

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**СЕМ'ЯНІВ Ігор Олександрович**

УДК 616.24-002.5-06:616.379-008.64]-036.1-036.22-07-08-084


**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ,**  
**ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ, УДОСКОНАЛЕННЯ**  
**ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ**

22 «Охорона здоров'я»

222 Медицина

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ І.О. Сем'янів

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

Чернівці – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Сем'янів І.О.* Туберкульоз легень та цукровий діабет: епідеміологія, особливості поєданого перебігу, удосконалення лікування та профілактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми сучасної внутрішньої медицини, фтизіатрії та пульмонології – підвищенню ефективності діагностики, прогнозування перебігу, лікування та профілактики туберкульозу легень (ТБ) у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу (ЦД).

Поєднання туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу є одним із найбільш клінічно складних варіантів коморбідної патології, що характеризується взаємним потенціюванням патогенетичних механізмів обох захворювань, формуванням системних метаболічних, імунозапальних і мікроциркуляторних порушень, підвищенням ризику фармакорезистентності, більш тяжким клініко-рентгенологічним перебігом та гіршими результатами лікування.

Дослідження ґрунтується на комплексному аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних значного масиву спостережень, включно з понад 2000 медичних карт пацієнтів із туберкульозом легень упродовж тривалого періоду, що забезпечило репрезентативність вибірки та можливість оцінити динаміку епідеміологічних показників, еволюцію формування фармакорезистентності, гендерно-вікові й клінічні особливості перебігу туберкульозу на тлі метаболічних порушень. Проведено порівняльний аналіз перебігу туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та без нього, оцінено клініко-рентгенологічні прояви, лабораторні маркери метаболічного гомеостазу, системної запальної відповіді та гемостазу, а також морфологічні характеристики ураження легеневої тканини за результатами патоморфологічних і морфометричних підходів. Статистична

обробка даних виконувалася із застосуванням сучасних методів порівняння груп, кореляційного аналізу, кластеризації, логістичного моделювання та алгоритмів машинного навчання, що дозволило перейти від описового рівня до аналітичного, із формуванням причинно-асоціативних зв'язків і прогностичних моделей.

Клініко-епідеміологічний аналіз довів, що при коморбідності ТБ/ЦД частіше формуються тяжкі та поширені форми туберкульозу з підвищеною частотою деструкції (у 1,6 раза), більшою частотою бактеріовиділення (+20 %) і подовженими термінами його припинення на 3-4 тижні; також продемонстровано вищу частоту туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) (28 % проти 17 %), що вказує на роль метаболічних порушень як фактора ризику резистентності. Метаболічні зміни характеризувалися декомпенсацією вуглеводного обміну (HbA1c перевищував норму у 1,7-2,1 раза) та чинили інтегральний вплив на тяжкість перебігу, що підтверджується кореляцією рівнів глюкози ( $r=0,45$ ), HbA1c ( $r=0,22$ ) і С-пептиду ( $r=0,32$ ) із вираженістю клінічних синдромів. Додатково встановлено значущі асоціації цитокінового профілю, зокрема інтерлейкіну-10, із метаболічними та клінічними показниками, що підтверджує його потенціал як біомаркера активності запалення та інструменту стратифікації ризику при ТБ/ЦД.

Морфологічне та морфометричне дослідження підтвердили, що ураження легеневої тканини при поєднанні туберкульозу та цукрового діабету 2 типу має характерні риси, які відрізняють коморбідний варіант від ізольованого туберкульозу. У коморбідних пацієнтів виявлено поєднання специфічного гранульоматозного запалення з ознаками діабетичної мікроангіопатії, що проявлялося потовщенням базальних мембран судин, склерозом судинної стінки, зменшенням кількості функціонуючих капілярів, порушенням мікроциркуляції та формуванням локальної гіпоксії. Такі зміни створюють несприятливі умови для проникнення протитуберкульозних препаратів у зону ураження, уповільнюють репаративні процеси та сприяють формуванню більш виражених фіброзних змін. Узгодження морфологічних даних із клініко-лабораторними показниками

дозволило обґрунтувати концепцію “мікроциркуляторного бар’єра” як однієї з провідних причин низької ефективності лікування у пацієнтів із ТБ/ЦД.

Особливе прикладне значення дисертаційного дослідження полягає у пацієнт-орієнтованому підході до оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування коморбідної патології. У роботі детально проаналізовано ефективність різних режимів лікування МЛС-ТБ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням сучасних інструментів статистичного аналізу та елементів підходу із застосуванням технологій штучного інтелекту (ШІ) до інтерпретації складних моделей. У межах цього напрямку сформовано дві досліджувані групи по 15 пацієнтів: перша група отримувала 6-місячний режим ВРaL/ВРaLM (Bdq+Pa+Lzd/Bdq+Pa+Lzd+Mfx), друга – стандартизований короткостроковий режим лікування (сКРЛ). Групи були порівнянними за гендерно-віковими характеристиками: в обох групах переважали чоловіки (80 % у групі ВРaL/ВРaLM проти 86,7 % у групі сКРЛ) та особи зрілого віку (66,7 % проти 60 % відповідно), що дозволило коректно зіставляти результати.

Клінічна картина на початку лікування була подібною в обох групах: інтоксикаційний синдром відзначався у 66,7 % пацієнтів ВРaL/ВРaLM і 60 % сКРЛ, бронхолегеневий – у 80 % та 73,3 %, відсутність симптомів – у 13,3 % та 20 % відповідно. У динаміці спостерігалася тенденція до більш вираженої редукції симптомів у групі ВРaL/ВРaLM без статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Водночас рентгенологічні показники продемонстрували кращі результати у групі ВРaL/ВРaLM: позитивна динаміка – 86,7 % проти 60 %, закриття порожнин розпаду – 40 % проти 13,3 %. Лабораторно встановлено статистично значущі відмінності за загальним білком (60,81 проти 49,53;  $p = 0,0013$ ) та С-реактивним білком (19,57 проти 28,97;  $p = 0,017$ ) на користь ВРaL/ВРaLM, тоді як інші показники не досягли значущості.

Важливою кінцевою оцінкою стала ефективність лікування після закінчення основного курсу протитуберкульозної терапії. У групі ВРaL/ВРaLM частка ефективного лікування була вищою (86,7 %) порівняно з групою сКРЛ (66,7 %), тоді як переривання терапії частіше реєструвалося у групі сКРЛ (20 % проти 6,7

% у групі ВРaL/ВРaLM). Частота летальних наслідків була однаковою в обох групах (6,7 %). З урахуванням коморбідності ТБ/ЦД, де тривалість лікування, токсичність, поліпрагмазія та знижена прихильність мають критичне значення, отримані дані підкреслюють переваги короткотривалого повністю перорального підходу як клінічно доцільного для оптимізації лікування МЛС-ТБ у пацієнтів із діабетом 2 типу.

Удосконалення патогенетичного лікування чутливого туберкульозу легень у поєднанні з ЦД 2 типу базувалося на корекції мікроциркуляторних, гіпоксичних і запальних порушень, зокрема ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції, що обмежують ефективність терапії; у цьому контексті обґрунтовано застосування пентоксифіліну як ангіопротекторного та антигіпоксичного засобу. У дослідженні дві зіставні групи по 20 пацієнтів (35-45 років, 80-85 % чоловіків, нові випадки ТБ – 70 %) отримували стандартну терапію, а друга група додатково – пентоксифілін, що забезпечило більш виражений регрес симптомів (кашель 87,5 % проти 75,0 %; слабкість 88,2 % проти 75,0 %; нічна пітливість 100 % проти 88,2 %) та кращу рентгенологічну динаміку (80 % проти 60 %) і частіше закриття порожнин розпаду (40 % проти 20 %). Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між клінічним покращенням і рентген-динамікою ( $r=0,67$ ), більш виражений у групі з пентоксифіліном, що підтверджує системний ефект патогенетичної корекції.

