аналіз результатів оцінки функції зовнішнього дихання виявив значне порушення вентиляційної функції у 32 (53%) хворих у 14 (23%) осіб відзначалося виражене порушення вентиляційної функції, у 9 (15%) – помірне порушення вентиляційної функції, у п'яти осіб (9%) результати дослідження не виявили патологічних відхилень (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

#### Ступінь порушення функції зовнішнього дихання

Ступінь порушення дихання	Група МР ТБ, (n=60)	
	Абс	%
Значне порушення вентиляційної функції	<b>32</b>	<b>53</b>
Виражене порушення вентиляційної функції	14	23
Помірне порушення вентиляційної функції	9	15
Норма	<b>5</b>	<b>9</b>

### 5.2 Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень на тлі лікування АМБП II ряду

Вцілому, впродовж першого місяця лікування АМБП II ряду, у хворих простежувалася динаміка щодо поліпшення показників вуглеводного обміну (табл. 5.2.1). Дані таблиці ілюструють, що на початку лікування, у більшості хворих на МР ТБ були характерними показники глюкози натщесерце у межах 3,54 ммоль/л – 5,63 ммоль/л, з медіаною – 4,21 ммоль/л. При повторному дослідженні, через 30 днів, була виявлена тенденція до зниження медіани даного показника до 3,93 ммоль/л, а також його міжквартильного розмаху: до 3,22 ммоль/л – 5,17 ммоль/л, хоча виявлені зміни не мали статистичної значимості ( $p > 0,05$ ).

На статистичному рівні ( $p = 0,017$ ) зменшився показник медіани постпрандіальної глюкози.

Стабільним лишився показник глікозильованого гемоглобіну: 4,88% (до лікування) проти 4,83% (через 30 днів терапії).

Таблиця 5.2.1

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
До лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,52	4,21	2,92	6,7	3,54	5,63	1,25
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,33	5,77*	2,78	10,3	4,02	6,56	1,47
Глікозильований гемоглобін (%).	5,32	4,88	2,43	10,24	3,87	6,40	1,93
Інсулін (мкОд/мл)	17,04	16,33**	1,95	47,38	6,40	27,73	12,97
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	4,74	4,25***	1,5	10,29	2,75	6,98	2,74
Через 30 днів ОКХТ							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,49	3,93	2,78	6,45	3,22	5,17	1,58
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	4,75	4,33*	2,96	6,34	3,76	5,52	1,64
Глікозильований гемоглобін (%).	5,25	4,83	2,50	7,54	3,70	6,30	2,03
Інсулін (мкОд/мл)	12,91	14,47**	1,92	27,86	7,95	16,69	7,09
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	2,72	2,22***	0,66	6,26	1,62	3,48	1,47

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Графік на рис. 5.2.1 відображає, що медіана показника зменшилася з 5,77 ммоль/л до 4,33 ммоль/л, а діапазон міжквартильного розмаху змістився з 4,02 ммоль/л – 6,56 ммоль/л до 3,76 ммоль/л – 5,52 ммоль/л.

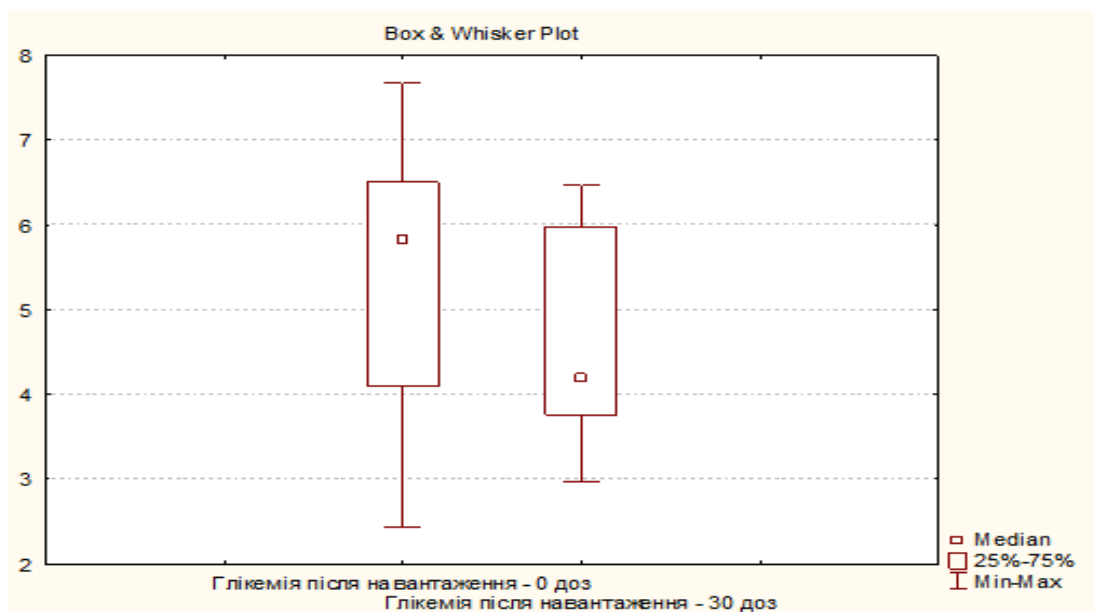


Рис.5.2.1 Динаміка показників ПГТТ (ммоль/л) до лікування та через 30 днів терапії АМБП II ряду ( $p=0,017$ )

На статистично значущому рівні ( $p=0,011$ ) зменшився рівень інсуліну натщесерце з 16,30 мкОд/мл до 14,47 мкОд/мл через 30 днів лікування АМБП II ряду. Так, на початку лікування міжквартильний розмах інсуліну натщесерце варіював від 6,40 мкОд/мл до 27,73 мкОд/мл. А під час повторного обстеження на тлі терапії ми виявили значне скорочення діапазону досліджуваного показника за рахунок зниження максимальних значень більш ніж у півтора рази: з 27,73 мкОд/мл до 16,69 мкОд/мл.

Медіана індексу НОМА до лікування дорівнювала 4,25, що вказує на розвиток інсулінорезистентності у обстежених, але вже через 30 днів лікування при повторному обстеженні ми виявили стрімке його зниження з 4,25 до 2,22, яке було статистично значущим ( $p=0,0057$ ).

Аналізуючи дані ліпідограми (табл.5.2.2), ми виявили, що медіана загального холестерину як на початку лікування, так і після 30 днів лікування АМБП II ряду перебувала у межах норми (не перевищували показник 5,5 ммоль/л), однак, на обох етапах обстеження, поміж хворих реєструвалися випадки з підвищеними показниками ЗХ.

Таблиця 5.2.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
До лікування							
ЗХ (ммоль/л)	4,65	4,54	2,94	6,77	3,89	5,17	0,91
Тригліцериди (ммоль/л)	1,40	1,40	1,05	1,91	1,27	1,52	0,19
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,08	1,07**	0,65	1,50	0,96	1,17	0,19
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,92	2,83***	1,06	4,82	2,46	3,37	0,86
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,64	0,64	0,48	0,87	0,58	0,69	0,08
ІА (од)	3,38	3,14****	1,30	5,41	2,74	4,06	0,96
Через 30 днів ОКХТ							
ЗХ (ммоль/л)	4,82	4,82	3,73	6,59	4,26	5,25	0,81
Тригліцериди (ммоль/л)	1,48	1,35	1,05	2,71	1,20	1,68	0,38
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,98	0,94**	0,67	1,37	0,87	1,07	0,17
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,16	3,2****	1,95	4,88	2,61	3,58	0,84
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,66	0,61	0,48	1,23	0,56	0,75	0,17
ІА (од)	3,99	3,93****	2,03	6,80	3,48	4,57	1,12

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Так, на початку лікування максимальний рівень ЗХ у групі становив 6,77 ммоль/л, а через 30 днів хіміотерапії він знизився до 6,59 ммоль/л та все ж перевищував верхню межу норми. Виявлені зміни вказують на те, що на початку лікування у певних осіб групи мало місце порушення ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії, яке зберігалось впродовж першого місяця АМБТ.

Рівень ТГ на початку лікування також перебував у межах фізіологічної норми (0,55 ммоль/л – 2,15 ммоль/л). Але, впродовж першого місяця лікування, ми помітили тенденцію щодо підвищення показника максимального значення ТГ з 1,91 ммоль/л до 2,71 ммоль/л, що є ознакою поглиблення метаболічних порушень у хворих під впливом АМБП II ряду, хоча статистичної значущості динаміки даного показника ми не виявили ( $p > 0,05$ ).

Через 30 днів прийому АМБП II ряду, поміж обстежених була виявлена негативна динаміка показників ліпідного обміну у вигляді зменшення проатерогенного пулу ліпопротеїнів: медіана ЛПВЩ зменшилася з 1,07 ммоль/л (на початку лікування) до 0,94 ммоль/л (через 30 днів лікування АМБП II ряду) ( $p < 0,05$ ).

На початку обстеження показники ЛПНЩ у групі варіювали від 1,06 ммоль/л до 4,82 ммоль/л з медіаною – 2,83 ммоль/л. Як показують дані міжквартильного розмаху, переважна більшість значень даного показника перебувала у межах 2,46 ммоль/л – 3,37 ммоль/л, тобто відповідали верхній межі норми або дещо перевищували її. Через 30 днів лікування, медіана збільшилася до 3,2 ммоль/л на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ). Збільшилися також показники міжквартильного розмаху (2,61 ммоль/л – 3,58 ммоль/л). Отримані дані свідчать про поглиблення порушень ліпідного обміну у хворих, які отримували препарати II ряду, за рахунок підвищення рівня ЛПНЩ – найбільш атерогенної фракції ліпопротеїнів крові.

Усі значення показників ЛПДНЩ, за якими проводився аналіз, перебували у межах норми (0,25 ммоль/л – 1,0 ммоль/л) на обох етапах дослідження та не мали відмінностей у динаміці на статистичному рівні ( $p > 0,05$ ).

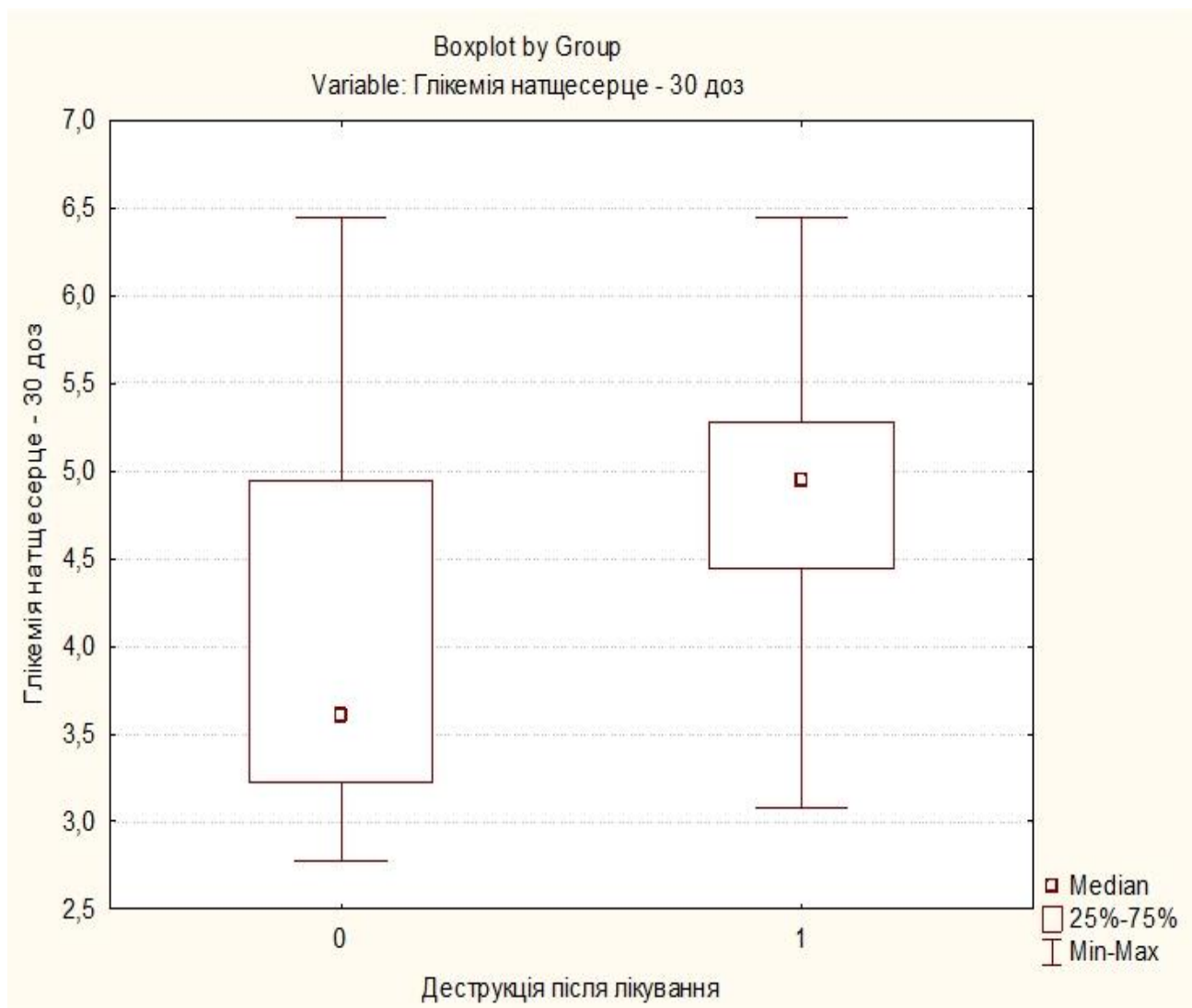
Медіана ІА на тлі лікування збільшилася з 3,14 Од до 3,93 Од., що було статистично значущим ( $p < 0,05$ ), міжквартильний розмах звузився та набув більших значень: від 2,74 Од – 4,06 Од (до лікування) до 3,38 Од – 4,57 Од (через місяць терапії). Збільшився показник максимального значення індексу з 5,41 Од до 6,8 Од. Отримані дані підтверджують негативний вплив АМБП на показники ліпідного обміну.

Позитивний зв'язок був виявлений між терміном конверсії мокротиння та рівнем глікемії натщесерце у хворих при госпіталізації ( $r=+0,4$ ;  $p<0,05$ ). Таким чином, високий рівень глікемії при госпіталізації у хворих є несприятливим прогностичним маркером щодо швидкості досягнення ефективного лікування. Тривалість мікобактеріовиділення також мала прямий кореляційний зв'язок з початковим рівнем загального холестерину ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), а також, позитивно корелювала з початковим рівнем ЛПНЩ ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить за негативний вплив ступеня тяжкості патологічного процесу на показники ліпідного обміну хворих.

Хворі з діагнозом МР ТБ, у яких після завершення ОКХТ не відбулося загоєння порожнин розпаду у легенях, на статистично значущому рівні ( $p=0,003$ ) мали більші значення показників глікемії натщесерце через 30 днів лікування. Так, медіана глікемії натщесерце даної групи пацієнтів у 1,3 разу перевищувала показник, отриманий у хворих, що мали успішне загоєння деструкції по завершенню лікування і становила 4,95 ммоль/л проти 3,61 ммоль/л (рис.5.2.2).

Графік ілюструє, що переважна більшість хворих, де загоєння порожнини розпаду не відбулося, через місяць лікування мали достовірно вищі значення показника, які перебували у межах 4,48 ммоль/л – 5,48 ммоль/л., а між хворих, де по завершенню лікування деструктивні зміни успішно загоїлися, переважали показники глюкози натщесерце у межах 3,31 ммоль/л – 4,98 ммоль/л.

Отже, підвищення рівня глікемії натщесерце, на тлі лікування АМБП II ряду є прогностичним маркером, який негативно впливає на ефективність лікування в майбутньому, а саме - на загоєння каверн у легенях.



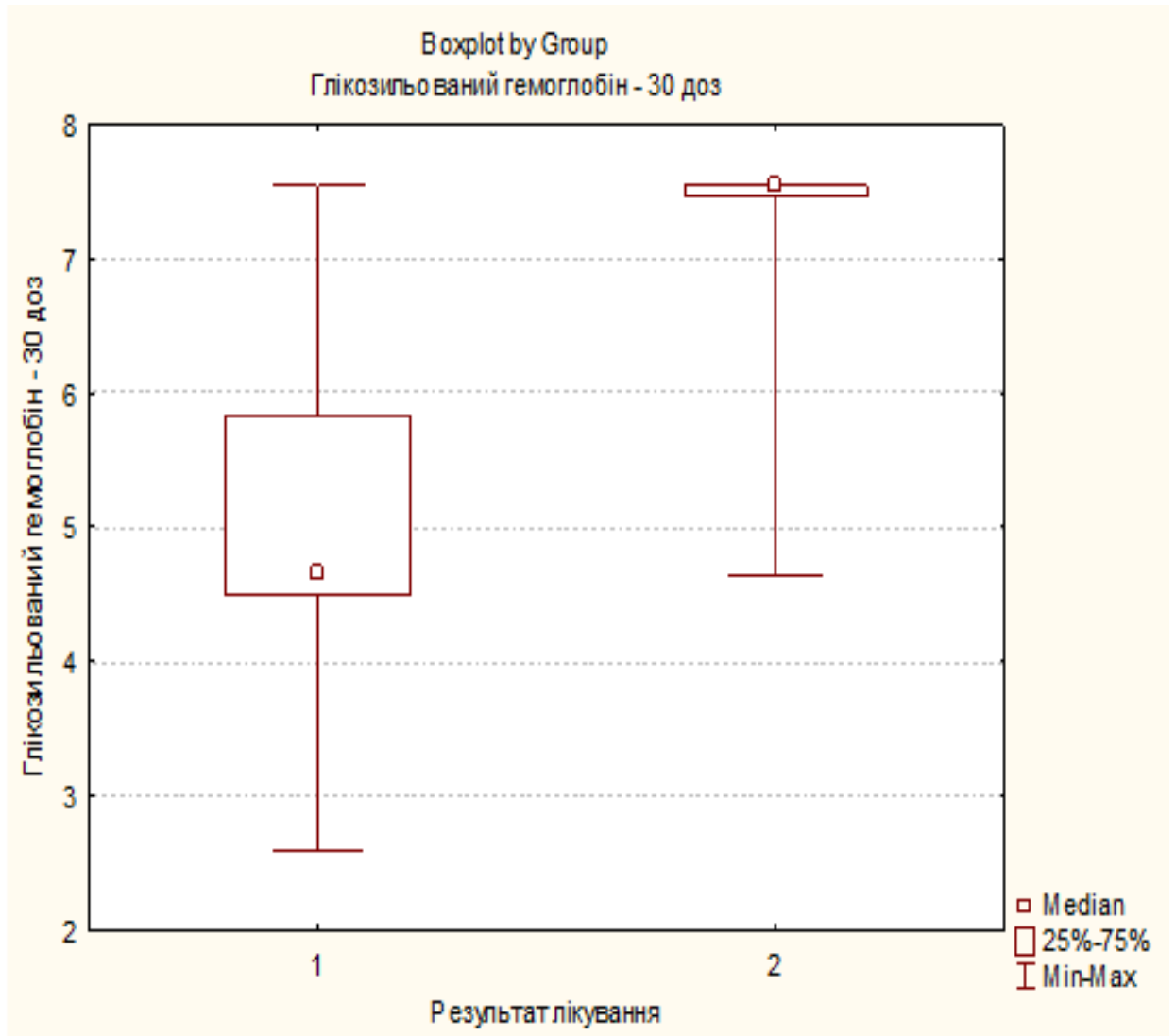
\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду після завершення ОКХТ;

0 – загоєння порожнини розпаду після завершення ОКХТ

Рис.5.2.2 Порівняння показників глікемії натщесерце (ммоль/л) через 30 днів лікування залежно від наявності/відсутності деструктивних змін у легенях після завершення ОКХТ ( $p=0,0033$ , КМУ)

Хворі, які закінчили лікування невдачею, на статистично значущому рівні мали більші показники глікозильованого гемоглобіну на першому місяці лікування, порівнянно з тими, хто успішно завершив ОКХТ: 5,50% проти 4,41%, відповідно (рис.5.2.3).

Отже, рівень глікозильованого гемоглобіну також може виступати прогностичним маркером ефективності лікування хворих на МР ТБ.