Для поглибленого розуміння взаємозв'язків між метаболічними, запальними та коагуляційними параметрами застосовано кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів Пірсона та візуалізацією у вигляді теплової карти. Найбільш тісні позитивні зв'язки встановлено між показниками вуглеводного обміну: між інсуліном і С-пептидом ( $r=0,71$ ), між інсуліном і HbA1c ( $r=0,66$ ), між HbA1c і С-пептидом ( $r=0,60$ ), що відображає узгоджений характер динаміки у пацієнтів із частково збереженою  $\beta$ -клітинною функцією та інсулінорезистентністю. Виявлено виражені зворотні кореляції між протромбіновим часом та інсуліном ( $r=-0,61$ ), а також між протромбіновим часом і С-пептидом ( $r=-0,56$ ), що може вказувати на зв'язок метаболічних порушень із протромботичними тенденціями.

C-реактивний білок продемонстрував помірний позитивний зв'язок із фібриногеном ( $r=0,53$ ), а також зворотні кореляції з інсуліном ( $r=-0,50$ ) та С-пептидом ( $r=-0,51$ ), що підкреслює інтегральну взаємозалежність між системним запаленням і метаболічною дисфункцією при синтропії ТБ/ЦД.

Ключовим клінічним результатом стало порівняння успішності лікування між групами. Частка пацієнтів з успішним лікуванням у групі з пентоксифіліном становила 85%, тоді як у групі без пентоксифіліну – 70 %. Статистична перевірка продемонструвала значущість різниці:  $\chi^2$ -тест  $p=0,0178$ , критерій Фішера  $p=0,0171$ . Абсолютне зниження ризику (ARR) склало 15%, а відносний ризик (RR) успішного результату – 1,21, тобто ймовірність досягнення позитивного результату у групі з пентоксифіліном була на 21 % вищою. Додатково застосовано логістичну регресію: коефіцієнт для змінної «пентоксифілін» становив 0,887 при  $p=0,012$ , що відповідає  $OR=2,43$  і відображає більш ніж двократне підвищення шансів на успішне лікування при включенні пентоксифіліну до комплексної терапії. Значення LR-тесту ( $p=0,010$ ) підтвердило значущість моделі, а Pseudo  $R^2=0,031$  є характерним для клінічних бінарних моделей, де на результат впливає велика кількість чинників.

Оцінка переносимості лікування показала, що побічні реакції виникали у 15 % пацієнтів у групі з пентоксифіліном (3 із 20) та у 30 % у групі без нього (6 із 20). Відносний ризик (RR) становив 0,5, що відповідає зменшенню ризику розвитку побічних ефектів удвічі. Однак за критерієм Фішера ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,451$ ), що може бути наслідком обмеженої вибірки. Водночас сама тенденція до кращого профілю безпеки та переносимості на тлі пентоксифіліну, разом із підвищенням ефективності лікування, формує підґрунтя для подальших проспективних досліджень із більшими вибірками та чіткими кінцевими точками.

Інноваційним компонентом дисертаційної роботи стало застосування математичного моделювання та технологій штучного інтелекту для прогнозування перебігу і поширення туберкульозу, зокрема в умовах суттєвих міграційних потоків. Апробовано експериментальну геопросторову модель

мультіагентної системи, адаптовану для популяційної оцінки динаміки основних епідеміологічних показників, прогнозу еволюції формування фармакорезистентності та аналізу впливу соціально-демографічних факторів. Використання мультіагентного підходу дозволяє враховувати як біологічні характеристики патогену, так і поведінкові та демографічні особливості популяції, що є принципово важливим для сучасних сценаріїв епідемічного контролю. Розробка й апробація модифікованої моделі міста («GeoCity») із врахуванням ключових станів перебігу (S–L–I–R–D), імовірнісної природи інфікування, елімінації, спонтанної активації та рецидивів сформувала методологічну основу для прикладних сценаріїв прогнозування та тестування профілактичних стратегій.

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у тому, що дисертаційна робота комплексно, на міждисциплінарному рівні, обґрунтовує концепцію ТБ/ЦД як системного процесу взаємообтяження, в якому метаболічні порушення, ендотеліальна дисфункція, мікроангіопатія, гіпоксія та імунозапальний дисбаланс формують єдину патогенетичну платформу низької ефективності лікування.

Уперше апробовано експериментальну геопросторову мультіагентну модель на основі ШІ-алгоритмів для популяційного прогнозування поширення та динаміки ключових епідеміологічних показників туберкульозу з урахуванням внеску цукрового діабету як чинника ризику та модифікатора перебігу. Уперше на матеріалі власних спостережень доведено, що метаболічний профіль (глюкоза, HbA1c, С-пептид) має системні асоціації з симптомоутворенням і тяжкістю перебігу туберкульозу, що підтверджено кореляційними зв'язками ( $r=0,45$ ;  $r=0,22$ ;  $r=0,32$  відповідно).

Уперше охарактеризовано патоморфологічні та морфометричні особливості ураження легеневої тканини при синтропії ТБ/ЦД із домінуванням мікроангіопатії, дегенеративних змін альвеолярного епітелію та більш виражених фіброзних компонентів, що пояснює феномен “мікроциркуляторного бар'єра” для доставлення протитуберкульозних препаратів у зону ураження.

Уперше проведено пряме порівняння схем лікування МЛС-ТБ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та показано клінічно значущу перевагу короткотривалої повністю пероральної схеми ВРaL/ВРaLM над стандартизованим короткостроковим режимом (ефективність 86,7 % проти 66,7 %; переривання 6,7 % проти 20 %; позитивна рентген-динаміка 86,7 % проти 60 %; закриття порожнин 40 % проти 13,3 %).

Уперше патогенетично обґрунтовано і клінічно підтверджено доцільність включення пентоксифіліну до комплексної терапії чутливого туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу зі статистично значущим зростанням частоти успішного лікування (85 % проти 70 %), ARR=15 %, RR=1,21, OR=2,43 при  $p=0,012$ , що формує підґрунтя для оновлення практичних підходів до ведення коморбідного пацієнта.

Уперше продемонстровано потенціал інтеграції ШІ/мультиагентних інструментів у систему громадського здоров'я для сценарного прогнозування та планування протитуберкульозних заходів у Європейському регіоні ВООЗ в умовах міграційних викликів.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці науково обґрунтованих підходів до персоніфікованого ведення пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу на основі одночасного врахування клініко-рентгенологічних проявів, лабораторних маркерів метаболічного контролю (глюкоза, HbA1c, інсулін, С-пептид), показників системного запалення (зокрема С-реактивний білок, цитокіновий профіль із акцентом на IL-10), а також параметрів коагуляційно-фібринолітичної активності як індикаторів мікроциркуляторної дисфункції та ризику ускладнень.

Результати дослідження обґрунтовують доцільність застосування короткотривалих повністю пероральних режимів ВРaL/ВРaLM у пацієнтів із МЛС-ТБ/ЦД за умови дотримання критеріїв відбору та системного моніторингу безпеки, що має потенціал зменшити частоту переривання лікування, підвищити прихильність і покращити кінцеві результати терапії.

Запропоновано патогенетично обґрунтований підхід до корекції мікроциркуляторних і гіпоксичних порушень у пацієнтів із чутливим туберкульозом на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом включення пентоксифіліну у критичні періоди інтенсивної фази лікування, що асоціюється зі статистично значущим зростанням шансів на успішне лікування та тенденцією до кращої переносимості.

Практично значущим є запропонований комплекс критеріїв моніторингу коморбідного пацієнта, який виходить за межі стандартного клінічного спостереження та включає маркери метаболічного гомеостазу, системного запалення та гемостазу як підставу для ранньої корекції лікувальної тактики. ШІ/мультиагентна модель, апробована у межах дисертації, може бути використана як демонстраційний і дослідницький інструмент для оцінки сценаріїв зміни захворюваності на туберкульоз у міських агломераціях, аналізу впливу міграційних процесів на ризики передачі інфекції та тестування ефективності профілактичних стратегій і організаційних заходів епідагляду. Матеріали роботи можуть бути впроваджені у навчальний процес на профільних кафедрах внутрішньої медицини, фтизіатрії, пульмонології, епідеміології та громадського здоров'я для підвищення якості підготовки лікарів і наукових кадрів, а також для формування практичних компетентностей у веденні пацієнтів із коморбідною патологією.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, цукровий діабет 2 типу, коморбідність, захворюваність, системне запалення, мікроангіопатія, штучний інтелект, моделювання, лікування.