\*Де, 1 – успішне лікування; 2 – невдале лікування

Рис.5.2.3 Порівняння показників глікозильованого гемоглобіну через 30 днів лікування залежно від ефективності лікування хворих ( $p=0,0029$ , КМУ)

На тлі лікування АМБП II ряду, ми отримали позитивну динаміку показників вуглеводного обміну у вигляді достовірного зниження рівнів глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження та інсуліну натщесерце і індексу НОМА. У той же час у хворих спостерігалось поглиблення метаболічних порушень ліпідного обміну, яке проявлялося збільшенням рівня ЛПНЩ та індексу атерогенності, за рахунок зменшення фракції ЛПВЩ. Крім того були виявлені зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів: підвищення рівня глікемії натщесерце на початку та наприкінці першого місяця лікування,

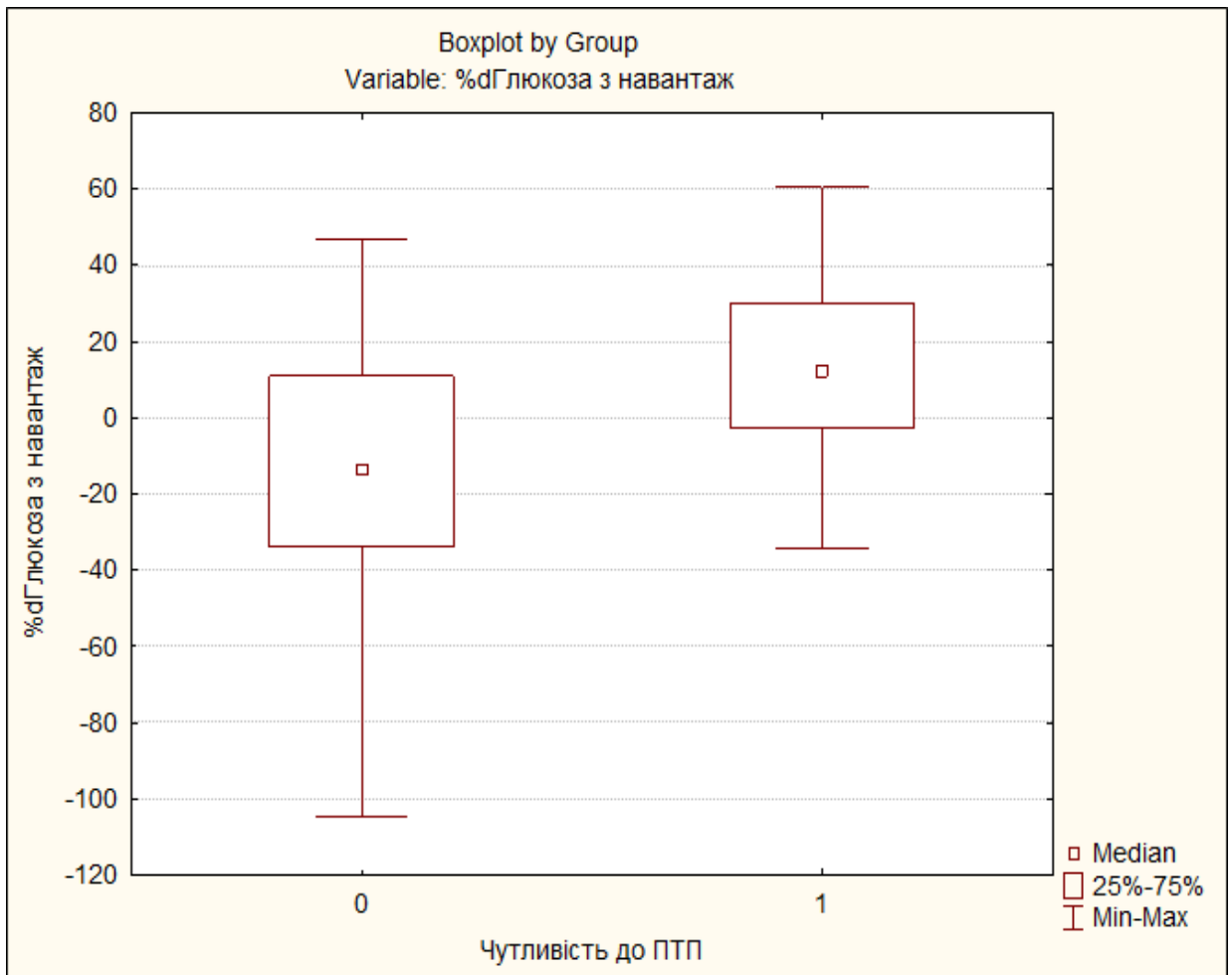
підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну наприкінці першого місяця лікування, підвищення початкових рівнів загального холестерину та ЛПНЩ, які були прогностичними маркерами неефективного лікування, хворих, що проявлялося подовженням терміну конверсії мокротиння, незагоєнням порожнин розпаду по завершенню основного курсу хіміотерапії та випадками невдалого лікування у хворих.

### 5.3 Порівняльний аналіз динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі лікування АМБП I та II ряду

Враховуючи наведені вище тенденції щодо зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів на тлі лікування АМБП I та II ряду, було проведено їх спільний порівняльний аналіз.

Аналізуючи дані показників вуглеводного обміну, ми виявили дві протилежні тенденції, які особливо яскраво демонструє динаміка рівнів глюкози, отриманих при проведенні ПГТТ в обох групах. Так, в межах групи хворих на МР-ТБ, які отримували лікування АМБП II ряду, чітко простежувалася динаміка щодо зниження рівнів глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження з 5,77 ммоль/л до 4,33 ммоль/л на статистичному рівні ( $p=0,017$ ). У пацієнтів з чутливим до АМБП ТБ легень, даний показник, навпаки, збільшився (з 4,34 ммоль/л до 5,29 ммоль/л) що, можливо, було пов'язано з ефектом рифампіцину на метаболізм глюкози в організмі хворих. Графічно ці зміни відобразив Рис.5.3.1

Аналізуючи показники відносної динаміки рівня глюкози з навантаженням у хворих на чутливий до АМБП туберкульоз легень, які отримували 4-компонентну схему лікування препаратами I ряду, встановлено, що більшість з них набували негативних значень. Враховуючи алгоритм розрахунків даної групи показників (різниця між початковим та кінцевим значенням показника, що оцінюється, віднесена до його початкового значення та виражена у відсотках), ці дані свідчать про зростання рівня глюкози з навантаженням у процесі лікування у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень.



\*Де, 0 – група хворих на чутливий до АМБП ТБ легень;

1 – група хворих на МР-ТБ

Рис.5.3.1 Динаміка рівня постпрандіальної глюкози у групах через 30 днів лікування (різниця між початковим та кінцевим рівнем, відносно до початкового рівня, %) ( $p=0,009$ , КМУ)

У хворих на МР ТБ, які отримували препарати II ряду, було характерним зниження рівня глюкози з навантаженням, про що свідчить переважання позитивних значень показника на графіку.

На відміну від даних, що були отримані при ПГТТ, показник глюкози крові натщесерце, не давав будь-якої виразної динаміки на тлі проведеного лікування. Так, у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень при госпіталізації медіана даного показника складала 4,22 ммоль/л і майже не змінилася через 30 днів терапії (4,39 ммоль/л), хоча максимальне значення показника зросло з

6,42 ммоль/л до 9 ммоль/л, що вказує на поглиблення метаболічних порушень у окремих осіб даної групи на тлі лікування. Медіана глюкози крові натщесерце у хворих на МР-ТБ мала незначну тенденцію до зниження (з 4,21 ммоль/л до 3,93 ммоль/л) через 30 днів АМБТ, а максимальні значення сягали, відповідно 6,7 ммоль/л та 6,45 ммоль/л, що також вказує на тривале порушення вуглеводного обміну у деяких осіб даної групи, яке не зникло протягом першого місяця хіміотерапії, але й не поглибилося далі.

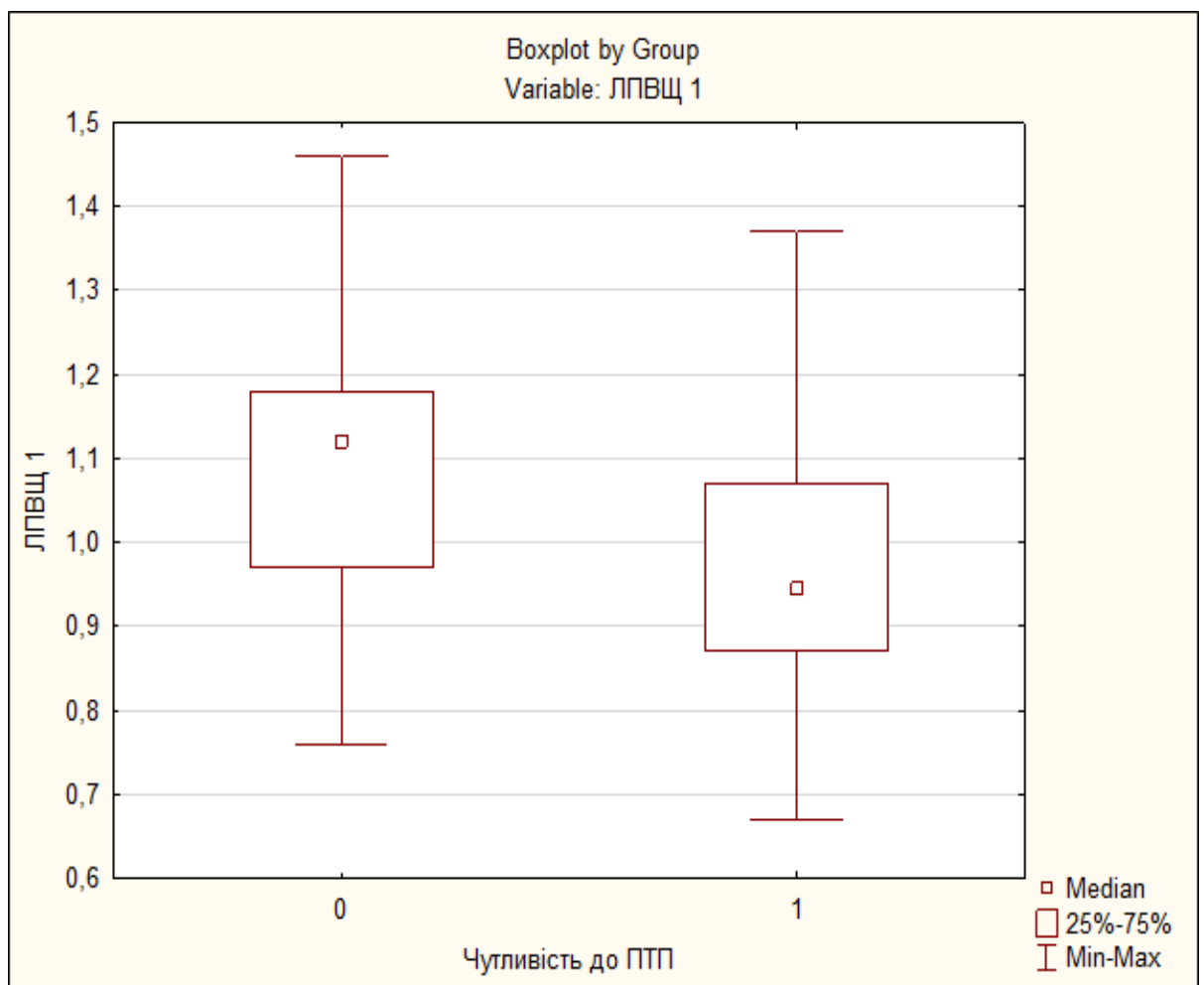
Зниження медіани інсуліну натщесерце на статистичному рівні визначалося лише у групі хворих на МР-ТБ (з 16,30 мкОд/мл до 14,47 мкОд/мл) ( $p=0,011$ ). У групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень суттєвої динаміки рівня інсуліну натщесерце не було виявлено: на час госпіталізації медіана показника становила 14,47 мкОд/мл, а при повторному дослідженні – 14,28 мкОд/мл.

Медіанний показник ІР у хворих на МР-ТБ у процесі лікування знизився з 4,25 до 2,22, що було статистично значимим ( $p=0,0057$ ). Так само у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень відбулося зниження даного показника з 3,03 до 2,30, але статистичної значимості цих змін ми не отримали.

Аналізуючи дані ліпідограми, ми виявили, що медіани загального холестерину в обох групах, як на початку лікування так і після 30 днів антимікобактеріальної терапії, перебували в межах норми, однак між хворих обох груп на всіх етапах дослідження були зафіксовані випадки підвищення показників ЗХ. Так, у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень до початку лікування максимальне значення показника становило 7,95 ммоль/л, а при повторному обстеженні на тлі лікування, даний показник знизився та не перевищував 6,55 ммоль/л. Аналогічні зміни відбувалися в групі МР ТБ, де початковий максимальний рівень ЗХ становив 6,77 ммоль/л, а через 30 днів лікування він знизився до 6,59 ммоль/л та все ж перевищував верхню межу норми. Виявлені зміни свідчать за те, що на початку лікування у певних осіб обох груп мало місце порушення ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії, яке зберігалось протягом першого місяця АМБТ.

Рівень ТГ у хворих обох груп перебував у межах фізіологічної норми (0,55 ммоль/л - 2,15 ммоль/л). Протягом першого місяця лікування, у хворих, які отримували АМБП II ряду, було помічене підвищення показника максимального значення ТГ з 1,91 ммоль/л до 2,71 ммоль/л, що є ознакою розвитку у них метаболічних порушень.

На статистично значимому рівні ( $p=0,0171$ , КМУ) відрізнялися між групами показники ЛПВЩ, які ми отримали при повторному дослідженні крові (через місяць АМБТ) (Рис.5.3.2).



\*Де, 0 – група хворих на чутливий до АМБП ТБ легень;

1 – група хворих на МР ТБ

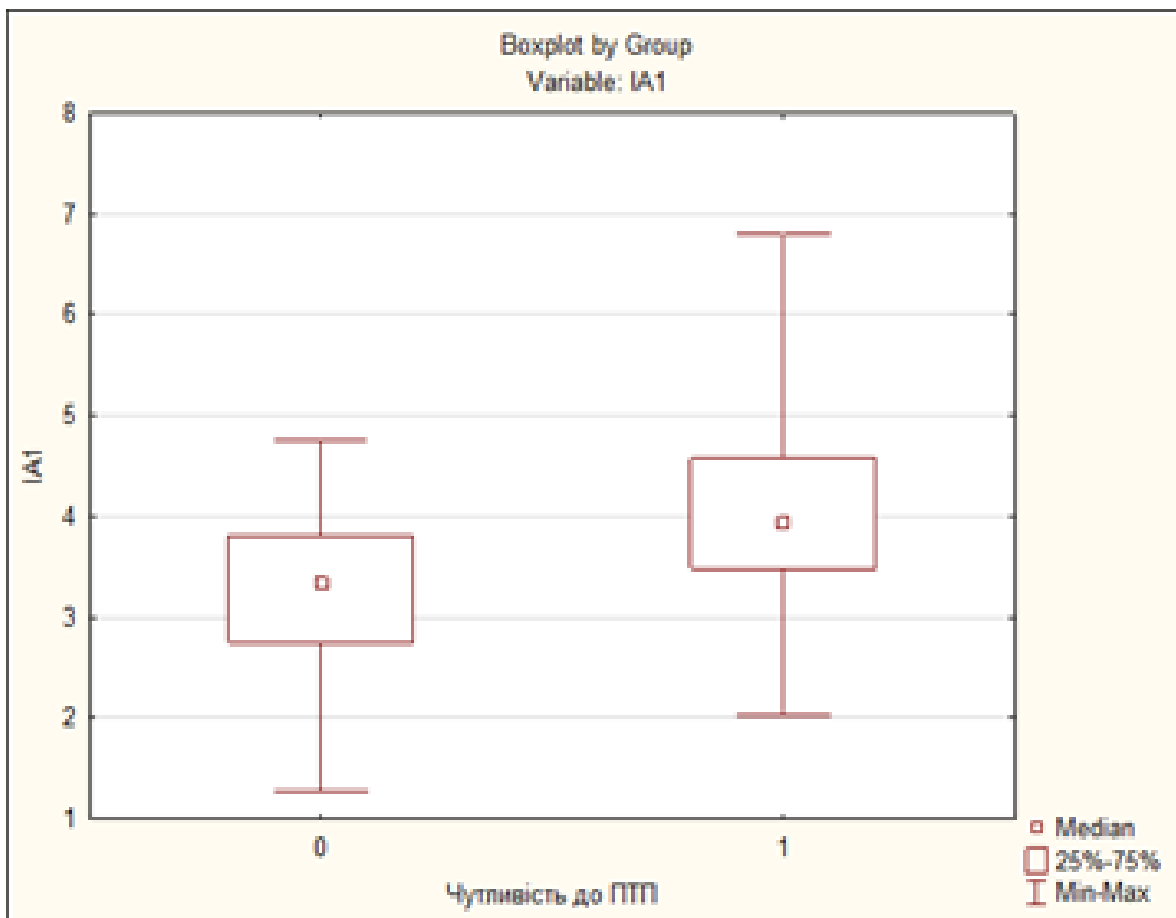
Рис.5.3.2 Рівень ЛПВЩ (ммоль/л) через 30 днів антимікобактеріальної терапії у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень та МР ТБ легень ( $p=0,0171$ , КМУ)

Так, у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень, які отримували препарати I ряду, ми помітили тенденцію щодо збільшення значення медіани з 1,01 ммоль/л (до початку терапії) до 1,12 ммоль/л (при повторному обстеженні через місяць). У групі хворих на МР ТБ, через 30 днів прийому АМБП II ряду, була виявлена негативна динаміка (медіана зменшилася з 1,07 ммоль/л до 0,94 ммоль/л).

Під дією препаратів I ряду у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень, на статистично значимому рівні ( $p=0,0028$ ) знизився рівень ЛПДНЩ, про що свідчить зсув інтерквартильного розмаху від меж (0,56 ммоль/л – 0,75 ммоль/л) до меж (0,54 ммоль/л – 0,63 ммоль/л). У хворих на МР-ТБ всі значення показників ЛПДНЩ, за якими проводився аналіз, перебували у межах норми (0,25 ммоль/л – 1,0 ммоль/л) на всіх етапах дослідження і не мали відмінностей між групами та в динаміці на статистичному рівні.

Позитивну динаміку у вигляді тенденції щодо зниження ІА ми помітили у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень на тлі лікування АМБП I ряду. Так, медіана індексу зменшилася до 3,32 Од, а міжквартильний розмах змістився з діапазону 2,66 Од - 4,71 Од до 2,74 Од - 3,8 Од. Максимальне значення даного показника не перевищувало 4,76 Од, у той час як до лікування воно становило 7,42 Од. У групі хворих на МР ТБ ми помітили таку динаміку: медіана ІА на тлі лікування збільшилася з 3,14 Од до 3,93 Од., міжквартильний розмах знизився та набув більших значень: 2,74 Од - 4,06 Од до лікування, проти 3,38 Од - 4,57 Од через місяць терапії. Збільшився показник максимального значення індексу з 5,41 Од до 6,8 Од. Тобто, мова йде за протилежну (негативну) динаміку, що вказує на поглиблення метаболічних розладів у хворих на тлі лікування препаратами II ряду. Ці дані мали статистичну значимість (Рис 5.3.3.).

Таким чином, у даному підрозділі дослідження ми виявили негативний вплив антимікобактеріальних препаратів I ряду у вигляді поглиблення порушень вуглеводного обміну у хворих на ВДТБ легень, що, можливо, було пов'язано із застосуванням рифампіцину у схемі лікування.



\*Де, 0– група хворих на чутливий до АМБП ТБ легень;

1 – група хворих на МР-ТБ.

Рис.5.3.3 Показник індексу атерогенності (Од.) через 30 днів антимікобактеріальної терапії у групі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень та МР-ТБ легень ( $p=0,0117$ , КМУ)

Ми не помітили суттєвих змін у динаміці рівнів глюкози натщесерце на тлі проведення АМБТ препаратами I ряду, проте, при проведенні ПГТТ, була виявлена динаміка щодо збільшення у хворих значень показників глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження на статистично значимому рівні, що дає змогу зробити висновок за вищу діагностичну цінність даного методу для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну у хворих на ТБ легень на тлі лікування препаратами I ряду та рекомендувати цей тест для об'єктивізації впливу АМБП I ряду на вуглеводний обмін, особливо, у

випадках застосування рифампіцину у схемі лікування. На тлі лікування АМБП II ряду, ми отримали протилежну динаміку, яка проявлялася у достовірному зниженні рівня глюкози після перорального вуглеводного навантаження та інсуліну натщесерце у динаміці, що свідчить за більш сприятливий вплив даної групи препаратів на вуглеводний обмін.

При застосуванні АМБП I ряду спостерігалася позитивна динаміка показників ліпідного обміну, що проявлялося підвищенням антиатерогенного пулу ЛПВЩ та зниження рівня атерогенних ЛПНЩ. В той же час, на тлі прийому АМБП II ряду, спостерігалася поглиблення метаболічних порушень, що проявлялося збільшенням атерогенного пулу ЛПНЩ та індексу атерогенності як наслідок зниження рівня ЛПВЩ.

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ ВІТАМІННОГО СТАТУСУ ТА ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЇ У ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ І ТА ІІ РЯДУ

Відомо, що вітамінний статус відіграє одну з провідних ролей в нормальному функціонуванні імунної системи, а дефіцит вітамінів, призводить до значного ослаблення імунітету та може спровокувати виникнення тяжких інфекційних захворювань, в тому числі ТБ [7]. Враховуючи той факт, що периферійна полінейропатія є доволі поширеним побічним ефектом АМБП, даний розділ ми присвятили вивченню вітамінів з нейротропною дією (В1 та В12) у хворих на ВДТБ легень. Наш вибір був обґрунтований тим, що за участі вітаміну В1 відбувається окисне декарбоксилювання кетокислот (піровиноградної та молочної), синтез ацетилхоліну, який приймає участь у вуглеводному обміні та пов'язаних з ним енергетичному, жировому, білковому, водно-сольовому обмінах, у забезпеченні аксонального транспорту, що визначає регенерацію нервової тканини, впливає на трофіку та діяльність нервової системи [158]. А вітамін В12 є необхідним у процесах формування білкових та жирових структур захисного мієлінового шару нервових волокон [159].

Відомі два антимікобактеріальних препарати з найбільш вираженою нейротоксичною дією, які застосовуються у фтизіатричній практиці.

Ізоніазид - один з найефективніших АМБП І ряду, який широко використовують при лікуванні хворих на чутливий до АМБП ТБ. Цей лікарський засіб є похідним гідразину, який відносять до високотоксичних речовин судомної дії, він пригнічує синтез гамма-аміномасляної кислоти за рахунок пригнічення декарбоксилази глютамінової кислоти шляхом антагонізму з піридоксальфосфатом. Порушуючи обмін вітамінів групи В, глютамінової кислоти, ізоніазид, проникає через гематоенцефалічний бар'єр та чинить виражений нейротоксичний ефект, який проявляється симптомами ураження центральної та периферійної нервової системи [117].

Лінезолід - ефективний антибактеріальний препарат оксазолідинового ряду, який часто призначають хворим на МР-ТБ. Тривале його застосування викликає серйозні побічні ефекти майже у 60% хворих. Поміж них найбільш частими є: тромбоцитопенія, незворотна периферійна нейропатія, нейропатія зорового нерва [161, 162, 162].

З огляду на це у даному розділі дослідження, ми сформували групи за принципом призначеної схеми хіміотерапії. До групи 1 увійшли 50 хворих на чутливий до АМБП ТБ, що лікувалися за стандартизованою 4-компонентною схемою препаратів I ряду, одним з лікарських засобів якої був ізоніазид. Групу 2 склали 33 хворих на МР-ТБ до схеми лікування яких входив лінезолід.

Таким чином, усього було обстежено 83 хворих на ВДТБ легень у віці 18-55 років (60 осіб чоловічої статі (75%) та 20 осіб жіночої статі (15%)).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

*Таблиця 6.1*

#### Порівняльна характеристика початкових рівнів вітаміну В1 та В12

Показник, що вивчався	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. Відхилення
Хворі на ВДТБ (чутливий до АМБП ТБ легень + МР ТБ) (n= 83)							
В1 (нмоль/л)	28,51	27,85*	17,18	43,27	24,21	32,59	6,08
В12 (нмоль/л)	0,22	0,21**	0,12	0,61	0,18	0,24	0,07
Контрольна група (n=20)							
В1 (нмоль/л)	56,37	56,45*	40,92	71,45	48,92	66,27	9,21
В12 (нмоль/л)	0,29	0,28**	0,17	0,38	0,24	0,36	0,06

Примітка.\* - значення показників відрізнялось на статистичному рівні, ( $p < 0,05$ )

Ми виявили, що початкові рівні вітамінів В1 та В12 у хворих на ВДТБ легень були значно нижчими у порівнянні з показниками практично здорових осіб. Так, рівень вітаміну В1 у хворих варіював від 17,18 нмоль/л до 43,27 нмоль/л, а медіанний рівень становив 27,84 нмоль/л, що було достовірно нижче ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою – 56,45 нмоль/л (мін. – 40,92; макс. – 71,44 нмоль/л). На статистично значимому рівні ( $p = 0,05$ ) показники вітаміну В12 були меншими у групі хворих при порівнянні з групою контролю.

Так, медіанний рівень вітаміну В12 у хворих на ВДТБ становив 0,20 нмоль/л (мін. – 0,12; макс. – 0,61 нмоль/л), у той час як у групі контролю він склав 0,28 нмоль/л (мін. – 0,17; макс. – 0,38 нмоль/л.) (Табл. 6.1).

Згоду на проведення електронеуроміографічного дослідження дали 11 хворих на чутливий до АМБП ТБ легень та 17 хворих з діагнозом МР ТБ, які у складі своєї схеми хіміотерапії отримували лінезолід. Тому, загальна кількість хворих, у яких були оцінені показники ЕНМГ склала – 28 чоловік. Як видно з даних таблиці 6.2, електронеуроміографічні зміни були діагностовані у хворих ще до початку лікування.

Таблиця 6.2

Порівняльна характеристика початкових показників електронеуроміографії

Показник, що вивчався	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. Відхилення
Хворі на ВДТБ (чутливий до АМБП ТБ + МР ТБ) (n= 28)							
ШПЗм (м/с)	52,94	51,3*	45	66	50	55,9	4,79
РЛм (мс)	2,35	2,33**	1,3	3,7	1,98	2,67	0,45
ШПЗс (м/с)	44,79	43,7***	37	59	42	46,8	4,14
РЛс (мс)	2,37	2,4****	1,5	4,8	2,05	2,65	0,53
Контрольна група (n=20)							
ШПЗм (м/с)	60,87	58,9*	53,9	68,5	58,54	63,75	3,98
РЛм (мс)	1,84	1,89**	1	2,6	1,5	2,05	0,45
ШПЗс (м/с)	57,22	59,5***	45	66,8	50	63	7,038
РЛс (мс)	1,71	1,89****	1	2,5	1,25	2,1	0,46

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, (p < 0,05)

Встановлено зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорним волокнам до 43,7 м/с (контроль – 58,9 м/с) в поєднанні з підвищенням резидуальної латентності до 2,4 мс (контроль – 1,89 мс). Аналогічні, але менш виражені зміни були зареєстровані і по моторним волокнам - зниження швидкості проведення збудження (ШПЗм) до 51,3 м/с (контроль – 58,9 м/с) в поєднанні з підвищенням резидуальної латентності до 2,33 мс (контроль – 1,89 мс). Зазначені зміни свідчили про залучення периферійних нервів в патологічний процес, можливо, в результаті загальної туберкульозної інтоксикації.

Таким чином, під час обстеження хворих при госпіталізації, було виявлено зниження рівня вітамінів В1 та В12, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Електронейроміографічне дослідження виявило зміни у вигляді зниження швидкості проведення імпульсу по моторним та сенсорним волокнам та підвищення резидуальної латентності, що свідчить про втягнення до патологічного процесу периферійних нервів ( $p < 0,05$ ).

При статистичній обробці даних ми виявили наявність деяких кореляційних зв'язків між початковим рівнем вітамінів у хворих та клінічним перебігом захворювання.

Так, у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень ступінь мікобактеріовиділення при госпіталізації, визначений методом мікроскопії мазка мокротиння, мав зворотній зв'язок із початковим рівнем вітаміну В1 ( $r = - 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), тобто, чим нижчим був рівень вітаміну В1 у хворих при госпіталізації, тим масивніше мікобактеріовиділення виявляли у досліджених.

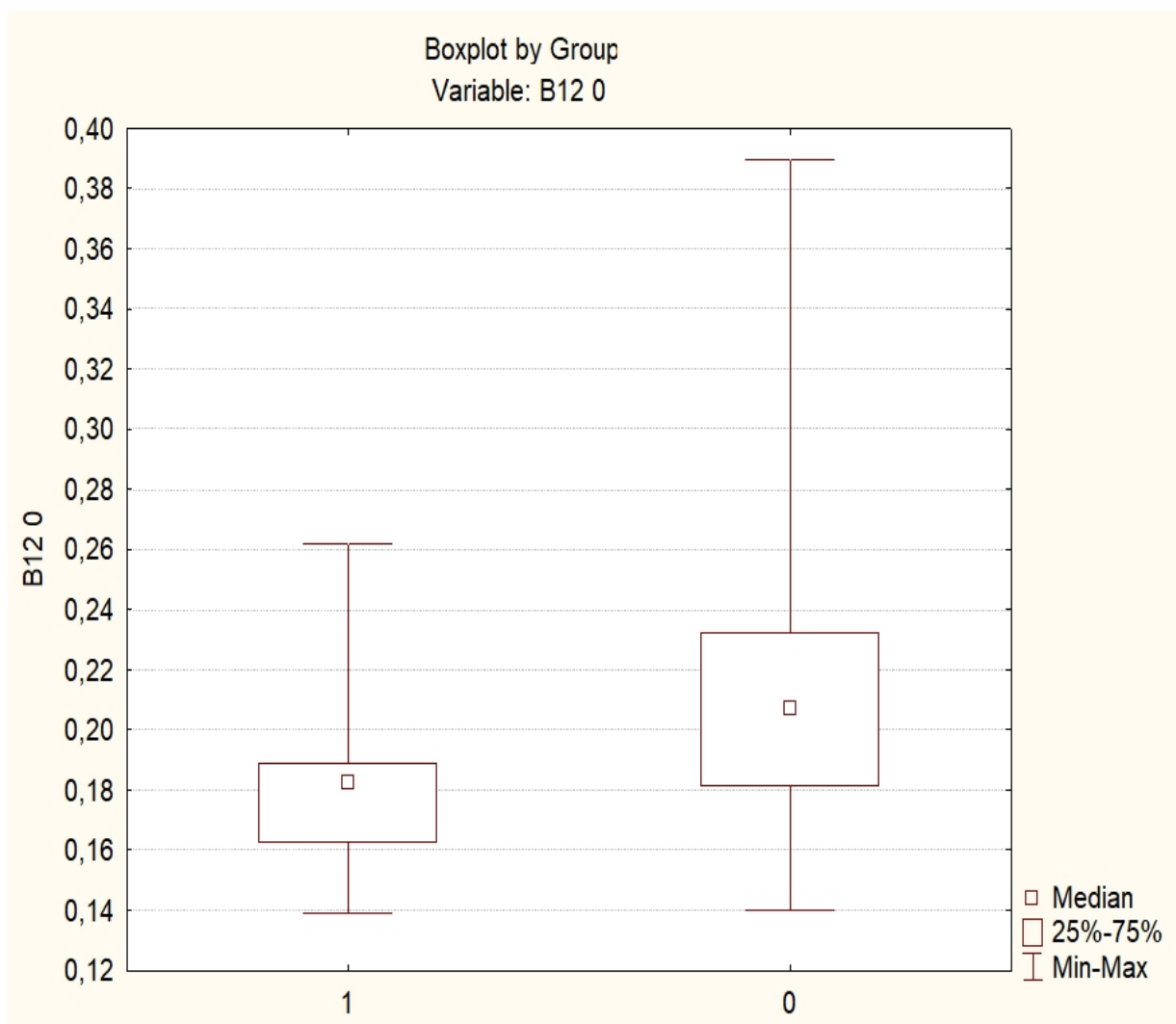
Ми виявили зворотній зв'язок між терміном припинення мікобактеріовиділення у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень та початковим рівнем вітаміну В1 ( $r = - 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), тобто, чим тривалішим був період конверсії мокротиння, тим нижчі показники вітаміну В1 мали хворі при госпіталізації до стаціонару.

У хворих з чутливим до АМБП ТБ легень, які після закінчення ОКХТ мали незагоєні порожнини розпаду у легенях, на початку лікування медіана вітаміну В12 на статистичному рівні була меншою (0,18 нмоль/л проти 0,22, нмоль/л, відповідно) за медіану даного показника, отриману у групі хворих, де відбулося загоєння (рис.6.1).

Таким чином, знижений рівень вітаміну В12 на початку лікування є маркером неефективного лікування хворих у майбутньому.

Ми виявили зворотні зв'язки між рівнем вітаміну В12 у хворих на МР ТБ на початку лікування та обсягом ураження легеневої паренхіми ( $r = - 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), масивністю мікобактеріовиділення ( $r = - 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) та терміном конверсії мокротиння ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про поглиблення дефіциту

вітаміну В12 у хворих з тяжким перебігом захворювання (білатеральне ураження легень та тривале мікобактеріовиділення).



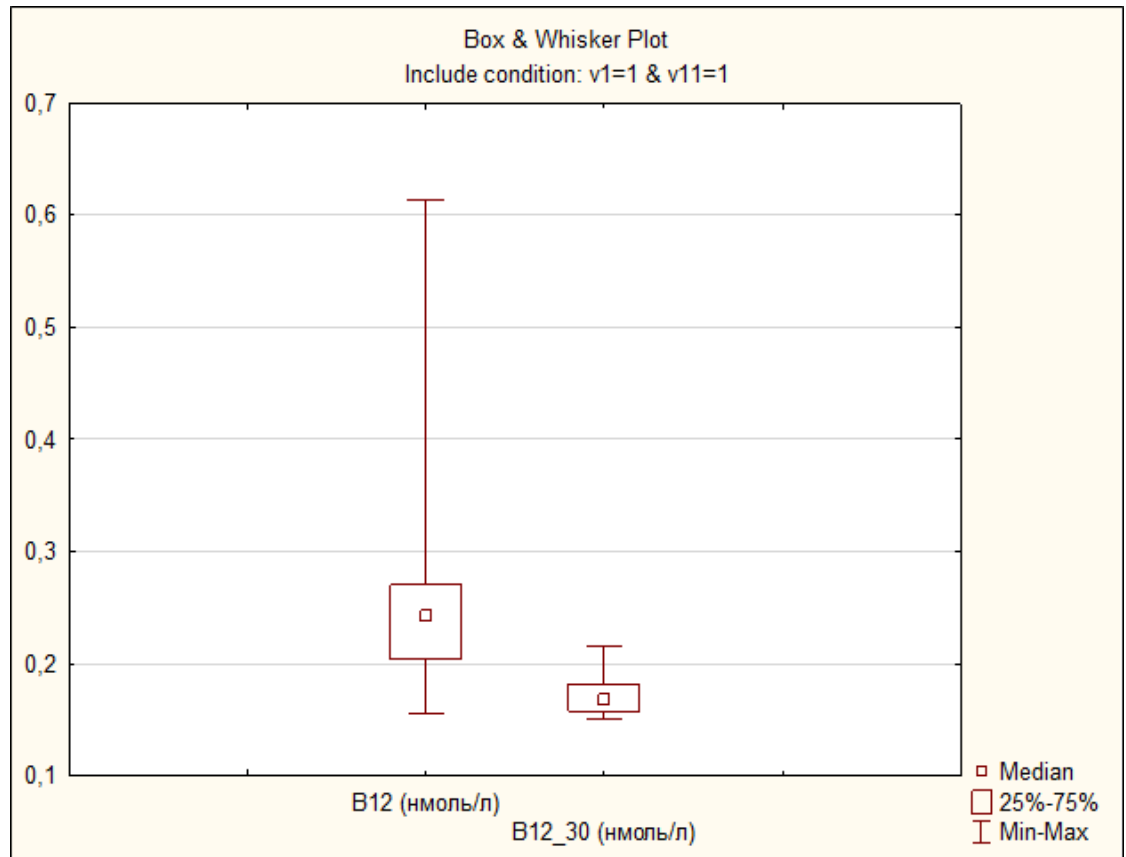
\*Де, 1 – наявність порожнини розпаду після завершення ОКХТ;

0 – загоєння порожнини розпаду після завершення ОКХТ

Рис.6.1 Порівняння початкових показників вітаміну В12 (нмоль/л) у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень з деструкцією залежно від загоєння порожнини розпаду після завершення ОКХТ ( $p=0,03$ , КМУ)

Через 30 днів лікування АМБП I ряду ми не виявили будь-яких статистично значущих змін у вітамінному статусі хворих на чутливий до АМБП ТБ легень. Загалом, у групі простежувалася динаміка щодо підвищення рівня вітаміну В1 з 27,48 нмоль/л до 30,09 нмоль/л ( $p>0,05$ ), однак, медіана показника все ще була

меншою за нижній поріг норми (40 нмоль/л), що свідчить за наявність у хворих на ВДТБ легень дефіциту вітаміну В1, який не ліквідується на першому місяці лікування препаратами I ряду. Медіана вітаміну В12 залишалася незмінною на протязі 30 днів хіміотерапії і дорівнювала 0,19 нмоль/л ( $p > 0,05$ ).



\*Де, B12 – початковий рівень вітаміну В12 у хворих на МР ТБ;

B12\_30 – рівень вітаміну В 12 через 30 днів лікування АМБП II ряду

Рис.6.2.1. Динаміка рівня вітаміну В12 (нмоль / л) при госпіталізації та через 30 днів лікування АМБП II ряду ( $p = 0,002$ , ККУ)

Через 30 днів лікування АМБП II ряду, у групі хворих на МР ТБ, ми помітили динаміку щодо зменшення медіани показника вітаміну В1 із 33,0 нмоль/л до 30,5 нмоль/л, хоча ці зміни не мали статистичної значимості ( $p > 0,05$ ). Також, у даній групі на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ , ККУ) відбулося зменшення медіани вітаміну В12 з 0,24 нмоль/л до 0,16 нмоль/л (рис. 6.2.1).

Як показують дані міжквартильного розмаху після 30 днів лікування за схемою препаратів II ряду, до складу якої входив лінезолід, у більшості хворих спостерігалось зниження рівня вітаміну В12. Так, якщо до лікування показник коливався в межах 0,21 – 0,27 (нмоль/л), то при повторному дослідженні, діапазон значень зменшився до 0,15 – 0,18 (нмоль/л).

Поряд зі зниженням рівня вітамінів В1 і В12, у цій групі спостерігалось також статистично значуще ( $p < 0,05$ , ККУ) погіршення показників електронейроміографії (ЕНМГ) з боку сенсорних та моторних волокон.

Проведене ЕНМГ-обстеження дозволило виявити поглиблення структурно-функціональних змін у периферійних нервах із залученням до патологічного процесу як сенсорних, так і моторних волокон у хворих обох груп. Встановлено, що незалежно від виду терапії, понад усе страждали сенсорні волокна. Але, на відміну від групи хворих, до схеми лікування яких входив лінезолід, ми не отримали статистичної значимості динаміки ЕНМГ-показників у групі хворих, які отримували ізоніазид.

Поміж обстежених, які отримували лінезолід, при повторному ЕНМГ-дослідженні, виявлене достовірне ( $p < 0,05$ , ККУ) погіршення всіх досліджених показників: по сенсорним та моторним волокнам. Ці зміни демонструють наступні графіки (рис. 6.2.2 – 6.2.5)

Так, ШПЗм у групі зменшилася на 4,6 м/с після 30 днів лікування (50,2 м/с проти 45,6 м/с, відповідно). При цьому, якщо до лікування у більшості хворих реєструвалися значення ШПЗм на рівні 50,1 – 50,5 м/с, то повторне обстеження виявило коливання показника у межах 43,8 – 48,3 м/с (рис. 6.2.2).

Резидуальна латентність – показник, який відображає провідність нервового імпульсу по термінальним розгалуженням нерва. РЛ значно зростає при термінальних полінейропатіях, коли процес починається з синапсів та терміналей, при токсичних ураженнях периферійної нервової системи.

Рис.6.2.3 демонструє зміни показника РЛ у хворих через 30 днів лікування комбінацією АМБП II ряду, до складу якої входив лінезолід.