## ABSTRACT

Semianiv I.O. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: epidemiology, characteristics of co-morbidity, and improvements in treatment and prevention. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the scientific speciality 14.01.02 – Internal Medicine. – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The dissertation research addresses a pressing scientific issue in modern internal medicine, phthiology and pulmonology – improving the effectiveness of diagnosis, prognosis, treatment and prevention of pulmonary tuberculosis (TB) in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM).

The combination of pulmonary tuberculosis and type 2 diabetes mellitus is one of the most clinically complex forms of comorbid pathology, characterised by the mutual potentiation of the pathogenetic mechanisms of both diseases, the development of systemic metabolic, immuno-inflammatory and microcirculatory disorders, an increased risk of drug resistance, a more severe clinical and radiological course, and poorer treatment outcomes.

The study is based on a comprehensive analysis of clinical, laboratory and diagnostic data from a large cohort of cases, including over 2,000 medical records of patients with pulmonary tuberculosis over an extended period, which ensured the representativeness of the sample and enabled an assessment of the trends in epidemiological indicators, the evolution of drug resistance, and the gender-age and clinical characteristics of tuberculosis progression against a background of metabolic disorders. A comparative analysis of the course of tuberculosis in patients with and without type 2 diabetes mellitus was conducted; clinical and radiological manifestations, laboratory markers of metabolic homeostasis, the systemic inflammatory response and haemostasis, as well as the morphological characteristics of lung tissue damage based on the results of pathomorphological and morphometric approaches. Statistical data analysis was performed using modern methods of group comparison, correlation analysis, clustering, logistic modelling and machine learning algorithms, which enabled a transition from a descriptive to an analytical level, with the establishment of causal-associative relationships and prognostic models.

A clinical and epidemiological analysis has shown that in cases of TB/DM comorbidity, severe and extensive forms of tuberculosis are more likely to develop, with an increased incidence of destruction (1.6 times higher), a higher rate of bacterial

shedding (+20 %) and a delay of 3-4 weeks in the cessation of bacterial shedding; a higher incidence of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (28 % versus 17 %) was also demonstrated, indicating the role of metabolic disorders as a risk factor for resistance. Metabolic changes were characterized by decompensation of carbohydrate metabolism (HbA1c exceeded the norm by 1.7-2.1 times) and had an integral effect on the severity of the course, which is confirmed by the correlation of glucose levels ( $r=0.45$ ), HbA1c ( $r=0.22$ ) and C-peptide ( $r=0.32$ ) with the severity of clinical syndromes. Furthermore, significant associations were established between the cytokine profile, particularly interleukin-10, and metabolic and clinical parameters, confirming its potential as a biomarker of inflammatory activity and a risk stratification tool in TB/DM.

Morphological and morphometric studies have confirmed that lung tissue damage in cases of coexisting tuberculosis and type 2 diabetes mellitus exhibits characteristic features that distinguish the comorbid form from isolated tuberculosis. In comorbid patients, a combination of specific granulomatous inflammation with signs of diabetic microangiopathy was observed, manifested by thickening of the vascular basement membranes, sclerosis of the vascular wall, a reduction in the number of functioning capillaries, impaired microcirculation and the development of local hypoxia. Such changes create unfavourable conditions for the penetration of anti-tuberculosis drugs into the affected area, slow down reparative processes, and contribute to the formation of more pronounced fibrotic changes. The correlation of morphological data with clinical and laboratory parameters has allowed us to substantiate the concept of the 'microcirculatory barrier' as one of the leading causes of low treatment efficacy in patients with TB/DM.

The particular practical significance of this doctoral research lies in its patient-centred approach to optimising the aetiological and pathogenetic treatment of comorbid conditions. The study provides a detailed analysis of the efficacy of various treatment regimens for MDR-TB in combination with type 2 diabetes mellitus, utilising modern statistical analysis tools and elements of an approach using artificial intelligence (AI) technologies to interpreting complex models. Within this framework, two study groups

of 15 patients each were formed: the first group received a 6-month BPaL/BPaLM regimen (Bdq+Pa+Lzd/ Bdq+Pa+Lzd+Mfx), the second – a standardised short-term treatment regimen (sSTT). The groups were comparable in terms of gender and age characteristics: both groups were predominantly male (80 % in the BPaL/BPaLM group versus 86.7 % in the sSTT group) and comprised middle-aged individuals (66,7 % versus 60 %, respectively), which allowed for a valid comparison of the results.

The clinical presentation at the start of treatment was similar in both groups: intoxication syndrome was observed in 66.7 % of BPaL/BPaLM patients and 60 % of sSTT patients; bronchopulmonary syndrome in 80 % and 73.3 %, respectively; and a combination of syndromes in 53.3 %; and absence of symptoms in 13.3 % and 20 %, respectively. In dynamics there was a trend towards a more pronounced reduction in symptoms in the BPaL/BPaLM group, without statistically significant differences ( $p>0.05$ ). At the same time, radiological indicators showed better results in the BPaL/BPaLM group: positive dynamics – 86,7 % versus 60 %, closure of cavitory lesions – 40 % versus 13,3 %. Laboratory tests revealed statistically significant differences in total protein (60,81 vs 49,53;  $p=0.0013$ ) and C-reactive protein (19,57 vs 28,97;  $p=0.017$ ) in favour of BPaL/BPaLM, whilst other parameters did not reach statistical significance, although they demonstrated potentially clinically important trends.

An important final outcome measure was treatment success following completion of the primary course of anti-tuberculosis therapy. In the BPaL/BPaLM group, the proportion of successful treatment was higher (86,7 %) compared with the sSTT group (66,7 %), whilst treatment discontinuation was more frequently recorded in the sSTT group (20 % versus 6,7 % in the BPaL/BPaLM group). The incidence of fatal outcomes was the same in both groups (6,7 %). Given the comorbidity of TB/DM, where treatment duration, toxicity, polypharmacy and reduced adherence are critical, the data obtained highlight the advantages of a short-term, fully oral approach as clinically appropriate for optimising the treatment of MDR-TB in patients with type 2 diabetes.

Improvements in the pathogenetic treatment of drug-sensitive pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes were based on the correction of

microcirculatory, hypoxic and inflammatory disorders, in particular endothelial dysfunction and hypercoagulation, which limit the effectiveness of therapy; in this context, the use of pentoxifylline as an angioprotective and antihypoxic agent is justified. In the study, two comparable groups of 20 patients each (aged 35-45 years, 80-85 % men, new TB cases – 70 %) received standard therapy, whilst the second group additionally received pentoxifylline, which resulted in a more pronounced regression of symptoms (cough 87,5 % vs 75,0 %; weakness 88,2 % vs 75,0 %; night sweats 100 % vs 88,2 %) and better radiological dynamics (80 % vs 60 %) and more frequent closure of cavitations (40 % vs 20 %). A moderate positive correlation was established between clinical improvement and radiographic dynamics ( $r=0.67$ ), which was more pronounced in the pentoxifylline group, confirming the systemic effect of pathogenetic correction.

To gain a deeper understanding of the relationships between metabolic, inflammatory and coagulation parameters, a correlation analysis was performed, involving the calculation of Pearson's coefficients and visualisation in the form of a heat map. The strongest positive correlations were found between indicators of carbohydrate metabolism: between insulin and C-peptide ( $r=0.71$ ), between insulin and HbA1c ( $r=0.66$ ), and between HbA1c and C-peptide ( $r=0.60$ ), reflecting the consistent nature of the dynamics in patients with partially preserved  $\beta$ -cell function and insulin resistance. Significant inverse correlations were found between prothrombin time and insulin ( $r=-0.61$ ), as well as between prothrombin time and C-peptide ( $r=-0.56$ ), which may indicate a link between metabolic disorders and prothrombotic tendencies. C-reactive protein showed a moderate positive correlation with fibrinogen ( $r=0.53$ ), as well as inverse correlations with insulin ( $r=-0.50$ ) and C-peptide ( $r=-0.51$ ), highlighting the integral interdependence between systemic inflammation and metabolic dysfunction in TB/DM co-morbidity.