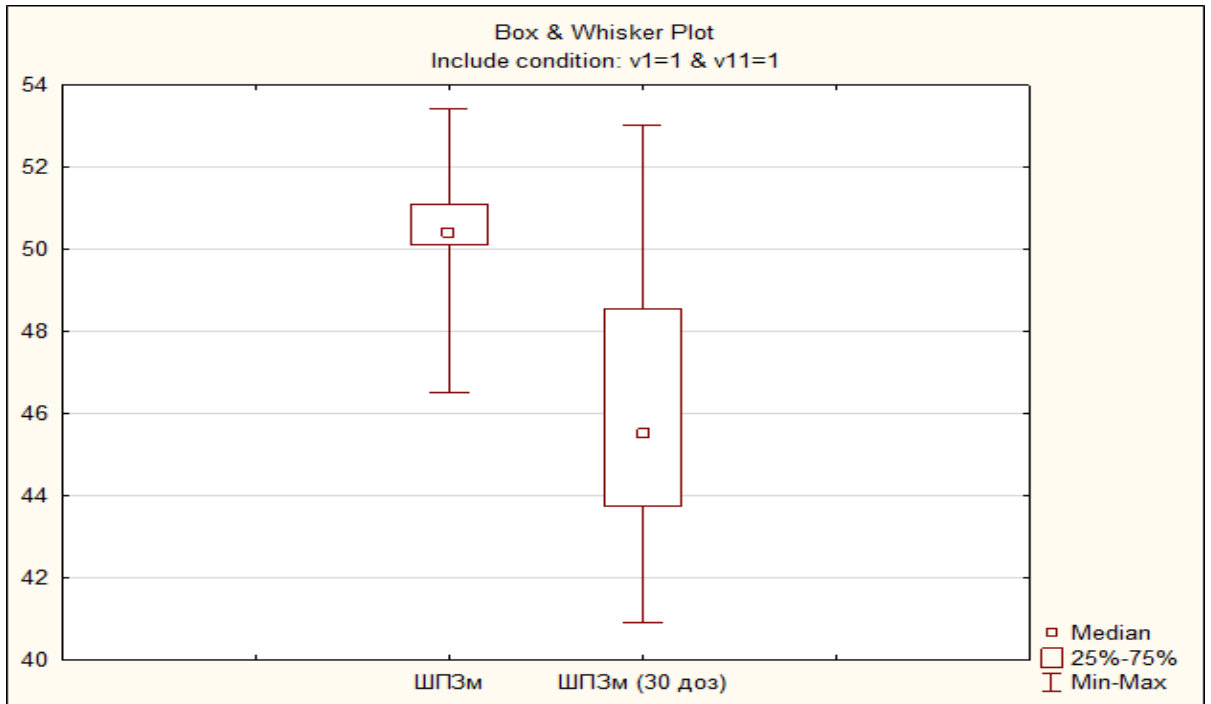


Рис.6.2.2 Динаміка швидкості проходження збудження по моторним волокнам (м/с) при госпіталізації та через 30 днів лікування лінезолідом ( $p = 0,001$ , ККУ).

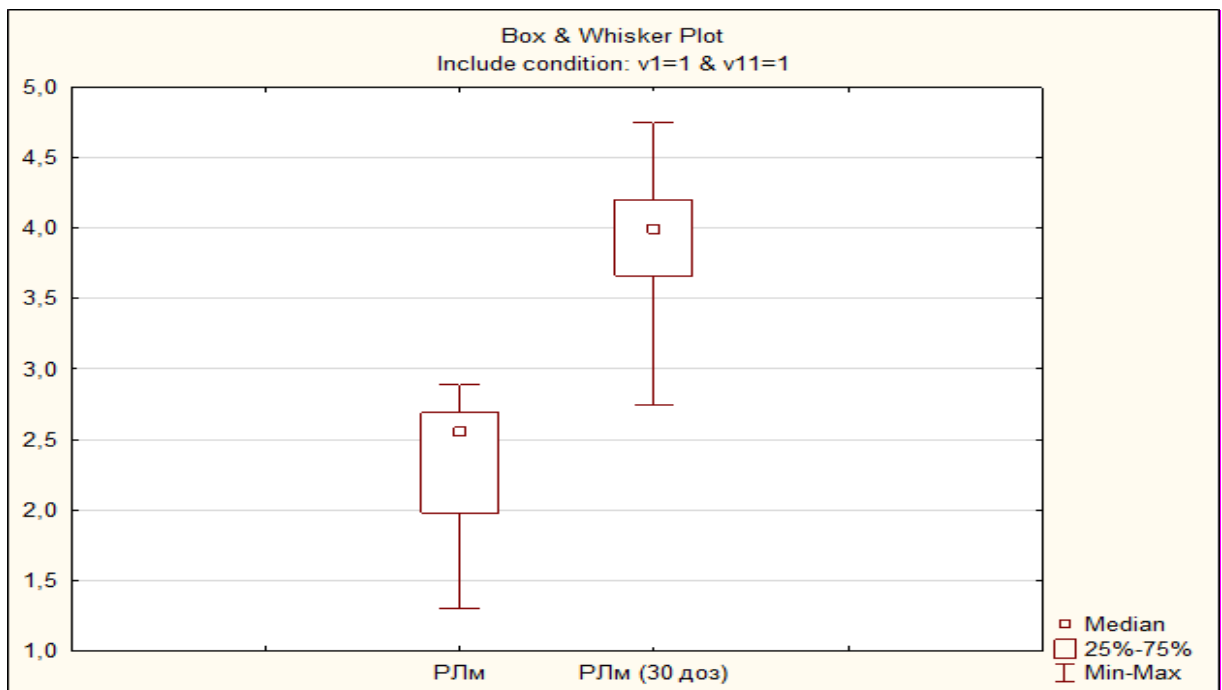


Рис.6.2.3 Динаміка показників резидуальної латентності моторних волокон (мс) при госпіталізації та через 30 днів лікування лінезолідом ( $p = 0,00029$ , ККУ)

З рисунку 6.2.3 видно, що медіана показника РЛм збільшилася ( $p < 0,05$ , ККУ) майже у 1,5 разу (до лікування – 2,51 мс, через 30 днів терапії – 4,0 мс). Відповідно, збільшилися і показники міжквартильного розмаху з 2,0 – 2,54 мс до 3,6 – 4,25 мс, що вказує на погіршення провідності імпульсу у термінальних відділах моторних волокон хворих на тлі лікування.

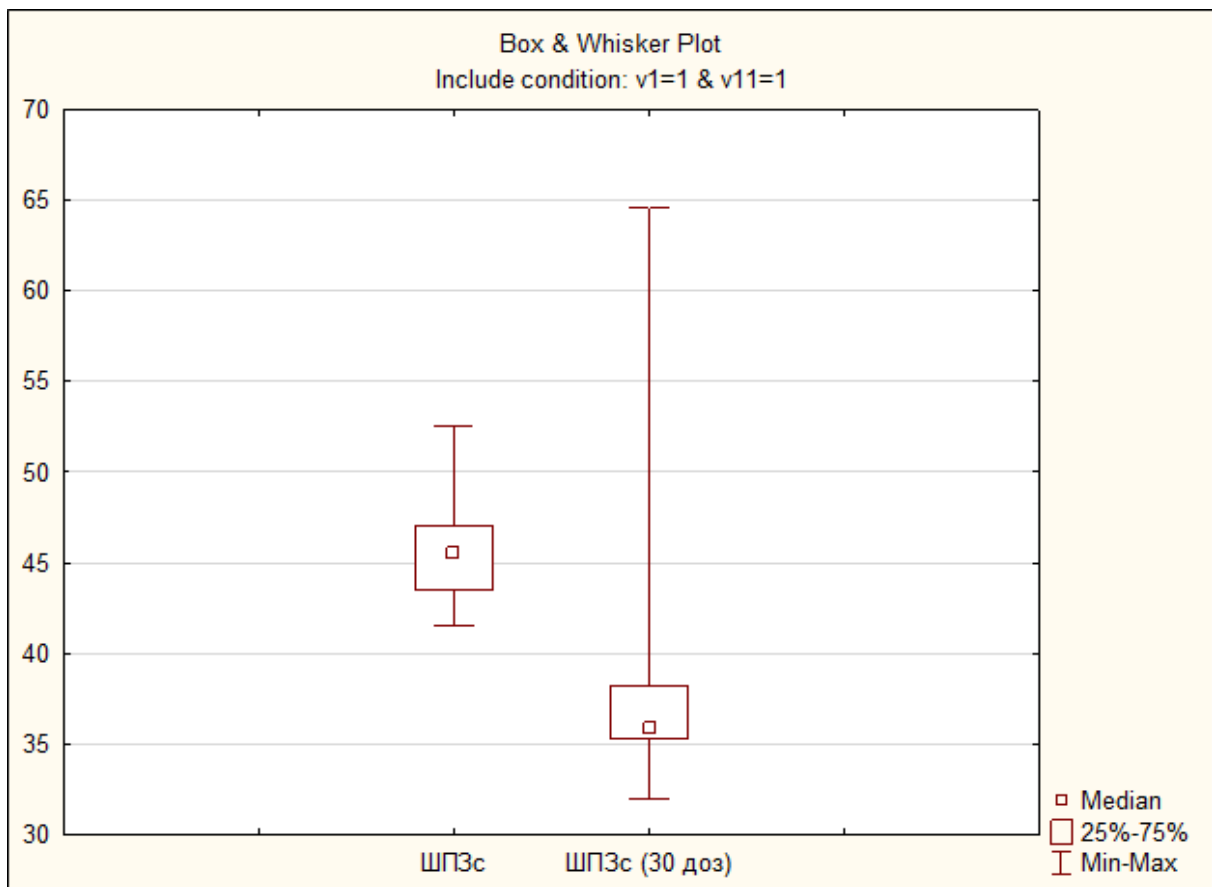


Рис.6.2.4 Динаміка швидкості проходження збудження по сенсорним волокнам (м/с) при госпіталізації та через 30 днів лікування лінезолідом ( $p = 0,0056$ , ККУ)

На 9,98 м/с сповільнилася ШПЗ по сенсорним волокнам. Медіана показника зменшилася з 45,1 м/с при госпіталізації до 35,12 м/с при повторному обстеженні. Відповідно зменшилися і показники міжквартильних розмахів (Рис.6.2.4).

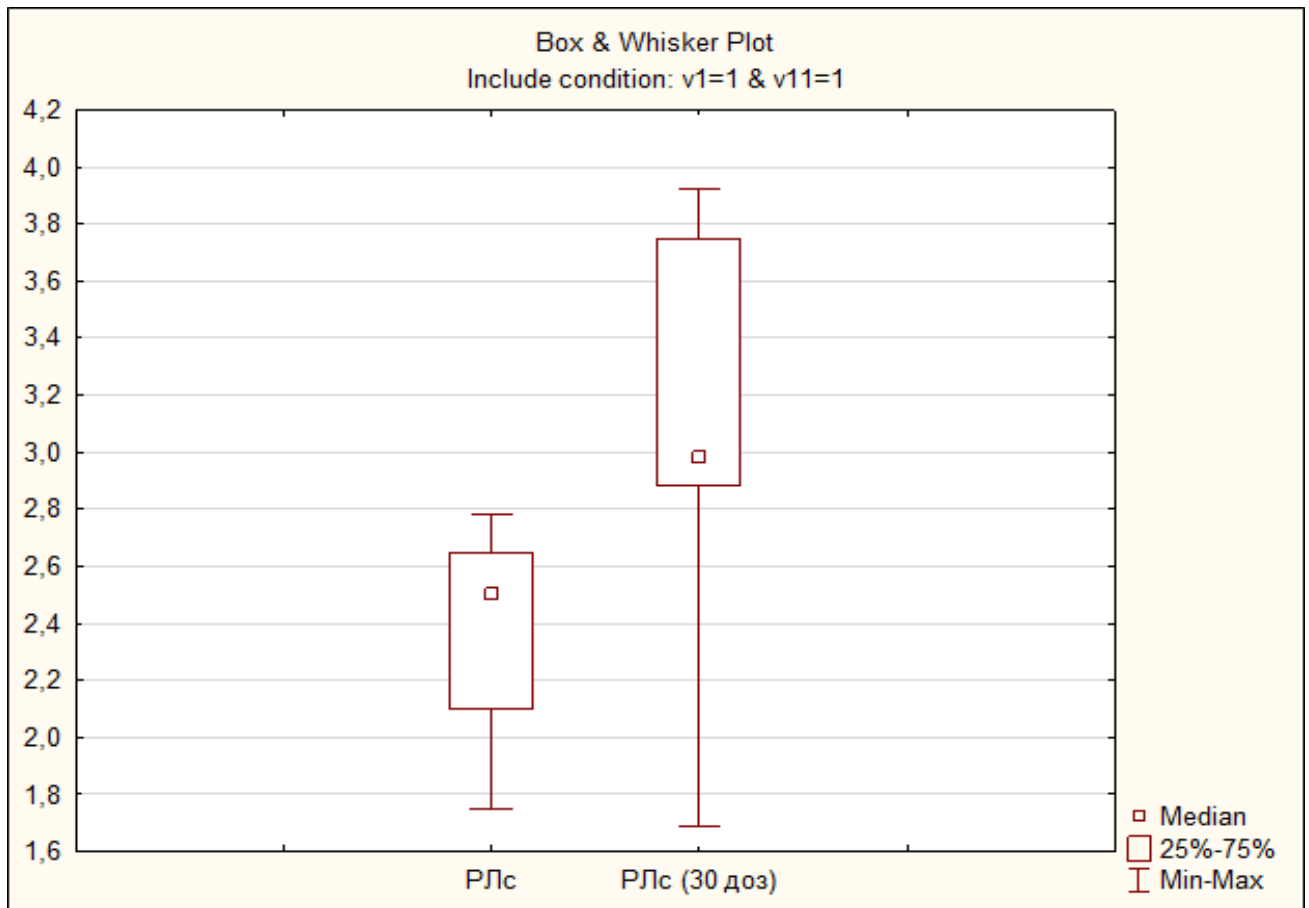


Рис.6.2.5 Динаміка резидуальної латентності сенсорних волокон (мс) під час госпіталізації та через 30 днів лікування лінезолідом ( $p = 0,0041$ , ККУ)

Під впливом терапії, показник резидуальної латентності збільшився з 2,5 мс до 2,98 мс, а величини міжквартільних розмахів – з 2,1 – 2,63 мс до 2,88 – 3,74 мс, що також є показником негативної динаміки, яка проявлялася у зниженні провідності нервового імпульсу у термінальних відділах сенсорних волокон.

Слід зазначити, що зниження показника ШПЗ у сукупності зі збільшенням РЛ, у хворих на ТБ свідчить на користь демієлізуючого характеру ураження периферійної нервової системи. Таким чином, це пошкодження є наслідком наявності основного захворювання, а також застосування певного виду терапії. При зіставленні отриманих ЕНМГ-змін з даними вмісту у плазмі крові вітамінів В1 та В12 простежувалася певна закономірність. У хворих, що отримували лінезолід, прогресуюче погіршення ЕНМГ-показників поєднувалося з

прогресуючим достовірним зниженням рівня вітамінів В1 та В12 після 30 днів АМБП.

У групі хворих, що отримували курс лікування АМБП І ряду, в схему яких входив ізоніазид, як ЕНМГ-показники так і рівні вітамінів плазми крові за час спостереження достовірно не змінилися.

## РОЗДІЛ 7

### ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

У даний розділ дослідження, було включено 40 хворих на ВДТБ легень. Критеріями відбору були: білатеральні інфільтративні зміни з деструкцією легеневої паренхіми, масивним мікобактеріовиділенням (підтвердженим методом бактеріоскопії) та клінічні прояви інтоксикації, які оцінювалися за результатами опитування (скарги на виражену загальну слабкість, пітливість, втрату працездатності тощо), anamnesis morbi (тривалість наведених скарг), термометрії, загального клінічного аналізу крові (лейкоцитоз, прискорення ШОЕ). Критеріями виключення були позалегеновий ТБ та ТБ легень без деструкції і без мікобактеріовиділення. Досліджені хворі були довільно розподілені на дві групи.

Хворим обох груп був призначений курс стандартизованої терапії, але схема лікування хворих 2-ї групи була доповнена курсом внутрішньовенних краплинних інфузій ксилітолу об'ємом 400 мл 1 раз на день.

При аналізі груп ми не виявили статистичних відмінностей у віковому та гендерному складі груп. Вік учасників дослідження коливався від 21 до 49 років з медіанами 36 та 38 років у групах 1 і 2, відповідно. Медіанні значення показника ІМТ у групі 1 та групі 2 також були схожими (20,56 та 20,44 відповідно). Переважну більшість хворих обох груп склали особи чоловічої статі: 15 (75 %) та 17 (85%) відповідно. За соціальним статусом склад груп був таким: група 1 - непрацюючі особи працездатного віку 14 (70%), робітники – 6 (30%); група 2 - непрацюючі особи працездатного віку 17 (85%), робітники – 3 (15%). Міських жителів у групі 1 було – 8 (40%), а в групі 2 – 5(25%); сільських мешканців у групі 1 - 12 (60%), а в групі 2 – 15 (75%). Контакт з хворим на туберкульоз був встановлений у 3 (7,5%) пацієнтів з групи 1. У групі 1 двоє (10%) хворих були виявлені при профілактичному огляді, а 18 (90%) – при зверненні до лікаря. Всі хворі групи 2 були виявлені за зверненням до лікаря.

Під час госпіталізації, хворі мали виражені прояви інтоксикаційного синдрому, які були оцінені клінічно (табл.7.1)

Таблиця 7.1

## Прояви інтоксикаційного синдрому під час госпіталізації

Симптоми	Група 1 (n=20)		Група 2 (n=20)	
	Абс	%	абс	%
Підвищення температури тіла	20	100	20	100
Виражена загальна слабкість	19	95	18	90
Підвищена пітливість	15	75	17	85
Зниження маси тіла	11	55	15	75
Гіпотонія	10	50	11	55
Лейкоцитоз, прискорення ШОЕ	19	95	18	90

Так, у всіх хворих було зафіксовано порушення терморегуляції у вигляді субфебрильної чи фебрильної температури тіла. Переважна більшість хворих обох груп скаржилася на виражену загальну слабкість (група 1 – 19 хворих (95%); група 2 – 18 хворих (90%)). Підвищена пітливість, особливо у нічний час, непокоїла 15 обстежених з групи 1 (75%) та 17 хворих Групи 2 (85%). Більше половини хворих з обох груп (11 (55%) осіб з групи 1 та 15 (75%) осіб з групи 2) відмітили про зниження маси тіла за останні 2 - 6 місяців. Гіпотонія була зафіксована у 10 (50%) хворих групи 1 та у 11 (55%) хворих групи 2. Зміни клінічного аналізу крові, у вигляді лейкоцитозу та прискорення ШОЕ, ми помітили у 19 (95%) хворих групи 1 та у 18 (90%) хворих групи 2.

За даними *anamnesis morbi*, загальна тривалість проявів інтоксикації у хворих до госпіталізації коливалася від 9 до 14 діб і в середньому становила  $31 \pm 3$  доби у групі 1 та  $29 \pm 4$  доби у групі 2 ( $p > 0,05$ ).

На тлі терапії, що проводилася, хворі обох груп відзначали поліпшення загального стану у вигляді зникнення скарг на підвищену втомлюваність, загальну слабкість та нічну пітливість, нормалізувалися температура тіла та показники клінічного аналізу крові. Проте, варто зазначити, що у хворих групи 1 середній термін купування симптомів інтоксикації був тривалішим ніж у хворих групи 2 ( $11 \pm 3$  доби проти  $7 \pm 2$  доби) ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 7.2

## Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у 1 групі

Показник	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхилення
До лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	5,07	5,3	3,41	7,12	4,83	5,68	1,77
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,96	6,22	4,69	9,3	4,95	7,62	1,79
Глікозильований гемоглобін (%).	5,50	5,12	4,39	6,3	4,56	6,0	1,76
Інсулін (мкОд/мл)	18,25	16,1	12,88	43,33	8,42	24,05	5,59
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	3,51	3,03	0,56	11,68	1,82	4,86	0,25
ЗХ (ммоль/л)	4,75	4,48	3,25	6,63	4,12	5,79	0,65
ТГ (ммоль/л)	1,39	1,38	1,1	2,91	1,37	1,69	0,32
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09	1,08	0,55	1,47	0,87	1,25	0,17
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,05	2,72	1,25	4,91	2,29	3,89	1,06
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,77	0,62	0,59	1,23	0,58	0,75	0,15
ІА (од)	3,44	3,49	1,25	6,16	2,88	4,51	1,11
Через 30 днів лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	3,87	4,91	2,94	5,39	3,19	4,55	1,06
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	4,65	5,3	3,49	5,82	3,7	5,58	1,1
Глікозильований гемоглобін (%).	4,38	4,49	2,57	5,99	2,86	5,9	1,77
Інсулін (мкОд/мл)	15,08	14,7	8,43	25,04	10,76	17,41	6,35
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	3,2	2,94	0,89	10,29	1,97	3,59	0,55
ЗХ (ммоль/л)	4,79	4,39	3,2	6,59	4,04	5,6	0,97
ТГ (ммоль/л)	1,48	1,36	1,1	2,71	1,27	1,64	0,35
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09	1,08	0,85	1,46	0,97	1,15	0,17
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,02	2,62	1,28	4,88	2,27	3,79	1,07
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,67	0,62	0,5	1,23	0,58	0,74	0,15
ІА (од)	3,47	3,48	1,27	6,14	2,78	4,39	1,13

Як видно з даних таблиць (табл.7.2, табл.7.3) на початку лікування медіанні показники глюкози крові натщесерце в обох групах знаходилися на одному рівні: група 1 – 5,3 ммоль/л; група 2 – 5,4 ммоль/л, хоча розмах коливання показників у хворих групи 1 перебував у межах 3,4 – 7,1 ммоль/л, а у групі 2 – у межах 4,5 – 6,5 ммоль/л. При цьому, як показують дані нижнього та верхнього квартилів, більшість значень у групі 1 перебували у межах 4,83 – 5,68 ммоль/л, а у групі 2 – у межах 4,96 – 5,87 ммоль/л. Таким чином, на початку лікування, в обох групах були випадки з підвищеним рівнем глюкози натщесерце понад порогове значення норми - 6,0 ммоль/л. Наведене свідчить за присутність у даних осіб порушень вуглеводного обміну у вигляді підвищення глікемії натщесерце. Але, якщо розглядати критерії міжнародної діабетичної федерації чи Американської

діабетичної асоціації, де за порогове значення нормального рівня глікемії натщесерце приймають значення 5,5 ммоль/л, частка таких хворих в обох групах була більшою.