The key clinical outcome was a comparison of treatment success rates between the groups. The proportion of patients with successful treatment in the pentoxifylline group was 85 %, whereas in the group without pentoxifylline it was 70 %. Statistical analysis demonstrated the significance of the difference:  $\chi^2$ -test  $p=0.0178$ , Fisher's exact test  $p=0.0171$ . The absolute risk reduction (ARR) was 15%, and the relative risk (RR)

of a successful outcome was 1.21, meaning that the probability of achieving a positive outcome in the pentoxifylline group was 21 % higher. Logistic regression was additionally applied: the coefficient for the 'pentoxifylline' variable was 0.887 at  $p=0.012$ , corresponding to  $OR=2.43$  and reflecting a more than twofold increase in the odds of successful treatment when pentoxifylline was included in the combination therapy. The LR test value ( $p=0.010$ ) confirmed the significance of the model, and Pseudo  $R^2=0.031$  is typical for clinical binary models where the outcome is influenced by a large number of factors.

An assessment of treatment tolerability showed that adverse reactions occurred in 15 % of patients in the pentoxifylline group (3 out of 20) and in 30 % of those in the group without it (6 out of 20). The relative risk was 0.5, corresponding to a twofold reduction in the risk of adverse effects. However, according to Fisher's criterion, this difference did not reach statistical significance ( $p=0.451$ ), which may be a consequence of the limited sample size. At the same time, the trend towards a better safety and tolerability profile with pentoxifylline, together with improved treatment efficacy, provides a basis for further prospective studies with larger samples and clear endpoints.

An innovative aspect of the thesis was the application of mathematical modelling and artificial intelligence technologies to predict the course and spread of tuberculosis, particularly in the context of significant migration flows. An experimental geospatial model of a multi-agent system has been tested, adapted for the population-based assessment of the dynamics of key epidemiological indicators, the prediction of the evolution of drug resistance, and the analysis of the influence of socio-demographic factors. The use of a multi-agent approach allows for the consideration of both the biological characteristics of the pathogen and the behavioural and demographic features of the population, which is of fundamental importance for modern epidemic control scenarios. The development and testing of a modified city model ('GeoCity') taking into account the key states of the disease course (S-L-I-R-D), the probabilistic nature of infection, elimination, spontaneous reactivation and relapses, has formed the methodological basis for applied forecasting scenarios and the testing of preventive strategies.

**The scientific novelty of the results** lies in the fact that this thesis comprehensively and on an interdisciplinary level substantiates the concept of TB/DM as a systemic process of mutual aggravation, in which metabolic disorders, endothelial dysfunction, microangiopathy, hypoxia and immuno-inflammatory imbalance form a single pathogenetic platform for low treatment efficacy.

For the first time, an experimental geospatial multi-agent model based on AI algorithms has been tested for population-level forecasting of the spread and dynamics of key epidemiological indicators of tuberculosis, taking into account the contribution of diabetes mellitus as a risk factor and a modifier of disease progression. For the first time, based on our own observations, it has been demonstrated that the metabolic profile (glucose, HbA1c, C-peptide) has systemic associations with symptom development and the severity of tuberculosis, as confirmed by correlation coefficients ( $r=0.45$ ;  $r=0.22$ ;  $r=0.32$ , respectively).

For the first time, the pathomorphological and morphometric features of lung tissue damage in TB/DM co-morbidity have been characterised, with a predominance of microangiopathy, degenerative changes in the alveolar epithelium and more pronounced fibrotic components, which explains the phenomenon of the ‘microcirculatory barrier’ to the delivery of anti-tuberculosis drugs to the affected area.

For the first time, a direct comparison of treatment regimens for MDR-TB in patients with type 2 diabetes mellitus has been conducted, demonstrating a clinically significant advantage of the short-course, fully oral BPaL/BPaLM regimen over the standardised short-course regimen (efficacy 86,7 % versus 66,7 %; treatment discontinuation 6,7 % vs 20 %; positive radiological response 86,7 % vs 60 %; cavity closure 40 % vs 13,3 %).

For the first time, the appropriateness of including pentoxifylline in the comprehensive treatment of sensitive tuberculosis in patients with type 2 diabetes has been pathogenetically substantiated and clinically confirmed, with a statistically significant increase in the rate of successful treatment (85 % versus 70 %), ARR=15 %, RR=1.21, OR=2.43 at  $p=0.012$ , which forms the basis for updating practical approaches to the management of comorbid patients.

For the first time, the potential for integrating AI/multi-agent tools into the public health system for scenario-based forecasting and planning of anti-tuberculosis measures in the WHO European Region in the context of migration challenges has been demonstrated.

**The practical significance of these findings** lies in the development of scientifically grounded approaches to the personalised management of patients with concurrent pulmonary tuberculosis and type 2 diabetes, based on the simultaneous consideration of clinical and radiological manifestations, laboratory markers of metabolic control (glucose, HbA1c, insulin, C-peptide), indicators of systemic inflammation (in particular C-reactive protein, cytokine profile with emphasis on IL-10), as well as parameters of coagulation and fibrinolytic activity as indicators of microcirculatory dysfunction and the risk of complications.

The study results support the feasibility of using short-term, fully oral BPaL/BPaLM regimens in patients with MDR-TB/DM, provided that selection criteria are met and systematic safety monitoring is conducted, which has the potential to reduce treatment discontinuation rates, increase adherence and improve treatment outcomes.

A pathogenetically grounded approach is proposed for the correction of microcirculatory and hypoxic disorders in patients with sensitive tuberculosis complicated by type 2 diabetes mellitus, through the inclusion of pentoxifylline during critical periods of the intensive phase of treatment, which is associated with a statistically significant increase in the chances of successful treatment and a trend towards better tolerability.

Of practical significance is the proposed set of criteria for monitoring comorbid patients, which goes beyond standard clinical observation and includes markers of metabolic homeostasis, systemic inflammation and haemostasis as a basis for early adjustment of treatment strategies. The SHI/multi-agent model, tested within the scope of this thesis, can be used as a demonstration and research tool for assessing scenarios of changes in tuberculosis incidence in urban agglomerations, analysing the impact of migration processes on the risks of infection transmission, and testing the effectiveness

of preventive strategies and organisational measures for epidemiological surveillance. The materials of this work can be incorporated into the teaching process at relevant departments of internal medicine, phthisiology, pulmonology, epidemiology and public health to improve the quality of training for doctors and research staff, as well as to develop practical competencies in the management of patients with comorbid conditions.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, incidence, systemic inflammation, microangiopathy, artificial intelligence, modelling, treatment.

***Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:***

1. Todoriko LD, **Semianiv IO**. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(3):27-34. doi: [10.32902/2663-0338-2020-3-27-34](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-27-34) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

2. Тодоріко ЛД, Островський ММ, **Сем'янів ІО**, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52-63. doi: [10.30978/TB2020-4-52](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

3. Todoriko L, Crisan-Dabija R, **Semianiv I**, Shevchenko O, Ostrovskiy M, Yeremenchuk I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus as a problem of modern medicine. Pneumologia. 2021;70:26-33. doi: [10.2478/pneum-2022-0006](https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0006) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

4. Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, **Semianiv IO**. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant

tuberculosis. Wiad Lek. 2021;74(7):1649-54. doi: [10.36740/WLek202107117](https://doi.org/10.36740/WLek202107117) (Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

5. Тодоріко ЛД, Фещенко ЮІ, Сем'янів ІО, Кужко ММ, Шевченко ОС, Любевич РЛ. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та прогноз щодо патоморфозу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):12-22. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

6. Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Поширеність та ефективність лікування поєднаної патології туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):42-7. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

7. Тодоріко Л, Маргіняну Й, Сем'янів І, Гафар Ф, Бутнару Т, Байчану Д, та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:13-21. doi: [10.30978/ТВ-2022-4-13](https://doi.org/10.30978/ТВ-2022-4-13) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

8. Semianiv IO, Sukholytkyi YuR. Analysis of deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system genes in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(7):24-9. doi: [10.12775/JEHS.2022.12.07.003](https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.003) (Іноземне видання). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

9. Todoriko LD, Andriiets OA, Vykyuk YI, **Semyaniv IO**, Margineanu I, Lesnic E, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of tuberculosis infection in the WHO European Region. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;2:86-92. doi: [10.30978/TB2023-2-86](https://doi.org/10.30978/TB2023-2-86) (**Фахове видання України, категорія Б**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

10. Shevchenko OS, Todoriko LD, Pohorelova OO, **Semianiv IO**, Ovcharenko IA, Shevchenko RS, et al. Functional state of the liver in pulmonary tuberculosis in the dynamics of pathogenetic treatment with a complex of amino acids. *Wiad Lek*. 2023;76(2):352-9. doi: [10.36740/wlek202302116](https://doi.org/10.36740/wlek202302116) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

11. Lesnic E, Todoriko L, **Semianiv I**, Ghinda S. The Role of Cell-Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;4:16-23. doi: [10.30978/TB2023-4-16](https://doi.org/10.30978/TB2023-4-16) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

12. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, Baiceanu D, Dragomir R, **Semianiv I**, et al. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(11):816-21. doi: [10.5588/ijtld.22.0667](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0667) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

13. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина перша. *Infusion & Chemotherapy*. 2024;7(1):9-17.

doi: [10.32902/2663-0338-2024-1-9-17](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-1-9-17) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

14. Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, **Semianiv IO**, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance - Stages of Drug Resistance Formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: [10.30978/TB2024-2-68](https://doi.org/10.30978/TB2024-2-68) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

15. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина друга. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(2):12-8. doi: [10.32902/2663-0338-2024-2-12-18](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-12-18) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

16. **Semianiv IO**. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:66-73. doi: [10.30978/TB2024-3-66](https://doi.org/10.30978/TB2024-3-66) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

17. Vykylyuk Y, **Semianiv I**, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. New Microbes New Infect. 2024;59:101417. doi: [10.1016/j.nmni.2024.101417](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2024.101417) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

18. **Semianiv I** Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. Туберкульоз, легеневі

хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:44-8. doi: [10.30978/TB2024-4-44](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-44) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

19. Todoriko LD, Lesnic EV, **Semianiv IO**, Pankiv VI, Shevchenko OS, Domanchuk TI. The peculiarities of thiol-disulfide metabolism in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1):17-22. doi: [10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486](https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

20. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Сливка ВІ, Стефанчук ВІ. Патогістологічні особливості легеневої тканини в пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету. Infusion & Chemotherapy. 2025;8(2):12-4. doi: [10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14](https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14) (**Фахове видання України, категорія Б**). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

21. Margineanu I, Gafar F, Butnaru T, Baiceanu D, Dragomir R, **Semianiv I**, et al. Factors influencing drug-susceptible tuberculosis treatment outcomes in Romania and Ukraine. PLoS One. 2025;20(12):e0337937. doi: [10.1371/journal.pone.0337937](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337937) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

### **Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

22. Тодоріко ЛД, **Сем'янів ІО**. Особливості перебігу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):81.

**(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

23. Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Сем'янів ІО, Єременчук ІВ, Кужко ММ. Обґрунтування застосування інфузійної терапії при тяжких формах туберкульозу. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82. **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

24. Тодоріко ЛД, Гуменюк МІ, Сем'янів ІО, Спринсян ТА, Денисов ОС. Перспективи інфузійної терапії при лікуванні тяжких форм туберкульозу легень у поєднанні з COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82. **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

25. Semianiv I, Suholitkiy Yu. Side effects in the treatment of combined pathology of tuberculosis and diabetes. In: Proceedings of the I International scientific and practical conference Education an science of today intersectoral issues and development of science; 2020 Mar 19; Cambridge, UK. ΛΟΓΟΣ. 2020;4:30-1. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

26. Тодеріка ЯІ, Сем'янів ІО. Частота виявлення цукрового діабету в хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020; 2020 Кві 07-08; ВІМСО Journal. 2020;2020:353. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

27. Semianiv I, Toderika Y, Shivansh G, Semianiv M. Development of adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellites. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical

conference Dynamics of the development of world science; 2020 May 13-15; Vancouver, Canada. Vancouver: Perfect Publishing; 2020, p. 167-71. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

28. Todoriko LD, **Semianiv IO**, Volf SB, Shevchenko OS, Hrishchuk LA. Multidisciplinary problem of multidrug resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали VIII Наукового симпозиумі Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення, Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жов 01-03; Тернопіль. Тернопіль; 2020. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

29. Todoriko L, **Semianiv I**, Yeremenchuk I, Pidverbetska O, Slyvka V. The problem of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. In: Proceedings of the First Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure; 2020 Nov 28-30; Tbilisi, Georgia. Tbilisi; 2020, p. 10-1. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

30. **Semianiv IO**. The comorbidity prevalence of diabetes mellitus and tuberculosis. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

31. Сухолитський ЮР, **Сем'янів ІО**. Туберкульоз та цукровий діабет, поєднання двох патологій. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 04-07; ВІМСО Journal. 2021;2021:206. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

32. **Semianiv IO**, Corlateanu A, **Suholitkiy YuR**. Adverse reactions to drugs in patients with comorbid disease multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. Матеріали IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.

*(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, підготовку доповіді).*

33. **Semianiv I.** Adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the 2nd International E-conference Aspects of Microbiology in Healthcare Sectors; 2022 Jan 30; Dhaka, Bangladesh. Primeasia University; 2022, p. 66-7. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

34. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Сем'янів ІО**, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету: монографія. Чернівці: БДМУ; 2022. 130 с. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку монографії до друку).*

35. **Semianiv IO.** Management of diabetes mellitus-tuberculosis. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 369-70. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

36. Todoriko LD, **Semianiv IO.** Efficacy of treatment of patients with tuberculosis with concomitant diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 99-100. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

37. **Semianiv I**, Todoriko L, Yeremenchuk I, Bobitska T. Efficacy of treatment of MDR-TB and diabetes mellitus, adverse effects of chemotherapy. Georgian Respiratory Journal. 2022;18(2):7. **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

38. **Semianiv I.** Adverse reactions to drugs in patients with resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітньому дню боротьби зі СНІДом Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДУ; 2022 Гру 01; Умань. Умань: Візаві; 2022, с. 272-5. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

39. Gautam S, **Semianiv I.** Limited proteolysis and oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with tuberculosis. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2023; 2023 Кві 02-05; ВІМСО Journal. 2023;2023:217. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

40. Todoriko L, **Semianiv I**, Semianiv M, Garas M. Predicting the efficiency of the treatment of comorbidity diabetes mellitus and multidrug-resistant tuberculosis depending on the polymorphism variation of glutathione-S-transferase genes. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society (ERS) 2023; 2023 Sepr 9-13; Milan, Italy. Milan; 2023. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, підготовка доповіді).*

41. **Semianiv I**, Todoriko L, Pidverbetska O, Yeremenchuk I, Toderika Y, Todoriko L, et al. The war in Ukraine and the spread of tuberculosis in Europe. European Respiratory Journal 2023;62(Suppl 67):PA1963. doi: [10.1183/13993003.congress-2023.PA1963](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1963) **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1).** *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

42. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Effectiveness of treatment of combined pathology of diabetes mellitus and multidrug-resistance tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4) **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1).** *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до*

дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).

43. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Restricted proteolysis and oxidizing modification of proteins in hepatocytes of patients with diabetes and tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de) (Іноземне видання, яке індексується БД **Scopus, Q1**). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).

44. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. The prevalence and influence of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis.. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f) (Іноземне видання, яке індексується БД **Scopus, Q1**). (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).

45. Федорук ВО, **Сем'янів ІО**. Небезпека поєднання туберкульозу шкіри та цукрового діабету. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2024; 2024 Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2024;2024:168. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

46. Todoriko L, **Semianiv I**, Yeremenchuk I, Pidverbetska O. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024. (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).

47. Osipov T, Malic A, **Semianiv I**, Todoriko L, Lesnic E. The predictors of long COVID-19 syndrome in patients managed in out-patient healthcare settings. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024. (Здобувач проводив відбір матеріалу,

*підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

48. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Niguleanu A. The impact of the risk factors generalization of tuberculosis infection during COVID-19 pandemic. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:5-11. doi: 10.30978/TB2024-4-5 **Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

49. **Сем'янів ІО**. Морфологічна характеристика змін легеневої тканини в пацієнтів із туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми туберкульозу; 2024 Жов 17-18; Київ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(Дод):90-1. doi: [10.30978/TB2024-4-suppl-90](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-suppl-90) **(Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

50. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Новинський ДВ. Використання мультиагентних систем для створення геопросторової моделі прогнозування поширення туберкульозної інфекції: монографія. Чернівці: БДМУ; 2024. 120 с. **Розділ 1. Сем'янів ІО**. Міграція як один з основних чинників поширення туберкульозної інфекції; с. 7-16; **Розділ 3. Сем'янів ІО**. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу; с. 41-74. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку монографії до друку).*

51. Todoriko LD, Lesnic E, **Semianiv IO**. The influence of risk factors and the pandemic COVID-19 on the evolution of tuberculosis with multiple drug resistance against the background of immunosuppression and diabetes: monograph. Chernivtsi; 2024. 217 p. **Chapter II. Semianiv IO**. Dynamics of the main indicators of the epidemiology of tuberculosis in bukovina, the influence of the covid-19 pandemic and

the conditions of the war; p. 31-44; **Chapter VI. Semianiv IO.** The impact of the risk factors on generalisation of tuberculosis infection during covid-19 pandemic; p. 98-114.

52. Nevinskyi DV, Martjanov DI, **Semianiv IO**, Vyklyuk YI. Studying the relationship between tuberculosis and socioeconomic, medical, and demographic factors in Ukraine. Системні дослідження та інформаційні технології. 2025;1:19-31. doi: [10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02](https://doi.org/10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

53. Господарчук ДВ, Невінський ДВ, Мартьянов ДІ, Виклюк ЯІ, **Сем'янів ІО**. Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. Управління розвитком складних систем. 2025:160-9. doi: [10.32347/2412-9933.2025.61.160-169](https://doi.org/10.32347/2412-9933.2025.61.160-169) (Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

**Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

54. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Сем'янів ІО**, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Патент України № 145834. 2021 Січ 07. (Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, експериментальне дослідження, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

55. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Сем'янів ІО**, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Спосіб профілактики периферичних нейропатій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ; 2022. 18 с. (Здобувач провів інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	32
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ПАТОМОРФОЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	44
1.1. Епідеміологія та патоморфоз перебігу туберкульозу легень в поєднанні з цукровим діабетом .....	45
1.2. Особливості перебігу цукрового діабету I-го і II-го типу на тлі туберкульозу легень .....	49
1.3. Патогенез та метаболічні аспекти системної запальної відповіді при туберкульозі на тлі порушень вуглеводного обміну .....	51
1.4. Сучасні погляди на лікування туберкульозної інфекції у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну .....	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1. Матеріал дослідження .....	60
2.1.1. Апробація геопросторової моделі поширення туберкульозу .....	62
2.1.2. Ретроспективне дослідження .....	63
2.1.3. Клінічна частина дослідження .....	64
2.1.4. Морфологічне дослідження .....	66
2.1.5. Характеристика лікувальних підходів у досліджуваних групах .....	67
2.2. Методи дослідження .....	69
2.2.1. Використання мультиагентних систем для прогнозування перебігу інфекційних захворювань .....	69
2.2.2. Ретроспективне дослідження .....	79
2.2.3. Клінічно-лабораторні методи дослідження .....	80
2.2.4. Патоморфологічне дослідження .....	82
2.2.5. Статистичний аналіз .....	85

РОЗДІЛ 3. ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ТА РОЗРОБКА МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО НАВЧАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОШИРЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ТЛІ МАСОВОЇ МІГРАЦІЇ З УКРАЇНИ В ПЕРІОД ВІЙНИ (експериментальне дослідження).....	87
3.1. Використання мультиагентних систем для прогнозування перебігу інфекційних захворювань .....	89
3.2. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу .....	96
РОЗДІЛ 4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У СУЧАСНИХ ЕПІДЕМІЧНИХ УМОВАХ НА ОСНОВІ ПРОГНОЗНОЇ МОДЕЛІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ .....	106
4.1. Епідеміологія туберкульозу на тлі цукрового діабету залежно від фармакорезистентності в сучасних епідеміологічних умовах .....	109
4.2. Гендерно-віковий аналіз та оцінка клінічних проявів пацієнтів з синтропією ТБ та ЦД залежно від фармакорезистентності.....	113
4.3. Рентгенологічна характеристика клінічних форм туберкульозу легень та ефективність лікування поєднаної патології .....	116
4.4. Факторний аналіз чинників, що мають ключовий вплив на захворюваність туберкульозом в сучасних умовах із застосування засобів штучного інтелекту .....	120
РОЗДІЛ 5. СТАН ОКРЕМИХ ЛАНОК МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЙОГО РОЛЬ У ФОРМУВАННІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ .....	134
5.1. Особливості білкового балансу та коагуляційно-фібринолітичної активності при синтропії туберкульозу та цукрового діабету .....	135
5.2. Особливості вуглеводного обміну при синтропії туберкульозу та цукрового діабету .....	148
5.3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між показниками коагуляційно-фібринолітичної активності, білкового та вуглеводного обміну .....	158

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЇЇ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЗАГАЛЬНОГО СИНДРОМУ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ПРИ ПОЄДНАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ .....	169
6.1. Цитокіновий дисбаланс як маркер перебігу поєднаної патології туберкульозу та цукрового діабету .....	176
6.2. Порівняльний аналіз рівнів ендогенної інтоксикації у пацієнтів з туберкульозом, цукровим діабетом та їх поєднанням .....	188
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ .....	204
РОЗДІЛ 8. ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ЕТІОТРОПНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ .....	220
8.1. Порівняльна характеристика ефективності схем лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю у поєднанні з ЦД 2 типу .....	221
8.2. Патогенетична корекція метаболічних порушень на фоні системної запальної відповіді організму в пацієнтів з коморбідністю туберкульозу та цукрового діабету .....	227
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	242
ВИСНОВКИ.....	256
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЯ .....	259
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	262
ДОДАТКИ .....	314

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

E	–	етамбутол
IFN- $\gamma$	–	інтерферону-гамма
P	–	критерій Стьюдента
R	–	рифампіцин
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
HbA1c		глікований гемоглобін
TNF- $\alpha$	–	фактор некрозу пухлин
Z	–	піразинамід
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ДОТС	–	стратегія боротьби з туберкульозом, що рекомендується ВООЗ
ІЛ-10	–	інтерлейкін-10
ІЛ-6	–	інтерлейкін-6
ІС	–	інтонсикаційний синдром
ІФ	–	інтенсивна фаза
сКРЛ	–	Скорочений короткостроковий режим лікування

ЛПП	–	лікування після перерви
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МЛ-СТБ	–	туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
Н	–	ізоніазид
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ПРТБ	–	полірезистентний туберкульоз
ПФ	–	підтримуюча фаза
РТБ	–	рецидив туберкульозу
ТБ	–	туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ХРТБ	–	хіміорезистентний туберкульоз
ЦД	–	цукровий діабет
ШІ	–	штучний інтелект

## ВСТУП

Коморбідність туберкульозу легень (ТБ) і цукрового діабету (ЦД) типу на сьогодні є важливою проблемою глобального здоров'я, що поєднує інфекційне та неінфекційне навантаження на системи охорони здоров'я [39, 308].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворі на цукровий діабет мають у 2-3 рази вищий ризик розвитку туберкульозу порівняно із загальною популяцією. Це співіснування хвороб суттєво ускладнює діагностику, лікування та прогноз перебігу обох патологій, що зумовлює актуальність дослідження даної проблеми [105, 354].