Таблиця 7.3

## Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів у 2 групі

Показник (одиниці вимірювання)	Статистичні показники						
	Середнє значення	Медіана	Мін	Макс	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхилення
До лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	4,91	5,4	4,54	6,49	4,96	5,87	1,44
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	5,93	6,41	4,49	8,43	4,83	7,88	2,07
Глікозильований гемоглобін (%).	5,30	5,46	4,30	5,99	4,7	5,91	0,77
Інсулін (мкОд/мл)	17,86	16,51*	15,87	25,78	2,49	5,25	6,72
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	3,46	3,36**	0,11	10,29	1,95	5,38	0,21
ЗХ (ммоль/л)	4,35	4,45	3,73	4,79	4,07	4,64	0,44
ТГ (ммоль/л)	1,23	1,22	1,07	1,43	1,11	1,36	0,16
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,22	1,28	0,78	1,53	0,92	1,52	0,36
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,57	2,74	1,68	3,12	2,18	2,96	0,62
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,56	0,55	0,49	0,65	0,51	0,62	0,07
ІА (од)	3,16	3,22	1,44	4,79	2,28	4,05	1,37
Через 30 днів лікування							
Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	3,87	3,58	2,94	5,39	3,19	4,55	1,06
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	4,65	4,92	3,49	5,82	3,73	5,58	1,10
Глікозильований гемоглобін (%).	4,38	4,49	2,57	5,99	2,86	5,9	1,77
Інсулін (мкОд/мл)	16,08	14,44*	9,43	15,04	10,89	15,41	6,35
Індекс інсулінорезистентності НОМА –IR	2,2	2,0**	0,2	3,73	1,72	2,44	0,55
ЗХ (ммоль/л)	3,87	3,8	3,4	4,49	3,57	4,18	0,45
ТГ (ммоль/л)	1,21	1,21	1,11	1,29	1,13	1,28	0,08
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,01	0,86	0,78	1,53	0,81	1,21	0,35
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,32	2,24	1,68	3,12	1,84	2,79	0,62
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,55	0,55	0,51	0,59	0,52	0,58	0,04
ІА (од)	2,89	2,67	1,44	4,79	1,81	3,98	1,45

Примітка.\* - значення показників достовірно відрізнялось, ( $p < 0,05$ )

Медіани показника ПГТТ в групі 1 та групі 2 становили 6,22 ммоль/л та 6,41ммоль/л, відповідно, та не перевищували загальноприйнятую норму – 7,8 ммоль/л. Хоча в обох групах були зареєстровані випадки підвищення рівня глюкози понад 7,8 ммоль/л (у групі 1 максимальне значення сягнуло 9,3 ммоль/л, а у групі 2 – 8,43 ммоль/л), вони не перевищували значення 11,0 ммоль/л, що

свідчить про розвиток у даних хворих прихованих порушень вуглеводного обміну у вигляді порушення толерантності до глюкози.

Медіани значень інсуліну натщесерце у групі 1 та групі 2 становили 16,1 мкОд/мл та 16,5 мкОд/мл, відповідно.

Вищими за норму в обох групах були медіанні значення індексів НОМА-IR (група 1 – 3,03; група 2 – 3,36), що вказує на розвиток у хворих обох груп явища інсулінорезистентності.

Через 30 діб АМБТ, ми виявили позитивну динаміку у вигляді зниження рівня глікемії натщесерце в обох групах. У групі 1 медіанний показник знизився з 5,3 ммоль/л до 4,9 ммоль/л, а у групі 2 – з 5,4 ммоль/л до 4,58 ммоль/л, хоча статистичної значимості дані зміни не мали. Спостерігалось також зниження медіанних значень ПГТТ: група 1 – з 6,2 ммоль/л до 5,3 ммоль/л; група 2 – з 6,4 ммоль/л до 4,9 ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

На статистично значимому рівні ( $p < 0,05$ , КВ) знизився медіанний показник інсуліну у групі 2 (з 16,5 мкОд/мл до 11,4 мкОд/мл). У групі 1 також спостерігалася динаміка щодо зниження рівня інсуліну (з 16,1 мкОд/мл до 14,7 мкОд/мл), хоча вона була менш виражена ( $p < 0,05$ , КВ). На тлі лікування ми виявили зменшення показника інсулінорезистентності НОМА-IR у групі 2 (рис.7.1) з 3,36 до 2,0, ( $p < 0,05$ , КВ), що дає змогу говорити про позитивний вплив ксилітолу на показники вуглеводного обміну хворих на інфільтративний туберкульоз легенів з деструктивними змінами та мікобактеріювиділенням.

На прикладі коробчатих графіків добре видно, що до початку лікування в окремих випадках індекс інсулінорезистентності сягав позначки 10,29, що майже у 4 рази перевищувало порогове значення норми, але в переважній більшості хворих він коливався у межах 1,95 – 5,38. Після проведеного лікування із застосуванням курсу внутрішньовенних інфузій ксилітолу, максимальне значення індексу НОМА-IR не перевищувало рівня 3,73, а міжквартильний розмах скоротився до меж 1,72 – 2,44.

Якщо порівнювати зі значеннями показника, отриманими у групі 1, навіть після 30 днів лікування медіана показника інсулінорезистентності перевищувала

норму і становила 2,94 проти 3,03 (до початку лікування), що свідчить про наявність стійких метаболічних порушень у даній групі.

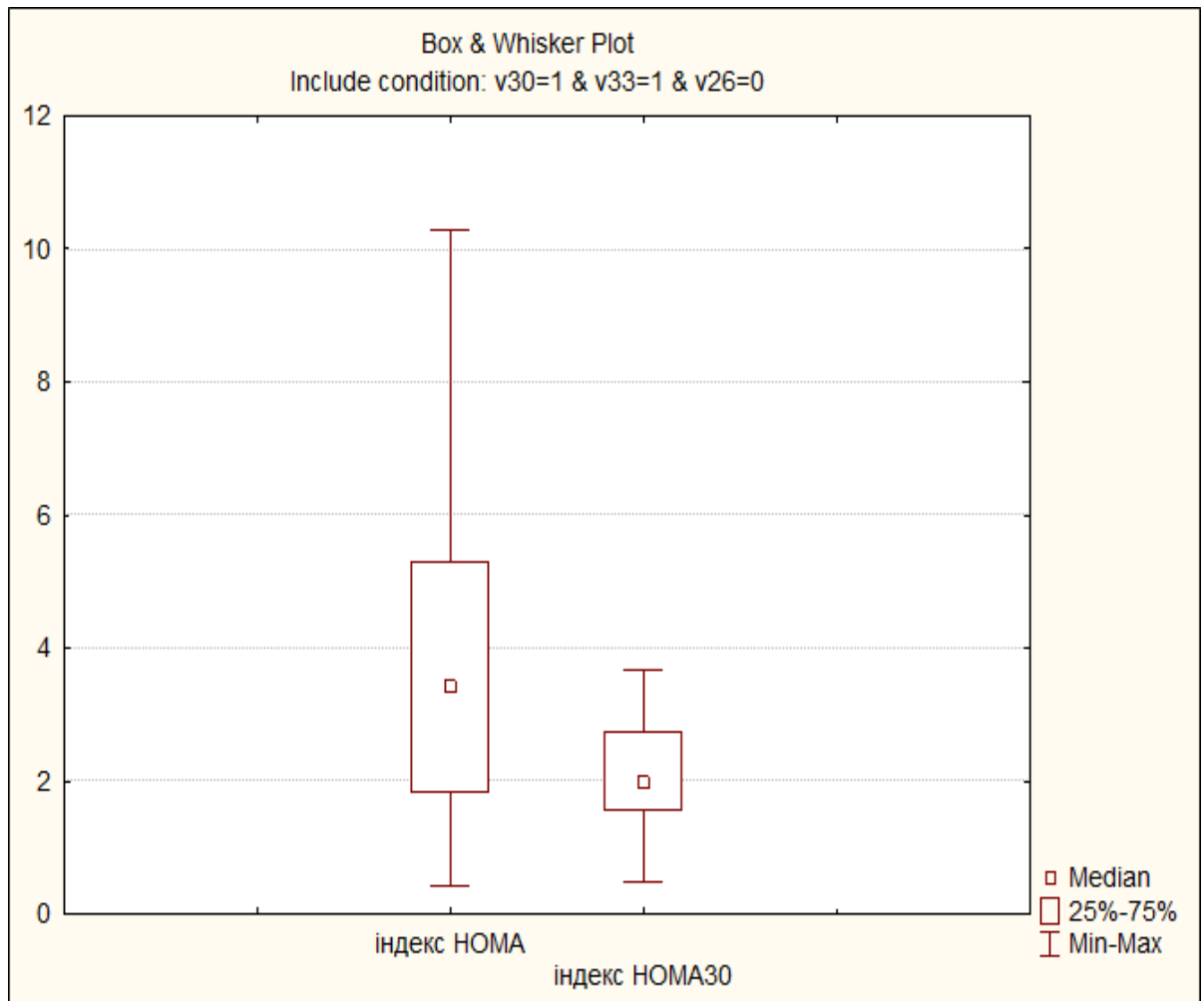


Рис.7.1 Динаміка НОМА-ІR у групі 2 через 30 днів антимікобактеріальної терапії доповненої 10-денним курсом інфузій ксилітолу ( $p=0,000373$ , КВ)

Важливим є той факт, що призначення ксилітолу скорочувало тривалість мікобактеріовиділення у хворих з  $3,5 \pm 0,3$  міс. до  $2,2 \pm 0,3$  міс. Отримані дані дозволяють говорити за ефективність застосування ксилітолу як елемента патогенетичної терапії з огляду на зниження інсулінорезистентності та скорочення часу до конверсії мокротиння.

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1-й розділ дослідження був присвячений визначенню показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ВДТБ легень на час госпіталізації та визначення залежності глибини метаболічних порушень від тяжкості патологічного процесу, який визначали за обсягом ураження легеневої паренхіми, ступенем мікобактеріовиділення та наявністю ІР, яка була розрахована за формулою індексу НОМА.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що на тлі активного туберкульозного процесу у хворих підвищується постпрандіальний рівень глюкози, рівень інсуліну натщесерце, індексу НОМА, загального холестерину, ЛПНЩ та індексу атерогенності. Тобто, було поглиблено знання про порушення вуглеводного та ліпідного гомеостазу на фоні туберкульозного процесу, що також знаходить підтвердження в роботах інших дослідників [165, 166].

Інсулін регулює найважливішу властивість клітинної мембрани – її проникність (здатність пропускати всередину клітини компоненти обміну речовин), яка забезпечує осморегуляцію та підтримання гомеостазу цитоплазми. Цей гормон є головним регулятором анаболічних процесів клітини, адже зв'язування інсуліну з клітинними інсуліновими рецепторами сприяє внутрішньоклітинному надходженню не лише глюкози, а й амінокислот, вільних жирних кислот та тригліцеридів, нуклеотидів, іонів калію, магнію, кальцію та фосфатів [167]. Ми виявили порушення чутливості до інсуліну у 38 (31,6%) осіб, що приймали участь у нашому дослідженні. Отримані нами результати співпадають з даними наукової літератури, у яких йдеться про вплив гострих інфекційних захворювань на розвиток тяжкої та тривалої інсулінорезистентності, що проявляється погіршенням контролю метаболічних процесів у хворих на ЦД та порушенням толерантності до глюкози у осіб без ЦД [168]. Вчені припускають, що підґрунтям порушеної чутливості до інсуліну є відповідь організму на бактеріальну інфекцію у вигляді запалення. Основною задачею реакції запалення є знищення чужорідних мікроорганізмів за допомогою цитотоксичної реакції

«респіраторного» або «кисневого вибуху». Дана реакція отримала таку назву через те, що клітини-фагоцити, які поглинають збудника або продукти його розпаду, різко «вибухоподібно» збільшують споживання кисню та глюкози, які є необхідними компонентами при утворенні високоактивних радикалів з антибактеріальною активністю. Для забезпечення реакції «респіраторного вибуху» необхідне швидке надходження до активованих фагоцитів великої кількості глюкози. Є припущення, що такий направлений потік глюкози до нейтрофілів та макрофагів у осіб з інфекційними захворюваннями, забезпечується завдяки фізіологічному механізму інсулінорезистентності, при якому тимчасово обмежується надходження глюкози до клітин м'язової та жирової тканини [169].

Вивчення питання дозволило встановити, що тяжкий перебіг туберкульозу, а саме значний обсяг ураження паренхіми легень та наявність масивного мікобактеріовиділення на початку лікування є негативними прогностичними маркерами щодо розвитку порушень вуглеводного та ліпідного обміну, що було підтверджено позитивним взаємозв'язком між визначеними параметрами тяжкості туберкульозного процесу і рівнем глікозильованого гемоглобіну та постпрандіальним рівнем глюкози, та ЛПНЩ.

Крім того, були виявлені взаємозв'язки між розвитком інсулінорезистентності та порушеннями ліпідного обміну. Хоча це питання раніше досліджувалося [170], вивчення взаємозв'язків вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на туберкульоз детально не проводилося. Проведений нами аналіз показав, що інсулінорезистентність у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень супроводжується порушенням ліпідного обміну у вигляді збільшення рівня загального холестерину, ЛПНЩ та індексу атерогенності. Отримані нами результати співпадають з даними оглядової статті Vjornstad P та співавторів, де вчений разом з колегами намагається пояснити патогенез порушень ліпідного обміну у хворих, які мають інсулінорезистентність, та зазначає, що ІР дійсно чинить негативний вплив на обмін ліпідів та має сильні прямі зв'язки з дисліпідемією. На думку автора, зв'язок між ІР та дисліпідемією,

ймовірно, є взаємним, а напрямок причинності на сьогодні залишається не визначеним повністю [171].

Зміни вуглеводного та ліпідного гомеостазу залежать не лише від перебігу туберкульозного процесу, але і від режимів антимікобактеріальної терапії, які застосовуються. Тому 2-й розділ дослідження був присвячений вивченню впливу АМБП I ряду на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів. З цією метою ми проводили дослідження рівнів глюкози натщесерце та через 2 години після перорального вуглеводного навантаження, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натщесерце, індексу НОМА-IR, показників загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ІА у 60 хворих на чутливий до АМБП ТБ легень. Дослідження проводилося в інтенсивній (ІФ) та підтримуючій (ПФ) фазах лікування у такі терміни: при госпіталізації (0 доз); під час лікування в ІФ (30 доз та 60 доз), при якій застосовувалася 4-компонентна схема: ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6; піразинамід 2,0; етамбутол 1,2; по завершенню першого місяця лікування у ПФ, коли проводилося порівняння показників між групами хворих залежно від призначеної у ПФ схеми лікування. Застосовувалися дво- (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6) та трикомпонентна (ізоніазид 0,3; рифампіцин 0,6; піразинамід 2,0) схеми лікування.

Було виявлено, що хворі, які мали деструктивні зміни в легенях при госпіталізації, на другому місяці лікування мали достовірно нижчий медіанний рівень ЛПВЩ («Дестр+» – 0,91 ммоль/л; «Дестр–» – 1,09 ммоль/л), а також вищий ІА («Дестр+» – 5,43; «Дестр–» – 3,15). Отримані дані свідчать про те, що наявність деструктивних змін у легенях при госпіталізації є прогностичним фактором розвитку у хворих порушень ліпідного обміну на другому місяці лікування АМБП I ряду у вигляді зниження протиатерогенного пулу ЛПВЩ, та підвищення ІА.

Подальше дослідження порушень ліпідного обміну на фоні лікування АМБП I ряду дозволило вперше виявити маркер несприятливого перебігу туберкульозу, а саме збереження деструкції легеневої тканини. Цим маркером виявилися ЛПДНЩ. У хворих, які мали рівень ЛПДНЩ близько 0,68 ммоль/л на

час госпіталізації, загоєння порожнин розпаду в процесі лікування АМБП I ряду відбувалося достовірно частіше, ніж у хворих з рівнем ЛПДНЩ близько 0,57 ммоль/л.

Встановлені прямі взаємозв'язки між обсягом туберкульозного ураження на початку антимікобактеріальної терапії та рівнем глікемії натщесерце, а також між масивністю мікобактеріовиділення, визначеною бактеріоскопічно, і рівнями глікемії натщесерце та постпрандіальної глікемії після 60 доз хіміотерапії. Також, було встановлено, що чим менша масивність мікобактеріовиділення, виявлена культуральним методом, тим менший рівень інсуліну після 60 доз інтенсивної фази ОКХТ. Отримані дані свідчать про те, що наявність поширеного специфічного ураження легень та масивного мікобактеріовиділення, визначеного методом мікроскопії мазка мокротиння при госпіталізації є прогностичним фактором порушень вуглеводного обміну у хворих під час лікування.

Крім взаємозв'язку ефективності лікування медикаментозно чутливого туберкульозу та порушень вуглеводного та ліпідного обміну, цікавим питанням для вивчення був взаємозв'язок цих видів обміну і побічних ефектів антимікобактеріальних препаратів. Нам вдалося встановити, що токсичне ураження печінки у вигляді підвищення рівня печінкових проб та загального білірубіну при лікуванні АМБП I ряду, сприяє розвитку інсулінорезистентності. Про це свідчить той факт, що чим більшими були показники АЛАТ, АсАТ та загального білірубіну у хворих, тим більшим був індекс НОМА. Патофізіологічні механізми медикаментозної гепатотоксичності характеризуються як гепатоцелюлярними, так і позаклітинними змінами і на сьогодні залишаються недостатньо вивченими. Поміж відомих форм ушкодження печінки виділяють руйнування гепатоцитів та транспортних білків, цитолітичну активацію Т-клітин, апоптоз гепатоцитів, розпад мітохондрій та ураження жовчних протоків. Відомо, що гепатотоксичний ефект притаманний, зокрема, рифампіцину — одному з найбільш ефективних АМБП I ряду з бактеріостатичною, а у високих концентраціях – бактерицидною дією, який використовується виключно для лікування хворих на чутливий до АМБП ТБ легень. Два дослідження *in vitro*

показали, що застосування рифампіцину призводило до прямого токсичного ураження гепатоцитів щурів [172, 173]. Про синергічний токсичний вплив рифампіцину та ізоніазиду, результатом якого був апоптоз гепатоцитів у гризунів, свідчать результати кількох досліджень *in vivo* [174, 175]. До кінця незрозумілим лишається механізм, завдяки якому рифампіцин індукує ушкодження печінки. У дослідженні, проведеному на тваринній моделі, повідомляється, що патогенез рифампіцин-ізоніазид асоційованого апоптозу клітин печінки пов'язаний з розвитком реакції окислювального стресу у мітохондріях гепатоцитів [176]. За даними інших авторів, рифампіцин викликає внутрішньопечінковий холестаза та ряд гістологічних змін, які в подальшому можуть стати підґрунтям розвитку біліарного цирозу печінки [177]. Результатами ще одного дослідження доведено, що рифампіцин не тільки порушує транспорт жовчі, а й здатний призводити до порушень метаболізму ліпідів у печінці. Автори помітили, що на тлі застосування рифампіцину значно підвищувався вміст ТГ та відбувалося прискорене накопичення ліпідів у гепатоцитах печінки мишей. У піддослідних тварин, рифампіцин сприяв швидкому підвищенню експресії генів, що стимулюють ліпогенез *de novo* та прогресивно підвищував поглинання жирних кислот гепатоцитами. Посилення синтезу ліпідів та підвищене поглинання циркулюючих жирних кислот гепатоцитами, призводили до розвитку рифампіцин-індукованого стеатозу печінки [134]. Вважається, що провідним побічним ефектом ізоніазиду є його токсичний вплив на нервову систему, проте, в комбінації з рифампіцином посилюється утворення токсичних метаболітів ізоніазиду, що призводить до розвитку метаболічно-ідіосинкратичних гепатоцелюлярних реакцій у хворих [178]. Відомо, що для гепатоцелюлярного ушкодження більш специфічним маркером є підвищення сироваткового рівня АлАТ, оскільки аланінамінотрансфераза є ферментом, який найбільшою мірою виробляється в клітинах печінки, і саме під час руйнування гепатоцитів відбувається підвищення рівня даного показника внаслідок надмірного потрапляння його до кров'яного руслу. В той час, високий рівень АсАТ може вказувати на некротичні ураження як гепатоцитів, так і кардіоміоцитів, міоцитів та нефроцитів. Проте, у дослідженні

американських вчених, де вивчалася гепатотоксичність ізоніазиду при лікуванні 3377 осіб з латентною туберкульозною інфекцією у 0,56% учасників дослідження, автори вказували саме на підвищення рівня АсАТ (щонайменше у п'ять разів порівняно з верхньою межею норми) [179]. Таким чином, отримані зміни вказують на токсичний вплив АМБП I ряду на гепатоцити та розвиток у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень проявів неалкогольної жирової хвороби печінки, що співпадає з попередніми даними наукових робіт, де йдеться про тісний кореляційний зв'язок між рівнем АлАТ сироватки крові та ступенем жирової інфільтрації печінки. Також, вчені зазначають, що рівень АлАТ у сироватці крові та ступінь стеатозу печінки має прямий зв'язок із індексом інсулінорезистентності НОМА, рівнем інсуліну натщесерце, ТГ та зворотній зв'язок із рівнем ЛПВЩ [180, 171], що співпадає з результатами отриманими у нашому дослідженні.

Динамічне спостереження за станом вуглеводного та ліпідного метаболізму на фоні лікування АМБП I ряду показало, що наприкінці першого місяця лікування, у хворих на вперше діагностований чутливий до АМБП ТБ легень спостерігалось підвищення рівня глюкози через 2 години після перорального вуглеводного навантаження в середньому на 21,9%, що вказує на розвиток прихованих порушень вуглеводного обміну у хворих на тлі проведення терапії АМБП I ряду. Підвищення рівня ЛПВЩ (в середньому на 9,8%), зниження рівня ЛПНЩ (в середньому на 10,1%) та індексу атерогенності (в середньому на 7,8%) вказує на поліпшення ліпідного обміну хворих наприкінці першого місяця терапії АМБП I ряду. Отримані нами результати співпадають з даними дослідження, проведеного на основі популяційного обстеження пацієнтів на Тайвані [181]. Автори виявили, що лікування хворих на ТБ легень препаратами I ряду було пов'язане із зниженням ризику розвитку у них гіперліпідемії. Про підвищення рівня ЛПВЩ на тлі лікування АМБП I ряду також зазначалося у попередньому дослідженні [182], де автори наголошують, що хворі на легеневої туберкульоз мають тяжкі метаболічні порушення ліпідного обміну, а лікування АМБП I ряду пов'язане з відновленням у них нормального рівня холестерину, за рахунок збільшення фракції проатерогенних ЛПВЩ та зниження ІА.

Продовжуючи дослідження динаміки показників вуглеводного обміну на тлі лікування АМБП I ряду у підтримуючій фазі ми виявили позитивний вплив терапії трикомпонентною схемою з призначенням піразинаміду на стан вуглеводного гомеостазу. Так, у пацієнтів, які продовжували отримувати піразинамід, порівняно з пацієнтами, які припинили його прийом, були виявлені достовірно нижчі медіани показників глюкози натщесерце (4,82 ммоль/л проти 4,23 ммоль/л), глюкози після вуглеводного навантаження (5,1 ммоль/л проти 5,7 ммоль/л) та індексу НОМА (3,0 проти 2,8). Подібні результати, що свідчать про підвищення резистентності до метаболічного стресу на тлі застосування піразинаміду, були отримані Sharabh Sinha та співавторами [157]. Проте, можливо, дані зміни були пов'язані з тим, що трикомпонентна схема лікування мала більш виражений етіотропний ефект, що призводило до позитивної динаміки показників вуглеводного обміну за рахунок зменшення впливу специфічної інтоксикації на макроорганізм.

3-й розділ дослідження був присвячений вивченню динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на МР ТБ легенів на тлі призначених схем лікування, що склалися з АМБП II ряду. У рамках цього розділу дослідження, було обстежено 60 хворих з вперше встановленим діагнозом МР ТБ легень, яким була призначена стандартизована 6-ти компонентна схема лікування, що складалася з АМБП II ряду та містила один з фторхінолонів (левофлоксацин або моксифлоксацин) або комбінацію фторхінолону з лінезолідом. Для вирішення задачі, поставленої у даному розділі, на початку лікування та через 30 днів терапії АМБП II ряду проводилося дослідження рівнів глюкози натщесерце та через 2 години після перорального вуглеводного навантаження, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натщесерце, розраховувався індекс НОМА-IR, були визначені показники ліпідного обміну: загальний холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ІА.

Було з'ясовано, що наприкінці першого місяця лікування АМБП II ряду відбувається поліпшення метаболічних показників вуглеводного обміну за рахунок зниження постпрандіального рівня глюкози (в середньому на 25,0%), та

інсуліну натщесерце (в середньому на 11,4%) та, як наслідок — зниження індексу НОМА (в середньому на 47,8%), що не суперечить даним літератури [183], а також, може бути пов'язана зі зменшенням токсичного впливу збудника на організм пацієнта, як результат ефективної етіотропної терапії.

На тлі лікування АМБП II ряду відбувається поглиблення порушень ліпідного обміну внаслідок зменшення проатерогенного пулу ЛПВЩ (в середньому на 12,1%), збільшення атерогенної фракції ЛПНЩ (в середньому на 13,1%) і як наслідок – підвищення індексу атерогенності (в середньому на 24,2%). Нещодавно такий самий результат був отриманий на тваринній моделі Olayinka зі співавт. та був пояснений поглибленням порушень функції печінки на тлі прийому левофлоксацину [184].

Тобто, за результатами 2-го та 3-го розділів дослідження, ми виявили дві протилежні тенденції метаболічних показників на тлі лікування АМБП I та II ряду. Так, під час лікування препаратами I ряду, у хворих на ТБ легень відбувалося погіршення показників вуглеводного та покращення ліпідного обміну, в той час як на тлі лікування АМБП II ряду навпаки — простежувалася динаміка щодо поглиблення порушень ліпідного обміну та покращення показників вуглеводного обміну.

Важливу роль у процесах вуглеводного та ліпідного обміну, а також в інших механізмах підтримання гомеостазу відіграють коферменти, зокрема вітаміни B1 (тіамін) та B12 (ціанокобаламін). Так нестача вітаміну B 12 погіршує засвоєння вуглеводів за рахунок пригнічення процесів гліколізу, а дефіцит коферменту вітаміну B1 (кокарбоксилази) призводить до порушення декарбоксилювання піровиноградної кислоти, наростання її концентрації у крові, та формування виражених функціональних порушень нервової системи [158, 159]. Саме тому 4-й розділ був присвячений вивченню динаміки рівнів вітамінів B1 та B12 у хворих на ВДТБ легень на тлі лікування АМБП та прогнозуванню розвитку периферійної нейропатії. Контингент пацієнтів, які брали участь у даному розділі дослідження включав дві групи: група 1 – 50 хворих на чутливий до АМБП ТБ легень, котрі лікувалися препаратами I ряду та група 2 – 33 хворих на МР ТБ схема лікування

яких складалася з АМБП II ряду, де одним з обов'язкових лікарських засобів, що призначалися, був лінезолід. При виконанні даного розділу дослідження, у хворих визначали показники вітамінів В1 та В12 і проводили електронейроміографію нижніх кінцівок у динаміці (до початку лікування та через місяць проведеної терапії).

Було з'ясовано, що хворі на ВДТБ легень мають достовірно нижчі рівні вітамінів В1 за медіанними показниками, порівняно з контрольною групою, а також сповільнену швидкість проходження нервового імпульсу по моторним і сенсорним волокнам та підвищення резидуальної латентності. На нашу думку зміни з боку периферійної нервової системи, які були виявлені у хворих ще до початку лікування, можуть бути наслідком вітаміно-дефіцитного стану.

Ступінь зниження початкового рівня вітаміну В1 у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень мав зворотний зв'язок із масивністю мікобактеріовиділення та терміном конверсії мокротиння: чим меншим був рівень вітаміну В1, тим масивнішим було мікобактеріовиділення у хворого під час госпіталізації і тим довше воно зберігалось, що дозволяє вважати рівень вітаміну В1 прогностичним маркером при лікуванні туберкульозу. Отримані нами дані співпадають з результатами дослідження Ну S та співавторів [185], де йдеться про роль вітаміну В1 у формуванні імунної відповіді й скороченні терміну персистування МБТ у макрофагах та *in vivo* через регуляцію рецептора активатора проліферації пероксисом гамма. Відповідно, дефіцит вітаміну В1 у хворих був пов'язаний з тривалим виживанням, ростом та розмноженням МБТ.

Знижений рівень вітаміну В12 при госпіталізації був пов'язаний зі зберіганням порожнин розпаду у майбутньому, а тяжкий перебіг захворювання (білатеральне ураження легень та тривале мікобактеріовиділення) призводив до дефіциту вітаміну В12 у хворих на МР ТБ при госпіталізації, що співпадає з даними отриманими S. Rempel та співавторів [164], де йдеться про те, що *Mycobacterium tuberculosis* активно «імпортує» цей життєво необхідний для її росту та розмноження вітамін, тим самим спричиняючи В12-дефіцитний стан у хворих.

Згідно з даними літератури ізоніазид, через конкурентне інгібування вітаміну В1, є доволі частою причиною розвитку периферійної нейропатії у хворих на туберкульоз [186, 187]. Однак, у нашому дослідженні на тлі 30-денного курсу лікування за схемою, яка серед інших АМБП I ряду містила ізоніазид, не спостерігалось статистично значущої динаміки рівня вітамінів В1, В12 та показників електронейроміографії.

Враховуючи те, що подібних досліджень у хворих на МР ТБ раніше не проводилося, цікаво було дослідити динаміку рівня вітамінів В1, В12 та показників електронейроміографії на тлі лікування схемами, які з-поміж інших АМБП II ряду, містять лінезолід. Таким чином, нами було виявлене статистично значуще поглиблення дефіциту вітаміну В12 (з 0,25 нмоль/л до 0,16 нмоль/л) та погіршення показників ЕНМГ у вигляді збільшення резидуальної латентності та сповільнення швидкості проходження нервового імпульсу по сенсорним та моторним волокнам *n. tibialis* та *n. peroneus* у хворих на МР ТБ на тлі лікування схемами які містили лінезолід та інші АМБП II ряду.

Метою 5-го розділу дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на ТБ легень, шляхом призначення патогенетичної терапії. Критерієм відбору пацієнтів для цього розділу дослідження були наявність білатерального ураження з деструктивними змінами легеневої паренхіми, масивне мікобактеріовиділення та виражені клінічні прояви інтоксикаційного синдрому. Таким чином було відібрано 40 хворих на ВДТБ легень. Лікування двадцяти обстежуваних було доповнене курсом внутрішньовенних краплинних інфузій ксилітолу об'ємом 400 мл 1 раз на день. Оцінка динаміки клінічних, біохімічних та мікробіологічних показників проводилася після отримання хворими 30 доз ОКХТ.

Виявлений позитивний моделюючий ефект патогенетичного лікування розчином ксилітолу на вуглеводний обмін хворих на деструктивний ТБ легень з білатеральними патологічними змінами та масивним мікобактеріовиділенням у вигляді зниження рівня інсуліну натщечерце та зменшення індексу інсулінорезистентності НОМА ( $p < 0,05$ ). Отримані нами результати співпадають з

даними одного з попередніх досліджень, де вивчався вплив ксилітолу на метаболічні показники щурів, хворих на ЦД [188]. Автор зазначає, що у групі тварин, які отримували 10% розчин ксилітолу, через 4 тижні було виявлене достовірне зниження глюкози крові, глікогену печінки, АЛАТ, АсАТ, більшості сироваткових ліпідів та рівня інсуліну, достовірно покращилася толерантність до глюкози та морфологічна структура острівців підшлункової залози. Результатами іншого дослідження був доведений позитивний ефект ксилітолу у вигляді покращення системи антиоксидантного захисту організму тварин в цілому та зокрема підвищення резистентності клітин печінки, серця, нирок та підшлункової залози [189], що також підтверджує доцільність призначення даного лікарського засобу, а отримані нами результати, підтверджують ефективність застосування додаткової етіотропної терапії хворим на туберкульоз з тяжким клінічним перебігом та вираженими метаболічними порушеннями з метою їх корекції, зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, корекції кислотно-основного стану, покращення гемодинаміки та для часткового покриття потреби у вуглеводах.

Важливим, також є те, що призначення ксилітолу скорочує тривалість мікобактеріовиділення у хворих з  $3,5 \pm 0,3$  міс. до  $2,2 \pm 0,3$  міс. Отримані дані дозволяють говорити за ефективність застосування ксилітолу у хворих на легеневий туберкульоз з тяжким перебігом, як елементу патогенетичної терапії через зниження інсулінорезистентності та скорочення часу конверсії мокротиння.

Таким чином вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітамінів В1 і В12 на тлі проведення антимікобактеріальної терапії препаратами I та II ряду дозволило підвищити ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення науково-практичного завдання сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на підставі вивчення початкових показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівня вітамінів В1, В12 та їх динаміки під час лікування АМБП I та II ряду

1. Інсулінорезистентність у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень пов'язана з тяжким клінічним перебігом захворювання (виражена клінічна симптоматика, значне порушення вентиляційної функції, дефіцит маси тіла, обсяг ураження легеневої паренхіми, ступінь мікобактеріовиділення).
2. Під впливом лікування АМБП I ряду, протягом першого місяця лікування, у хворих спостерігається вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення постпрандіального рівня глюкози. Виявлені достовірні позитивні зв'язки між індексом інсулінорезистентності НОМА-IR та показниками, які характеризують функціональний стан печінки. Застосування трикомпонентних схем лікування з піразинамідом у ПФ, забезпечувало кращу компенсацію показників вуглеводного обміну, що проявлялося порівняно меншими значеннями рівнів глюкози натщесерце, постпрандіальної глюкози та індексу НОМА. Підвищення рівня ЛПВЩ, зниження ІА та ЛПНЩ, які були отримані через 30 днів лікування АМБП I ряду на статистично значимому рівні ( $p < 0,05$ ), вказують на позитивний вплив препаратів даної групи на ліпідний обмін хворих.
3. Через 30 днів терапії АМБП II ряду була виявлена позитивна динаміка показників вуглеводного обміну у вигляді зниження постпрандіального рівня глюкози, зменшення показника інсуліну натщесерце та зниження індексу НОМА-IR майже у два рази ( $p < 0,05$ ). Про поглиблення порушень ліпідного обміну під час лікування препаратами II ряду свідчить збільшення ЛПНЩ, ІА та зменшення ЛПВЩ у хворих ( $p < 0,05$ ). Виявлені показники

вуглеводного та ліпідного обмінів (глікемія натщесерце, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин та ЛПНЩ), підвищення рівня яких на початку або під час лікування, було прогностичним маркером неефективного лікування хворих ( $p < 0,05$ ).

4. Ступінь зниження початкового рівня вітаміну В1 у хворих на чутливий до АМБП ТБ легень мав зворотний зв'язок із масивністю мікобактеріовиділення ( $r = - 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) та терміном конверсії мокротиння ( $r = - 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), а знижений рівень вітаміну В12 під час госпіталізації на статистично значимому рівні ( $p < 0,05$ ) був пов'язаний з неефективним лікування хворих у майбутньому. До дефіциту вітаміну В12 у хворих на МР ТБ під час госпіталізації призводив тяжкий перебіг захворювання: білатеральне ураження легень та тривале (понад 2 місяці) мікобактеріовиділення ( $p < 0,05$ ). На тлі лікування препаратами II ряду, в схему яких входив лінезолід, було виявлене статистично значуще ( $p < 0,05$ ) поглиблення дефіциту вітаміну В12 та погіршення показників електронейроміографії ( $p < 0,05$ ).
5. Застосування ксилітолу на статистичному рівні ( $p < 0,05$ ) знижує показник інсулінорезистентності НОМА-IR та позитивно впливає на ефективність лікування, що проявляється скороченням часу конверсії мокротиння у хворих.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку АМБТ, хворим на туберкульоз легень з тяжким перебігом, що проявляється вираженим інтоксикаційним синдромом, білатеральним ураженням легень, масивним мікобактеріовиділенням та значним порушенням вентиляційної функції, рекомендується проведення перорального глюкозотолерантного тесту, визначення індексу НОМА, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, індексу атерогенності, з метою вчасного призначення патогенетичної терапії.
2. Хворим, у яких під час лікування АМБП І-ряду підвищується рівень печінкових трансаміназ, рекомендується проведення перорального глюкозотолерантного тесту та визначення індексу НОМА з метою вчасного діагностування у них інсулінорезистентності.
3. Хворим на МР-ТБ, які у складі своєї терапії отримують лінезолід, рекомендується проведення ЕНМГ нижніх кінцівок, а також, визначення рівня вітаміну В12 до початку лікування та через 30 днів терапії, з наступним проведенням корекції його дефіциту, за необхідності, для запобігання розвитку полінейропатії на тлі лікування.
4. Хворим, які мають індекс інсулінорезистентності понад 2,7, рекомендується курс внутрішньовенних інфузій розчину ксилітолу, для покращення перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування.
5. Хворим на МР ТБ, у яких лікування препаратами ІІ ряду супроводжувалося гіперхолестеринемією та дисліпопротеїнемією, рекомендується повторний моніторинг показників ліпідограми після завершення основного курсу хіміотерапії та призначення патогенетичного лікування, у разі потреби, для зниження кардіоваскулярного ризику.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2018; 10(1):e1–e6. Published 2018 Apr 11. doi:10.4102/phcfm.v10i1.1651
2. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2018 Oct;23(10):1058-1070. doi: 10.1111/tmi.13133. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30062731.
3. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Nov 21;12(11):e0187967. doi: 10.1371/journal.pone.0187967. PMID: 29161276; PMCID: PMC5697825.
4. Solá E, Rivera C, Mangual M, Martinez J, Rivera K, Fernandez R. Diabetes mellitus: an important risk factor for reactivation of tuberculosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 2016:16-0035. doi:10.1530/EDM-16-0035
5. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017 – 415с.
6. 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; 17:570. doi: 10.1186/s12879-017-2657-5
7. Oh J, Choi R, Park HD, Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Kwon OJ, Koh WJ, Lee SY. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect.* 2017 Mar;74(3):272-280. doi: 10.1016/j.jinf.2016.10.009. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27838523.
8. Tyagi G, Singh P, Varma-Basil M, Bose M. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:328-32

9. E Huskisson, S Maggini, M Ruf. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *The Journal of International Medical Research*. 2007; 35: 277 – 289
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов. *Туберкулёз и болезни лёгких*, Том 94, № 6, 2016, сс. 53-63 (Kaminskaya, G.O., Abdullaev, R.Yu. (2016). Tuberculosis and lipid exchange. *Tuberculosis and Lung Diseases*, Vol. 94, No. 6, pp. 53-63. )
11. Фещенко Ю. І., Тодоріко Л. Д., Кужко М. М., Гуменюк М. І. Патоморфоз туберкульозу — реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. *Український пульмонологічний журнал*. 2018; № 2: 6-10
12. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні / *Укр. пульмонол. журнал*. 2016. № 3. С. 5–10
13. *Туберкульоз в Україні (Аналітично – статистичний довідник)*. / К., 2018. 105 с.
14. Заболотько ВМ. Показники захворюваності на туберкульоз та діяльність протитуберкульозних закладів України за 2016 рік. Київ: МОЗ України; 2017. 5 с.
15. Фещенко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ, Трофімова ПС, Миронченко СВ. Визначення профілю резистентності до протитуберкульозних препаратів в штаммах *M. Tuberculosis*, виділених в межах проекту щодо розповсюдження хіміорезистентних мікобактерій туберкульозу в Україні. *Український пульмонологічний журнал*. 2019;(1):33-40.
16. Барбова АІ, Черенько СО, Старичек ГВ, Аврамчук ОВ, Погребна МВ, Алієва НМ. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016;(1):23-6.
17. Yew WW, Chang KC, Chan DP. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8):e02637-17. doi: 10.1128/AAC.02637-17. Erratum in: *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2018 Sep 24;62(10): PMID: 29784840; PMCID: PMC6105810.
18. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (WHO, Geneva, 2019).
  19. Houben, R. M. & Dodd, P. J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 13, e1002152 (2016).
  20. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology.* 2018 Oct;23(10):893-900. doi: 10.1111/resp.13346. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29901251.
  21. Dodd CE, Schlesinger LS. New concepts in understanding latent tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Jun;30(3):316-321. doi: 10.1097/QCO.0000000000000367. PMID: 28177961.
  22. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, Arbex MA, Augusto VM, Rabahi MF, Mello FCQ. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol.* 2018 Apr;44(2):145-152. doi: 10.1590/s1806-37562017000000443. PMID: 29791552; PMCID: PMC6044656.
  23. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Feb;16(2):80-90. doi: 10.1038/nrmicro.2017.128. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29109555.
  24. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175925. Published 2017 Apr 21. doi:10.1371/journal.pone.0175925
  25. Cui Z, Lin M, Nie S, Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. *PLoS One.* 2017 Mar 30;12(3):e0173976. doi: 10.1371/journal.pone.0173976. eCollection 2017. PubMed PMID: 28358846; PubMed Central PMCID: PMC5373582.
  26. Winter JR, Adamu AL, Gupta RK, Stagg HR, Delpech V, Abubakar I. Tuberculosis infection and disease in people living with HIV in countries with

- low tuberculosis incidence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jul 1;22(7):713-722. doi: 10.5588/ijtld.17.0672. Review. PubMed PMID: 29914596.
27. DIABETES ATLAS Eighth edition / International Diabetes Federation, 2017. [cited 2018 Oct 10]. 150 p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
28. Global report on diabetes / WHO. Geneva: WHO, 2016. – 88p.
29. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12:e0175925 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>. eCollection 2017. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Wang Q, Ma A, Han X, et al. Hyperglycemia is associated with increased risk of patient delay in pulmonary tuberculosis in rural areas. *J Diabetes*. 2016 Aug 10. DOI:10.1111/17530407.12459
31. Cadena J, Rathinavelu S, Lopez-Alvarenga JC, Restrepo BI. The re-emerging association between tuberculosis and diabetes: Lessons from past centuries. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 May;116S:S89-S97. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.015. Epub 2019 May 3. PMID: 31085129; PMCID: PMC6626679.
32. Cheng J, Zhang H, Zhao YL, Wang LX, Chen MT. Mutual Impact of Diabetes Mellitus and Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci*. 2017 May;30(5):384-389. doi: 10.3967/bes2017.051. PMID: 28549496.
33. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc Res Treat*. 2017; 2017:1702578. doi: 10.1155/2017/1702578. Epub 2017 Nov 12. Review. PubMed
34. Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG. The innate immune response in human tuberculosis. *Cellular microbiology*. 2015; 17(9): 1277–85. doi:10.1111/cmi.12480.
35. Stutz MD, Clark MP, Doerflinger M, Pellegrini M. Mycobacterium tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *Journal of leukocyte biology*. 2018;103(2):259–68. doi:10.1002/jlb.4mr0717-277r.

36. McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity-Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity* (Silver Spring). 2016 Nov;24(11):2301-2310. doi: 10.1002/oby.21654. PMID: 27804267.
37. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, Von Eckardstein A, Gagneux S, Daubenberger C, Reither K, Probst-Hensch N. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J Infect Dis*. 2016 Apr 1;213(7):1163-72.
38. Menon S, Francis J, Zdraveska N, Dusabimana A, Bhattacharyya S. The epidemiology of intransient TB-induced hyperglycaemia in previously undiagnosed diabetes mellitus 2 individuals: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Sep 11;8(1):234. doi: 10.1186/s13643-019-1143-0. PubMed PMID: 31511077; PubMed Central PMCID: PMC6739947.
39. Ковалева С. И. Распространенность сахарного диабета среди больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1982. — № 8. — С. 32–34.
40. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):71-78. doi:10.5588/ijtld.15.0457
41. Sharma B, Khanal VK, Jha N, Pyakurel P, Gurung GN. Study of the magnitude of diabetes and its associated risk factors among the tuberculosis patients of Morang, Eastern Nepal. *BMC Public Health*. 2019 Nov 21;19(1):1545. doi: 10.1186/s12889-019-7891-x. PMID: 31752802; PMCID: PMC6873766.
42. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes — 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-135. doi: 10.2337/dc17-S001.
43. Камінський О.В. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017. Том 13, № 3, С. 184-190

44. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5:5. Published 2019 May 9. doi:10.1186/s40842-019-0080-0
45. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016; 33:1615–24.
46. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017 Sep;8(5):646-655. doi: 10.1111/jdi.12650. Epub 2017 May 3. PMID: 28267267; PMCID: PMC5583955.
47. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Mar;47(1):33-50. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001. PMID: 29407055; PMCID: PMC5806140.
48. ICD-10-CM codes [<https://www.icd10data.com>].
49. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 29;55(9):546. doi: 10.3390/medicina55090546. PMID: 31470636; PMCID: PMC6780236
50. Carris NW, Magness RR, Labovitz AJ. Prevention of Diabetes Mellitus in Patients With Prediabetes. *Am J Cardiol.* 2019 Feb 1;123(3):507-512. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.032. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30528418; PMCID: PMC6350898.
51. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019 Dec;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084643.
52. Wang Q, Ma A, Han X, et al. Hyperglycemia is associated with increased risk of patient delay in pulmonary tuberculosis in rural areas. *J Diabetes.* 2016 Aug 10. DOI:10.1111/17530407.12459
53. Almeida-Junior JL, Gil-Santana L, Oliveira CA, Castro S, Cafezeiro AS, Daltro C, Netto EM, Kornfeld H, Andrade BB. Glucose Metabolism Disorder Is

- Associated with Pulmonary Tuberculosis in Individuals with Respiratory Symptoms from Brazil. *PLoS One*. 2016 Apr 14;11(4):e0153590. doi: 10.1371/journal.pone.0153590. PMID: 27078026; PMCID: PMC4831681.
54. Kodiatte A, John M, Jacob JJ. Diabetes mellitus and prediabetes among patients with tuberculosis in a single north Indian tertiary care centre. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020 Sep;50(3):242-246. doi: 10.4997/JRCPE.2020.306. PMID: 32936096.
55. Hasan Z, Irfan M, Masood Q, Ahmed O, Moosajee US, Rao S, Salahuddin N. Raised levels of IFN-gamma and IL-13 are associated with pre-diabetes amongst newly diagnosed patients with Tuberculosis. *J Pak Med Assoc*. 2019 Apr;69(4):468-473. PMID: 31000846.
56. Owiti P, Keter A, Harries AD, et al. Diabetes and pre-diabetes in tuberculosis patients in western Kenya using point-of-care glycated haemoglobin. *Public Health Action*. 2017; 7(2):147–154. doi:10.5588/pha.16.0114
57. Hoa NB, Phuc PD, Hien NT, et al. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Hanoi, Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):603. Published 2018 Nov 29. doi:10.1186/s12879-018-3519-5
58. Shivakumar SVBY, Chandrasekaran P, Kumar AMV, et al. Diabetes and pre-diabetes among household contacts of tuberculosis patients in India: is it time to screen them all? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jun 1;22(6):686-694. doi: 10.5588/ijtld.17.0598. PubMed PMID: 29862955.
59. Ratnawati, Dewi Wijaya, Ahmad Muslim Nazaruddin, Fariz Nurwidya, Erlina Burhan. The relationship between hemoglobin A1C levels and sputum conversion time in Indonesian patients with new cases of pulmonary tuberculosis. *The Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2018.; vol.9 (2), 217 - 221. 10.4103/jnsbm.JNSBM\_24\_18.
60. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11; 48:e218. doi: 10.1038/emm.2015.122. Review. PubMed PMID: 26964834; PubMed Central PMCID: PMC4892876.

61. Melkonian EA, Asuka E, Schury MP. Physiology, Gluconeogenesis. 2020 May 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31082163.
62. Alsaqli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Nov;133:1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.033. Epub 2017 Aug 7. Review. PubMed PMID: 28866383.
63. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435. Epub 2017 Sep 3. PMID: 28868790; PMCID: PMC5927596.
64. Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep.* 2016 Nov 29;36(6):e00416. doi: 10.1042/BSR20160385. PMID: 27707936; PMCID: PMC5293555.
65. Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Nov 28:gfaa302. doi: 10.1093/ndt/gfaa302. Epub ahead of print. PMID: 33247734.
66. Tanaka K, Tsutsumi YM. [Glucose Metabolism: Stress Hyperglycemia and Glucose Control]. *Masui.* 2016 May;65(5):495-502. Japanese. PMID: 27319094.
67. Melkonian EA, Schury MP. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. 2020 Oct 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31536301.
68. Cyphert TJ, Morris RT, House LM, Barnes TM, Otero YF, Barham WJ, Hunt RP, Zaynagetdinov R, Yull FE, Blackwell TS, McGuinness OP. NF- $\kappa$ B-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309: R1144 –R1152, 2015. First published September 16, 2015; doi:10.1152/ajpregu.00442.2014

69. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
70. Курсов С.В., Никонов В.В. Стрессовая гипергликемия: обсуждение пути ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов глікемії // Медицина неотложных состояний. 2019., № 4 (99), С. 48-55
71. Yang G, Li C, Gong Y, Fang F, Tian H, Li J, Cheng X. Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Hyperinsulinemia with Normal Blood Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research). *J Diabetes Res.* 2016; 2016:9270768. doi: 10.1155/2016/9270768. Epub 2015 Dec 7. PubMed PMID: 26770991; PubMed Central PMCID: PMC4685128.
72. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447-1467. doi:10.1210/er.2018-00141
73. С.В. Білецький. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії // Буковинський медичний вісник. 2015. Том 19, № 2 (74), сс. 216-219
74. Fessler MB. Regulation of Adaptive Immunity in Health and Disease by Cholesterol Metabolism. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(8):48. doi:10.1007/s11882-015-0548-7
75. Vrieling F, Wilson L, Rensen PCN, Walzl G, Ottenhoff THM, Joosten SA. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) supports *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages by inducing lysosomal dysfunction. *PLoS Pathog.* 2019;15(4):e1007724. Published 2019 Apr 18. doi:10.1371/journal.ppat.1007724
76. Abuhammad A. Cholesterol metabolism: a potential therapeutic target in *Mycobacteria*. *Br J Pharmacol.* 2017;174(14):2194-2208. doi:10.1111/bph.13694
77. Wilburn KM, Fieweger RA, VanderVen BC. Cholesterol and fatty acids grease the wheels of *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *Pathog Dis.* 2018;76(2):fty021. doi:10.1093/femspd/fty021

78. Vermeulen I, Baird M, Al-Dulayymi J, Smet M, Verschoor J, Grooten J. Mycolates of *Mycobacterium tuberculosis* modulate the flow of cholesterol for bacillary proliferation in murine macrophages. *J Lipid Res.* 2017;58(4):709-718. doi:10.1194/jlr.M073171
79. Bonds AC, Sampson NS. More than cholesterol catabolism: regulatory vulnerabilities in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Chem Biol.* 2018;44:39-46. doi:10.1016/j.cbpa.2018.05.012
80. Nazarova EV, Montague CR, La T, et al. Rv3723/LucA coordinates fatty acid and cholesterol uptake in *Mycobacterium tuberculosis*. *Elife.* 2017;6:e26969. Published 2017 Jun 27. doi:10.7554/eLife.26969
81. Palanisamy GS, Kirk NM, Ackart DF, Obregón-Henao A, Shanley CA, Orme IM, Basaraba RJ. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs. *PLoS One.* 2012;7(3):e34148. doi: 10.1371/journal.pone.0034148. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22493658; PMCID: PMC3320102.
82. Ryan A, Polycarpou E, Lack NA, Evangelopoulos D, Sieg C, Halman A, Bhakta S, Eleftheriadou O, McHugh TD, Keany S, Lowe ED, Ballet R, Abuhammad A, Jacobs WR Jr, Ciulli A, Sim E. Investigation of the mycobacterial enzyme HsaD as a potential novel target for anti-tubercular agents using a fragment-based drug design approach. *Br J Pharmacol.* 2017 Jul;174(14):2209-2224. doi: 10.1111/bph.13810. Epub 2017 May 9. PMID: 28380256; PMCID: PMC5481647.
83. Sim E, Ryan A. Drug metabolism and antibiotic resistance in micro-organisms. *Br J Pharmacol.* 2017 Jul;174(14):2159-2160. doi: 10.1111/bph.13839. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28463394; PMCID: PMC5481641.
84. Jackson WD, Weinrich TW, Woollard KJ. Very-low and low-density lipoproteins induce neutral lipid accumulation and impair migration in monocyte subsets. *Sci Rep.* 2016;6:20038. Published 2016 Jan 29. doi:10.1038/srep20038
85. Szulc-Kielbik I, Kielbik M, Przygodzka P, Brzostek A, Dziadek J, Klink M. *Mycobacterium tuberculosis* Requires Cholesterol Oxidase to Disrupt TLR2

- Signalling in Human Macrophages. *Mediators Inflamm.* 2019 Dec 1;2019:2373791. doi: 10.1155/2019/2373791. PMID: 31871425; PMCID: PMC6913169.
86. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017 Nov 3;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211. PMID: 29099763; PMCID: PMC5707683.
87. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018 Nov 1;10(11):1614. doi: 10.3390/nu10111614. PMID: 30388871; PMCID: PMC6266234.
88. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(35):e12179. doi: 10.1097/MD.00000000000012179. PMID: 30170465; PMCID: PMC6392646.
89. Wang Q, Ma A, Gao T, Liu Y, Ren L, Han L, Wei B, Liu Q, Dong C, Mu Y, Li D, Kok FJ, Schouten EG. Poor Vitamin D Status in Active Pulmonary Tuberculosis Patients and Its Correlation with Leptin and TNF- $\alpha$ . *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(5):390-398. doi: 10.3177/jnsv.65.390. PMID: 31666475.
90. Wang Q, Liu Y, Ma Y, Han L, Dou M, Zou Y, Sun L, Tian H, Li T, Jiang G, Du B, Kou T, Song J, Kok FJ, Schouten EG. Severe hypovitaminosis D in active tuberculosis patients and its predictors. *Clin Nutr.* 2018 Jun;37(3):1034-1040. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.018. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28514999.
91. Rahman S, Baumgartner M. B Vitamins: Small molecules, big effects. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Jul;42(4):579-580. doi: 10.1002/jimd.12127. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31215043.
92. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients.* 2016 Jan 27;8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068. PMID: 26828517; PMCID: PMC4772032.

93. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы в в клинической практике // МС. 2014. №18. URL <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminy-gruppy-v-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 14.08.2020).
94. Dervaux A, Laqueille X. Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance [Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence]. *Presse Med.* 2017 Mar;46(2 Pt 1):165-171. French. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.025. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818067.
95. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 Thiamine Deficiency. 2020 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 30725889.
96. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Jul;39(5):503-20. doi: 10.1177/0148607114565245.
97. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. 2020 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29261855.
98. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Sep 15;96(6):384-389. PMID: 28925645.
99. Rowley CA, Kendall MM. To B12 or not to B12: Five questions on the role of cobalamin in host-microbial interactions. *PLoS Pathog.* 2019 Jan 3;15(1):e1007479. doi: 10.1371/journal.ppat.1007479. PMID: 30605490; PMCID: PMC6317780.
100. Zhou H, Huang HL, Wang N, Pang XH. Correlation between secondary thrombosis in epileptic patients and serum levels of folate and vitamin B12. *Biomed Rep.* 2016 Oct;5(4):417-420. doi: 10.3892/br.2016.741. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27703674; PMCID: PMC5038890.
101. Warpe BM, Poflee SV, Pande NP, Shrikhande AV. Tuberculous neuritis: a rare sequel of a common disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014 Jan-Mar;57(1):69-71. doi: 10.4103/0377-4929.130902.
102. Mafukidze AT, Calnan M, Furin J. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2015 Dec 3;2:5-11. doi:10.1016

103. Rafiei N, Khanlou N, Khosa S, Moheb N, Mishra SK. A Case of Tuberculosis-related Leukocytoclastic Vasculitis Presenting With Peripheral Neuropathy. *Cureus*. 2018 Dec 7;10(12):e3703. doi: 10.7759/cureus.3703. PMID: 30788192; PMCID: PMC6372249.
104. Roda RH, Hoke A. Mitochondrial dysfunction in HIV-induced peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;145:67-82. doi: 10.1016/bs.irn.2019.04.001. Epub 2019 May 14. PMID: 31208527.
105. Jolivalt CG, Frizzi KE, Guernsey L, Marquez A, Ochoa J, Rodriguez M, Calcutt NA. Peripheral Neuropathy in Mouse Models of Diabetes. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2016 Sep 1;6(3):223-255. doi: 10.1002/cpmo.11. PMID: 27584552; PMCID: PMC5023323.
106. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646-655. doi: 10.1111/jdi.12650. Epub 2017 May 3. PMID: 28267267; PMCID: PMC5583955.
107. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian J Tuberc*. 2019 Oct;66(4):520-532. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.11.005. PMID: 31813444.
108. Ahmad N, Javaid A, Syed Sulaiman SA, Afridi AK, Zainab, Khan AH. Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. *Am J Ther*. 2018 Sep/Oct;25(5):e533-e540. doi: 10.1097/MJT.0000000000000421. PMID: 26938643.
109. Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India*. 2018 Nov-Dec;66(6):1732-1740. doi:10.4103/0028-3886.246258.
110. Nair VS, LeBrun M, Kass I. Peripheral neuropathy associated with ethambutol. *Chest*. 1980 Jan;77(1):98-100.
111. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, Lee AG. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):545-551. doi: 10.1097/ICU.0000000000000416. PMID: 28759559.

112. Song W, Si S. The rare ethambutol-induced optic neuropathy: A case-report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(2):e5889. doi: 10.1097/MD.0000000000005889. PMID: 28079833; PMCID: PMC5266195.
113. Yang HK, Park MJ, Lee JH, Lee CT, Park JS, Hwang JM. Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Feb;20(2):261-4. doi: 10.5588/ijtld.15.0275. PMID: 26792482.
114. Lu PG, Kung NH, Van Stavern GP. Ethambutol optic neuropathy associated with enhancement at the optic chiasm. *Can J Ophthalmol*. 2017 Oct;52(5):e178-e181. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.03.001. Epub 2017 May 19. PMID: 28985827.
115. Choudhary CR, Kumari J, Advani M. Isoniazid induced early-onset of motor dominant neuropathy and treatment with high dose of pyridoxine. *Indian J Tuberc*. 2018 Apr;65(2):175-176. doi: 10.1016/j.ijtb.2017.04.004. Epub 2017 May 3. PMID: 29579435.
116. Ruan LY, Fan JT, Hong W, Zhao H, Li MH, Jiang L, Fu YH, Xing YX, Chen C, Wang JS. Isoniazid-induced hepatotoxicity and neurotoxicity in rats investigated by 1H NMR based metabolomics approach. *Toxicol Lett*. 2018 Oct 1;295:256-269. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.032. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29936297.
117. Badrinath M, John S. Isoniazid Toxicity. 2020 Jul 2. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30285383.
118. Abbozzo G. Sull'azione sul sistema nervoso centrale della idrazide dell'acido isonicotinico osservazioni preliminari [Effect of isonicotinic acid hydrazide on the central nervous system]. *Arch Ital Sci Farmacol*. 1952 Jul;2(3):213-7. Undetermined Language. PMID: 13008616.
119. Lanvers-Kaminsky C, Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics*. 2017 Dec;18(18):1683-1695. doi: 10.2217/pgs-2017-0125. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29173064.