Патоморфоз туберкульозу, який фіксується в останнє десятиріччя, пов'язаний як із зростанням хіміорезистентності збудника, так і зі зміною імунологічного статусу населення, що прямо пов'язане із розширенням поширеності діабету [41, 165].

Поєднаний перебіг ЦД та ТБ ускладнює як діагностику, так і лікування обох захворювань. Тип цукрового діабету значною мірою визначає характер і тяжкість клінічного перебігу [132]. Пацієнти з ЦД 1-го типу частіше мають нестабільний рівень глікемії, що ускладнює імунну відповідь на інфекцію, тоді як хворі на ЦД 2-го типу нерідко мають хронічну інсулінорезистентність і метаболічний синдром, що сприяє розвитку затяжного запалення [65, 328].

Актуальність цього дослідження зумовлена відсутністю єдиної клінічної стратегії у веденні пацієнтів із поєднаною патологією туберкульозу та цукрового діабету, а також суперечливістю даних щодо тривалості лікування, вибору препаратів, можливості використання патогенетичної терапії та нутритивної підтримки.

Цікавим та актуальним є дослідження можливостей штучного інтелекту, що може бути дуже корисним інструментом для прогнозування епідеміологічних процесів і виконання різноманітних завдань у сфері охорони здоров'я. Проте варто зазначити, що штучний інтелект не може замінити професійний, персоналізований людський досвід і знання, тому його слід використовувати з розумінням і уважним розглядом.

Прогнозування епідеміологічних процесів має величезне значення, оскільки воно дозволяє зрозуміти та передбачити майбутні захворювання та епідемічні тенденції [69, 283]. Використання потенціалу штучного інтелекту і багатоагентних систем є надзвичайно важливим, оскільки ці передові інструменти дозволяють обробляти величезні обсяги даних і моделювати епідемічні процеси [259].

Досліджуючи широкий діапазон параметрів, ці методи швидко визначають складні взаємозв'язки між різними факторами, прокладаючи шлях для точного прогнозування майбутньої траєкторії захворювання. Наприклад, штучний інтелект може аналізувати дані про захворюваність на туберкульоз у різних глобальних регіонах і поєднувати їх з інформацією про інші захворювання, які є факторами ризику туберкульозу, я наприклад продемонстровано на цукровому діабеті.

Резюмуючи, актуальність вивчення поєданого перебігу туберкульозу легень і цукрового діабету зумовлена зростанням поширеності обох захворювань, ускладненням діагностики та лікування синтропії, а також недостатньою ефективністю наявних клінічних підходів. Високий ризик розвитку туберкульозу в пацієнтів із цукровим діабетом, тяжчий клінічний перебіг і часті рецидиви потребують удосконалення стратегії медичного супроводу таких хворих [127, 282]. Застосування сучасних цифрових технологій, зокрема інструментів штучного інтелекту, є перспективним напрямом для підвищення точності прогнозування та прийняття клінічних рішень, що посилює наукове та практичне значення дослідження [323].

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційне дослідження Сем'яніва Ігоря Олександровича виконано відповідно до плану наукових досліджень Буковинського державного медичного університету та є складовою частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри фізіатрії та пульмонології на тему: «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності

мікобактерій та варіанту супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-CoV-2 та воєнного стану в Україні» (номер державної реєстрації 0124U002434). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідної теми.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі Сем'яніва І.О. уперше апробовано експериментальну геопросторову мультиагентну модель на основі розроблених штучним інтелектом алгоритмів для популяційної оцінки поширення та динаміки основних епідеміологічних показників, прогнозу еволюції формування фармакорезистентності, гендерно-вікових та клінічних особливостей перебігу туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом.

Вперше досліджено динаміку основних епідеміологічних показників, еволюцію формування фармакорезистентності, гендерно-вікові та клінічні особливості перебігу туберкульозу легень у поєднанні з ЦД в умовах пандемії COVID-19 та воєнного стану.

Вперше за допомогою методів машинного аналізу та системного підходу доведено багатофакторний характер метаболічного впливу на формування клінічної симптоматики при поєднаному перебігу туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу. Встановлено особливості системної запальної відповіді з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу та гендерно-вікових особливостей пацієнтів.

Уперше охарактеризовано патоморфогістологічні зміни легеневої тканини при поєднаному перебігу туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу. Виявлено, що така коморбідна патологія супроводжується вираженими морфологічними порушеннями, серед яких переважають явища мікроангіопатії, розвиток легеневого фіброзу та дегенеративні зміни альвеолярного епітелію, що свідчить про ускладнений характер перебігу захворювання в умовах метаболічного дисбалансу.

На основі комплексного вивчення всіх отриманих в дослідженні даних, вперше проведено порівняння різних схем лікування синтропії туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету, а також, удосконалено

патогенетичне лікування чутливого туберкульозу та цукрового діабету 2 типу, з доведенням значущості отриманих результатів.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Науково-теоретичне значення дисертаційної роботи Сем'яніва І.О. «Туберкульоз легень та цукровий діабет: епідеміологія, особливості поєданого перебігу, удосконалення лікування та профілактики» сформовано у вигляді наступних ключових наукових підходів:

За допомогою інструментів штучного інтелекту вперше апробовано експериментальну геопросторову мультиагентну модель, яка слугує підґрунтям для вдосконалення стратегій профілактики поширення туберкульозної інфекції.

На підставі аналізу великого масиву епідеміологічних даних визначено роль цукрового діабету в структурі коморбідної патології серед пацієнтів із туберкульозом. Встановлено провідні чинники, що впливають на формування клініко-рентгенологічної картини та зумовлюють ефективність лікування при поєданому перебігу захворювань.

Визначено ключові показники білкового та вуглеводного обміну в пацієнтів із туберкульозом, цукровим діабетом 2 типу та їх комбінацією, які мають статистично значущий вплив на ефективність терапії, частоту розвитку побічних реакцій на протитуберкульозні засоби та рівень тяжкості загального стану хворих.

Детально проаналізовано окремі показники імунно-цитокінового профілю та системної запальної відповіді організму при поєданому перебігу туберкульозу і цукрового діабету, а також встановлено їхній вплив на динаміку клініко-рентгенологічних змін, ефективність лікування та переносимість протитуберкульозної терапії.

Вперше детально вивчено патоморфогістологічні зміни в легенях у пацієнтів з коморбідністю туберкульоз і цукровий діабет, що лягають в основу ремоделювання бронхоальвеолярної архітекτονіки;

Аргументовано доцільність пріоритетного використання режиму ВРaL/ВРaLM для лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю у

пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу в контексті пацієнт-орієнтованої моделі медичної допомоги.

Доведено ефективність персоніфікованого підходу до лікування пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу шляхом включення пентоксифіліну як засобу патогенетичної терапії.

Результати дослідження мають широкі можливості практичного впровадження як у клінічній медицині, так і в науково-освітній та експертній діяльності, що засвідчує їхню високу прикладну цінність та ефективність.

Матеріали роботи можуть стати важливою складовою навчально-методичної літератури з внутрішньої медицини, інфекційних захворювань, ендокринології. Розроблені автором практичні рекомендації успішно впроваджені в клінічну практику ОКНП «Чернівецький центр соціально-значущих хвороб», КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради», КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер №1», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр Тернопільської обласної ради», Косівський ФПД, КНП «ЦПМСД Кам'янець-Подільської МР», «Госпіталь м. Бельци» Республіка Молдова, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Мета дисертаційної роботи** удосконалення профілактики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднаною патологією туберкульозу та цукрового діабету.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити можливість застосування технологій штучного інтелекту та нейромереж для прогнозування поширення поєднаної патології туберкульозу та цукрового діабету в Європейському регіоні ВООЗ на тлі масової міграції з України в період війни, розробка ефективних методів профілактики поширення туберкульозної інфекції.