120. Poka-Mayap V, Balkissou Adamou D, Pefura-Yone EW, Kuaban C. Ototoxicité liée à la kanamycine au cours du traitement de la tuberculose multirésistante [Kanamycin-induced ototoxicity during treatment of multidrug-resistant tuberculosis]. *Rev Mal Respir.* 2020 May;37(5):369-375. French. doi: 10.1016/j.rmr.2019.12.005. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278508.
121. Sogebi OA, Adefuye BO, Adebola SO, Oladeji SM, Adedeji TO. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drug-resistant Tuberculosis patients on intensive therapy. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Aug;44(4):404-410. doi: 10.1016/j.anl.2016.10.005. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27832910.
122. Lee S, Kang BH, Ryu WY, Um SJ, Roh MS, Son C. Is Severe and Long-lasting Linezolid-induced Optic Neuropathy Reversible? *Intern Med.* 2018 Dec 15;57(24):3611-3613. doi: 10.2169/internalmedicine.1344-18. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30101940; PMCID: PMC6355426.
123. González Saldaña N, Galvis Trujillo DM, Borbolla Pertierra AM, Mondragón Pineda AI, Juárez Olguín H. Linezolid-associated optic neuropathy in a pediatric patient with *Mycobacterium nonchromogenicum*: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(50):e9200. doi: 10.1097/MD.0000000000009200. PMID: 29390337; PMCID: PMC5815749.
124. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Farm Hosp.* 2019 Mar 1;43(2):61-65. English. doi: 10.7399/fh.11133. PMID: 30848179.
125. Bobylev I, Maru H, Joshi AR, Lehmann HC. Toxicity to sensory neurons and Schwann cells in experimental linezolid-induced peripheral neuropathy. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Mar;71(3):685-91. doi: 10.1093/jac/dkv386. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26612872.
126. Legout L, Valette M, Dezeque H, Sophie N, Lemaire X, Loïiez C et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2224–30

127. Jaspard M, Butel N, El Helali N, Marigot-Outtandy D, Guillot H, Peytavin G, Veziris N, Bodaghi B, Flandre P, Petitjean G, Caumes E, Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis*. 2020 Aug;26(8):1792-1800. doi: 10.3201/eid2608.191499. PMID: 32687026; PMCID: PMC7392460.
128. Adnitt PI. Hypoglycemic action of monoamineoxidase inhibitors (MAOI'S) *Diabetes*. 1968; 17(10):628–633. doi: 10.2337/diab.17.10.628. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Johannesmeyer HJ, Bhakta S, Morales F. Linezolid-Associated Hypoglycemia. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):18. Published 2017 Nov 9. doi:10.1007/s40800-017-0061-0
130. Singhanian SVK, Shenoy S, Kapoor D. Linezolid-induced rare triad of hypoglycaemia, bone marrow suppression and hyponatraemia in elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Apr;45(2):376-378. doi: 10.1111/jcpt.13069. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31657870.
131. Viswanathan P., Iarikov D., Wassel R., et al. Hypoglycemia in patients treated with linezolid. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc America*. 2014;59(8):e93–5.
132. Takasu N, Yamada T, Miura H, Sakamoto S, Korenaga M, Nakajima K, Kanayama M. Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jan;125(1):23-7. doi: 10.1164/arrd.1982.125.1.23. PMID: 7039435.
133. Te Brake LHM, Yunivita V, Livia R, Soetedjo N, van Ewijk-Beneken Kolmer E, Koenderink JB, Burger DM, Santoso P, van Crevel R, Alisjahbana B, Aarnoutse RE, Ruslami R; TANDEM Consortium. Rifampicin Alters Metformin Plasma Exposure but Not Blood Glucose Levels in Diabetic Tuberculosis Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Mar;105(3):730-737. doi: 10.1002/cpt.1232. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30222857; PMCID: PMC6587702.
134. Huang JH, Zhang C, Zhang DG, Li L, Chen X, Xu DX. Rifampicin-Induced Hepatic Lipid Accumulation: Association with Up-Regulation of

- Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  in Mouse Liver. *PLoS One*. 2016 Nov 2;11(11):e0165787. doi: 10.1371/journal.pone.0165787. PMID: 27806127; PMCID: PMC5091861.
135. Tasduq SA, Kaiser P, Sharma SC, Johri RK. Potentiation of isoniazid-induced liver toxicity by rifampicin in a combinational therapy of antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) in Wistar rats: A toxicity profile study. *Hepatol Res*. 2007 Oct;37(10):845-53. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00129.x. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573957.
136. Lee EH, Baek SY, Park JY, Kim YW. Rifampicin activates AMPK and alleviates oxidative stress in the liver as mediated with Nrf2 signaling. *Chem Biol Interact*. 2020 Jan 5;315:108889. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108889. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31678598.
137. Rana R, Shearer AM, Fletcher EK, Nguyen N, Guha S, Cox DH, Abdelmalek M, Wang Y, Baleja JD, Covic L, Kuliopulos A. PAR2 controls cholesterol homeostasis and lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*. 2019 Nov;29:99-113. doi: 10.1016/j.molmet.2019.08.019. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31668396; PMCID: PMC6742970.
138. Dulin WE, Gerritsen GC. Effects of pyrazinamide on carbohydrate and fat metabolism. *Metabolism*. 1969;18(3):214-225. doi:10.1016/0026-0495(69)90041-9
139. Schloss M, Becak D, Tosto ST, Velayati A. A Case of Levofloxacin-Induced Hepatotoxicity. *Am J Case Rep*. 2018 Mar 10;19:272-276. doi: 10.12659/ajcr.907440. PMID: 29523775; PMCID: PMC5859667.
140. Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blel Y, Brahmi N, Kheder R, Beji S, Fatma LB, Smaoui W, Krid M, Hmida FB, Rais L, Zouaghi MK. Nephrotoxicity of Ciprofloxacin: Five Cases and a Review of the Literature. *Drug Saf Case Rep*. 2018 Apr 18;5(1):17. doi: 10.1007/s40800-018-0073-4. PMID: 29671145; PMCID: PMC5906393.
141. Ferrándiz MJ, Martín-Galiano AJ, Arnanz C, Zimmerman T, de la Campa AG. Reactive Oxygen Species Contribute to the Bactericidal Effects of the

- Fluoroquinolone Moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60(1):409–417. Published 2015 Nov 2. doi:10.1128/AAC.02299-15
142. Ore A, Olayinka ET. Influence of Moxifloxacin on Hepatic Redox Status and Plasma Biomarkers of Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rat. *Biochem Res Int.* 2015;2015:192724. doi:10.1155/2015/192724
143. González M C, Rosales C R, Pavez D, Fuenzalida LM, Soto A, Pérez R, Pérez J, Araos R, Pinto ME. Seguridad de las fluoroquinolonas: riesgos habitualmente olvidados para el clínico [Safety of fluoroquinolones: risks usually forgotten for the clinician]. *Rev Chilena Infectol.* 2017 Dec;34(6):577-582. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182017000600577. PMID: 29488552.
144. Berhe A, Russom M, Bahran F, Hagos G. Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non-diabetic patients. *J Med Case Rep.* 2019 May 12;13(1):142. doi: 10.1186/s13256-019-2083-y. PMID: 31078137; PMCID: PMC6511658.
145. Iguchi T, Goto K, Watanabe K, Hashimoto K, Suzuki T, Kishino H, Fujimoto K, Mori K. Fluoroquinolones suppress gluconeogenesis by inhibiting fructose 1,6-bisphosphatase in primary monkey hepatocytes. *Toxicol In Vitro.* 2020 Jun;65:104786. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104786. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32004540.
146. Granados J, Ceballos M, Amariles P. Disglucemia asociada a fluoroquinolonas: una revisión estructurada [Hypo or hyperglycemia associated with fluoroquinolone use]. *Rev Med Chil.* 2018 May;146(5):618-626. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018000500618. PMID: 30148925
147. Watson MR, Ward CT, Prabhakar A, Fiza B, Moll V. Successful Use of Octreotide Therapy for Refractory Levofloxacin-Induced Hypoglycemia: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Crit Care.* 2019 May 9;2019:3560608. doi: 10.1155/2019/3560608. PMID: 31210993; PMCID: PMC6532307.
148. Yabe K, Yamamoto Y, Suzuki T, Takada S, Mori K. Functional and Morphological Characteristics of Pancreatic Islet Lesions Induced by Quinolone

- Antimicrobial Agent Gatifloxacin in Rats. *Toxicol Pathol.* 2019 Jan;47(1):35-43. doi: 10.1177/0192623318809062. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30407147.
149. Iguchi T, Goto K, Watanabe K, Hashimoto K, Suzuki T, Kishino H, Fujimoto K, Mori K. Fluoroquinolones suppress gluconeogenesis by inhibiting fructose 1,6-bisphosphatase in primary monkey hepatocytes. *Toxicol In Vitro.* 2020 Jun;65:104786. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104786. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32004540.
150. Maeda N, Tamagawa T, Niki I, Miura H, Ozawa K, Watanabe G, et al. Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *Br J Pharmacol* 1996;117:372–6.
151. Saraya A, Yokokura M, Gono T, Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Eur J Pharmacol* 2004;497:111–7.
152. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 року № 620. – К.,2014. – 181с.
153. Визначення критеріїв резистентності M. TUBERCULOSIS до препаратів другого і резервного ряду за допомогою рідкого живильного середовища MIDDLE BROOK 7 H9 В СИСТЕМІ BACTEC MGIT 960 Барбова А.І., Журило О.А., Алієва Н.М. та ін. *Укр. пульмонол. журнал.* 2017. №1. С. 47–52.
154. Барбова А.И., Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза / *Укр. пульмонол. журнал.* 2016. № 2. С. 29–32.
155. Кучеренко Н.Е. Биохимия: Практикум // К : Выща школа, 1988.- С. 106-108.
156. Методические рекомендации по аналитической химии // Кафедра аналитической химии и биотехнологии НТУ «ХПИ», 2006.- 54 с.

157. Sinha S, Du Q, Jovanović S, Sukhodub A, Jovanović A. Pyrazinamide may possess cardioprotective properties. *The Journal of Antibiotics* (2019) 72:714–717 doi.org/10.1038/s41429-019-0202-z
158. Aleshin VA, Mkrtchyan GV, Bunik VI. Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Aug;84(8):829-850. doi: 10.1134/S0006297919080017. PMID: 31522667.
159. Al Amin ASM, Gupta V. Vitamin B12 (Cobalamin). 2020 Oct 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 32644558
160. Kim HS, Lee E, Cho YJ, Lee YJ, Rhie SJ. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Feb;44(1):84-90. doi: 10.1111/jcpt.12762. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30243033.
161. Vishnu VY, Modi M, Goyal MK, Lal V. Linezolid Induced Reversible Peripheral Neuropathy. *Am J Ther*. 2016 Nov/Dec;23(6):e1839-e1841. doi: 10.1097/MJT.0000000000000359. PMID: 26741956.
162. Dempsey SP, Sickman A, Slagle WS. Case Report: Linezolid Optic Neuropathy and Proposed Evidenced-based Screening Recommendation. *Optom Vis Sci*. 2018 May;95(5):468-474. doi: 10.1097/OPX.0000000000001216. PMID: 29683987.
163. Hu S, He W, Du X, Huang Y, Fu Y, Yang Y, et al. Vitamin B1 helps to limit Mycobacterium tuberculosis growth via regulating innate immunity in a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -dependent manner. *Front Immunol*. 2018 Aug 16;9:1778. doi: 10.3389/fimmu.2018.01778. PMID: 30166982; PMCID: PMC6106772.
164. Rempel S, Gati C, Nijland M, Thangaratnarajah C, Karyolaimos A, de Gier JW, et al. A mycobacterial ABC transporter mediates the uptake of hydrophilic compounds. *Nature* 580, 409–412 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2072-8>

165. Krishnappa D, Sharma SK, Singh AD, Sinha S, Ammini AC, Soneja M. Impact of tuberculosis on glycaemic status: A neglected association. *Indian J Med Res.* 2019 Mar;149(3):384-388. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1927\_17. PMID: 31249204; PMCID: PMC6607812.
166. Lovewell RR, Sassetti CM, VanderVen BC. Chewing the fat: lipid metabolism and homeostasis during *M. tuberculosis* infection. *Curr Opin Microbiol.* 2016 Feb;29:30-6. doi: 10.1016/j.mib.2015.10.002. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26544033.
167. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018 Jul 2;217(7):2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29622564; PMCID: PMC6028526.
168. Muhd Shukeri WFW, Mat-Nor MB, Jamaludin UK, Suhaimi F, Abd Razak NN, Ralib AM. Levels and Diagnostic Value of Model-based Insulin Sensitivity in Sepsis: A Preliminary Study. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(6):402-407. doi:10.4103/ijccm.IJCCM\_92\_18
169. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214-228.
170. Zheng S, Xu H, Zhou H, Ren X, Han T, Chen Y, Qiu H, Wu P, Zheng J, Wang L, Liu W, Hu Y. Associations of lipid profiles with insulin resistance and  $\beta$  cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172222. doi: 10.1371/journal.pone.0172221
171. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep.* 2018;18(12):127. Published 2018 Oct 17. doi:10.1007/s11892-018-1101-6
172. Shen C, Cheng X, Li D, Meng Q. Investigation of rifampicin-induced hepatotoxicity in rat hepatocytes maintained in gel entrapment culture. *Cell Biol Toxicol.* 2009; 25: 265–274.

173. Shih TY, Ho SC, Hsiong CH, Huang TY, Hu OY. Selected pharmaceutical excipient prevent isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 2013; 14: 720–728.
174. Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, Palestino-Domínguez M, Bello-Monroy O, Nuño N, et al. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage. *Toxicol Sci.* 2013; 135: 26–36.
175. Chowdhury A, Santra A, Bhattacharjee K, Ghatak S, Saha DR, Dhali GK, et al. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2006; 45: 117–126.
176. Chen X, Zhang C, Wang H, Xu J, Duan ZH, Zhang Y, et al. Altered integrity and decreased expression of hepatocyte tight junctions in rifampicin-induced cholestasis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 240: 26–36.
177. Sanoh S, Tamura Y, Fujino C, Sugahara G, Yoshizane Y, Yanagi A, Kisoh K, Ishida Y, Tateno C, Ohta S, Kotake Y. Changes in Bile Acid Concentrations after Administration of Ketoconazole or Rifampicin to Chimeric Mice with Humanized Liver. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(8):1366-1375. doi: 10.1248/bpb.b19-00249. PMID: 31366871.
178. Li F, Zhou J, Li Y, Sun K, Chen J. Mitochondrial Damage and Drp1 Overexpression in Rifampicin- and Isoniazid-induced Liver Injury Cell Model. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28;7(1):40-45. doi: 10.14218/JCTH.2018.00052. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30944818; PMCID: PMC6441640.
179. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128: 116–123.
180. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(9):892-913. doi: 10.1111/apt.14952

181. Lee YR, Tien NI, Lin CL, Shen HY, Bau DT, Lim YP. Association of Antituberculosis Treatment and Lower Risk of Hyperlipidemia in Taiwanese Patients: A Population-Based Case-Control Study. *In Vivo*. 2018 Jan-Feb;32(1):47-54. doi: 10.21873/invivo.11203. PMID: 29275298; PMCID: PMC5892646.
182. Akpovi DC, Gbaguidi LH, Anago E, Affolabi D, Dougnon TV, Faihun F, et al. Tuberculosis treatment raises total cholesterol level and restores high density lipoprotein cholesterol (HDLC) in patients with pulmonary tuberculosis. *African Journal of Biotechnology*. Vol. 12(41), pp. 6019-6024, 9 October, 2013 DOI: 10.5897/AJB2013.13073
183. Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *American journal of medical sciences*. 2006; 331(6):334-5. doi: 10.1097/00000441-200606000-00009
184. Olayinka ET, Ore A, Ola OS. Influence of Different Doses of Levofloxacin on Antioxidant Defense Systems and Markers of Renal and Hepatic Dysfunctions in Rats. *Advances in Toxicology*. 2015; 15. doi: 10.1155/2015/38502
185. Hu S, He W, Du X, Huang Y, Fu Y, Yang Y, et al. Vitamin B1 helps to limit Mycobacterium tuberculosis growth via regulating innate immunity in a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -dependent manner. *Front Immunol*. 2018 Aug 16;9:1778. doi: 10.3389/fimmu.2018.01778. PMID: 30166982; PMCID: PMC6106772.
186. Stettner M, Steinberger D, Hartmann CJ, et al. Isoniazid-induced polyneuropathy in a tuberculosis patient - implication for individual risk stratification with genotyping?. *Brain Behav*. 2015;5(8):e00326. doi:10.1002/brb3.326
187. Mafukidze AT, Calnan M, Furin J. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2015;2:5-11.
188. Rahman MA, Islam MS. Xylitol improves pancreatic islets morphology to ameliorate type 2 diabetes in rats: a dose response study. *J Food Sci*. 2014 Jul;79(7):H1436-42. doi: 10.1111/1750-3841.12520.

189. Chukwuma Ci, Islam S. Xylitol improves anti-oxidative defense system in serum, liver, heart, kidney and pancreas of normal and type 2 diabetes model of rats. *Acta pol pharm.* 2017 may;74(3):817-826.

## ДОДАТОК

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Швець О. М., Шевченко О. С., Веретельник О. А. Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну хворих на легеневий туберкульоз в залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення. Експериментальна і клінічна медицина. 2018; 1(78): 95–100.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

2. Швець О. М. Вивчення ліпідного профілю у хворих на туберкульоз легенів на тлі інсулінорезистентності. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. 2018; 3: 74–80.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

3. Shevchenko O. S., Todoriko L. D., Ovcharenko I. A., Radzishevskaya Ye. B., Shvets O. M., Ovcharenko S. S., Semianiv I. O., Vivsyannuk V. V. Dynamics of aldosterone, connective tissue reorganization and glucose level as markers for tuberculosis treatment effectiveness. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(2): 274–280.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

4. Shvets O. M., Shevchenko O. S. The impact of X-ray severity and mycobacteria excretion on glucose metabolism disorders in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. Deutscher Wissenschaftsberichter. German Science Herald. 2019; 2: 25–27.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

5. Швець О. М., Шевченко О. С. Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2019; 2(37): 35–40.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

6. Швець О. М., Шевченко О. С., Радзішевська Є. Б. Вивчення показників вуглеводного обміну у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легенів. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2018; 4(35): 59–63.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

7. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Insulin resistance in drug-susceptible pulmonary tuberculosis patients during the first month of antitubercular treatment. Web of Scholar. 2019; 8(38): 13–17.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;

8. Швець О. М., Шевченко О. С. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на легеневий туберкульоз на тлі застосування патогенетичної терапії. INFUSION & CHEMOTHERAPY. 2019; 2: 21-26.

**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку.

*Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

9. Швець О. Н., Шевченко О. С. Результаты лечения химиорезистентного туберкулеза легких среди лиц с впервые установленным диагнозом.

- «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 23-24 листопада. 2017; 212-213; (усна доповідь).
10. Швець О. М., Говардовська О. О. Гендерні та вікові особливості клінічного перебігу та результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. «Проблема людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах»: матеріали науково-практичної конференції, Харків, 29 березня. 2018; 166-167; (усна доповідь).
11. Швець О. М., Шевченко О. С. Діагностична цінність розрахункових індексів інсулінорезистентності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 29 лютого - 1 березня. 2019; 138-139; (усна доповідь).
12. Shvets O. M. Mycobacteria excretion and bilateral tuberculosis injury of lungs as the markers of glucose metabolism disorders. «Future perspectives of science and education» материалы I международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Актобэ, Республика Казахстан, 16-17 мая, 2019; 25-26.
13. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Nosova Ya. V. Changes in lipid metabolic indices during the second-line antitubercular therapy. «International Trends In Science and Technology» Proceedings of the XIII International Scientific and Practical Conference. Warsaw, Poland, May 31, 2019; 33-35; (усна доповідь).
14. Швець О. Н., Шевченко О. С. Влияние противотуберкулезных препаратов на содержание тиамина и цинокобаламина в плазме крови больных туберкулезом. «Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии» материалы I Конференции Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Гродно, Республика Беларусь, 11-12 июля, 2019; 52-53.

15. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Hematological parameters of pulmonary tuberculosis patients with insulin resistance. Ukrainian-Romanian International Conference “The air has no borders. Healthy lungs are the key to the prosperity of a nation”. Chernivtsi-Suceava, Ukraine- Romania, September 18-21, 2019; 58; (постерна доповідь).
16. Shvets O. M., Shevchenko O. S., Stepanenko H. L. Study of insulin resistance in drug-susceptible pulmonary tuberculosis patients before and during antitubercular therapy. Ukrainian-Romanian International Conference “The air has no borders. Healthy lungs are the key to the prosperity of a nation”. Chernivtsi-Suceava, Ukraine- Romania, September 18-21, 2019; 58-59 (постерна доповідь).
17. Shvets O., Shevchenko O. Vitamins B1 and B12 status in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. «Biomedical perspectives» Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists. Sumy, October 16-18, 2019; 115 (постерна доповідь).

*Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

18. Шевченко О. С., Овчаренко І. А., Швець О. Н. Динамика показателей деструкции легочной ткани и гормонального фона как маркер прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза. Вестник Авиценны. 2019; 1(21): 110–115.  
**Особистий внесок здобувачки** - набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, узагальнення й підготовка до друку;
19. Деклараційний патент на корисну модель № 131150 U, МПК G01N33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування перебігу мультирезистентного туберкульозу легень. / Овчаренко І. А., Шевченко О. С., Швець О. М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет (UA); номер заявки u 2018 06539; заявлено 11.06.2018.