2. Дослідити динаміку епідеміологічних показників, еволюцію формування фармакорезистентності, гендерно-вікові та клінічні особливості перебігу

туберкульозу легень у поєднанні з ЦД в умовах пандемії COVID-19 та воєнного стану.

3. Оцінити стан окремих ланок метаболічного гомеостазу при туберкульозі у поєднанні з цукровим діабетом залежно від варіанту лікарської стійкості мікобактерії туберкульозу, віку та статі пацієнтів.

4. Виявити особливості системної запальної відповіді за умов поєданого перебігу туберкульозу та цукрового діабету з урахуванням результатів молекулярно-генетичного аналізу резистентності та гендерно-вікової характеристики.

5. Визначити особливості морфологічної характеристики змін легеневої тканини та шкіри за результатами аутопсійного аналізу у пацієнтів з туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом.

6. Розробити пацієнт-орієнтований підхід до призначення антимікобактеріальної терапії при туберкульозі з урахуванням варіанту цукрового діабету та удосконалити патогенетичне лікування.

**Об'єктом дисертаційного дослідження** є поєднаний перебіг туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу як медико-біологічна і соціально-епідеміологічна проблема.

**Предметом дослідження** є епідеміологічні, клініко-метаболічні, імунологічні, морфологічні та соціальні особливості поєданого перебігу туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу, а також шляхи оптимізації лікування і профілактики.

У дисертаційній роботі застосовано комплексний підхід, що включав епідеміологічний аналіз динаміки та особливостей перебігу туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження пацієнтів із різними формами захворювання, мікробіологічні та молекулярно-генетичні методи визначення лікарської стійкості збудника, морфологічні дослідження аутопсійного матеріалу, а також сучасні статистичні та математичні методи обробки даних із використанням технологій штучного інтелекту для прогнозування поширення поєднаної патології та оцінки

ефективності лікувально-профілактичних заходів.

**Особистий внесок докторанта.** Автором самостійно розроблено дизайн дослідження, визначено критерії включення та виключення пацієнтів, сформовано досліджувані групи та здійснено збір клінічного матеріалу. Здобувач безпосередньо проводив аналіз первинної медичної документації, здійснював клінічне обстеження пацієнтів, оцінював клінічні, рентгенологічні та лабораторні показники перебігу захворювання, а також визначав ефективність лікування у різних групах спостереження.

Особисто здобувачем виконано забір біологічного матеріалу, організовано та проведено лабораторні дослідження з визначення показників вуглеводного обміну, білкового профілю, цитокінового статусу, а також інтегральних індексів ендогенної інтоксикації. Автором опановано та застосовано сучасні методи оцінки системної запальної відповіді, зокрема визначення рівнів інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, інтерферону-гамма та ендотеліну-1, що дозволило комплексно охарактеризувати імунологічні особливості перебігу поєднаної патології.

Здобувачем самостійно проведено морфологічні дослідження, включаючи аналіз патогістологічних змін легеневої тканини, оцінку стану мікроциркуляторного русла, ступеня фіброзу та регенераторних процесів, що дозволило встановити морфологічні особливості перебігу туберкульозу на тлі цукрового діабету. Отримані результати були систематизовані та інтерпретовані з урахуванням сучасних уявлень про патогенез коморбідної патології.

Особливу увагу здобувач приділив впровадженню сучасних методів математичного аналізу та технологій штучного інтелекту. Самостійно виконано статистичну обробку отриманих результатів із застосуванням параметричних та непараметричних методів, кореляційного аналізу, факторного та кластерного аналізу. Автором опановано та використано програмні засоби для побудови моделей машинного навчання, включаючи алгоритми лінійної регресії, випадкового лісу, адаптивного бустингу та нейронних мереж, а також реалізовано ансамблеву модель типу Stacking для підвищення точності прогнозування перебігу захворювання. Здобувачем проведено SHAP-аналіз для інтерпретації

результатів машинного навчання та визначення ключових факторів, що впливають на захворюваність та ефективність лікування, що дозволило інтегрувати клінічні, лабораторні та епідеміологічні дані в єдину аналітичну систему. Самостійно здійснено апробацію геопросторової мультиагентної моделі поширення туберкульозу, що дало можливість оцінити динаміку інфекційного процесу та вплив різних факторів на його розвиток.

Автором особисто проведено аналіз ефективності різних схем лікування, зокрема сучасних короткотривалих режимів ВРaL та ВРaLM, а також обґрунтовано доцільність застосування пентоксифіліну як складової патогенетичної терапії у пацієнтів із поєднаною патологією. Самостійно виконано статистичну оцінку ефективності лікування з використанням моделей логістичної регресії та розрахунком відносних ризиків, що дозволило довести клінічну значущість запропонованих підходів. Здобувачем проведено комплексний аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які відображають нові підходи до розуміння патогенезу, діагностики та лікування туберкульозу у поєднанні з цукровим діабетом. Усі розділи дисертаційної роботи написані автором особисто.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, внесок здобувача є визначальним і полягає у формуванні ідеї дослідження, зборі та аналізі матеріалу, статистичній обробці результатів та підготовці публікацій. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані спільно з науковим консультантом, при цьому вирішальна роль у виконанні дослідження належить здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертаційного дослідження оприлюднені на: Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2020 (Чернівці, 07-08 квітня 2020 р.); Національній науково-практичній конференції “Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід” (Київ, 19-20 березня 2020 р.); VIII Науковому симпозіумі з міжнародною участю “Імунопатологія при

захворюваннях органів дихання і травлення” (Тернопіль, 01-03 жовтня 2020 р.); Першій Євразійській конференції “The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure” (Тбілісі, Грузія, 28-30 листопада 2020 р.); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2021 (Чернівці, 04-07 квітня 2021 р.); IV Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (Чернівці, 19-21 травня 2021 р.); 102-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.); 2nd International E-conference “Aspects of Microbiology in Healthcare Sectors” (Dhaka, Bangladesh, 30 січня 2022 р.); 103-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю “Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології” (Чернівці, 23-24 червня 2022 р.); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2022–2023 (Чернівці, 02-05 квітня 2023 р.); Міжнародному конгресі European Respiratory Society (ERS) 2023 (Мілан, Італія, 09-13 вересня 2023 р.); 8th International scientific and practical conference “Science and innovation of modern world” (Лондон, Велика Британія, 20-22 квітня 2023 р.); XVI International Scientific and Practical Conference “Integration of scientific solutions and methods into practice” (Париж, Франція, 24-25 квітня 2023 р.); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2024 (Чернівці, 02-05 квітня 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми туберкульозу” (Київ, 17-18 жовтня 2024 р.); Міжнародному конгресі European Respiratory Society (ERS) 2024 (Відень, Австрія, 07-11 вересня 2024 р.).

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Результати дисертації висвітлено у 55 працях, з них, 26 статей, зокрема 13 індексуються у Scopus (одна в журналі Q1 та дві в журналах Q2), 2 з яких одноосібні; 10 у журналах, затверджених переліком ДАК МОН, 3 статті у

закордонних виданнях, 24 тез у співавторстві. За результатами проведеного дослідження отримано 1 патент України на корисну модель, три монографії, 1 інформаційний лист.

**Структура та обсяг дисертації.** Рукопис дисертації, який викладено державною мовою на 343 сторінках (228 сторінки основного тексту), складається з анотацій українською та англійською мовами з бібліографією авторських публікацій, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 390 джерел (із них: 95 – кирилицею; 295 – латиницею) та додатків. Роботу проілюстровано 94 рисунками та 30 таблицями.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ПАТОМОРФОЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Коморбідність туберкульозу легень (ТБ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу на сьогодні є важливою проблемою глобального здоров'я, що поєднує інфекційне та неінфекційне навантаження на системи охорони здоров'я [82, 85, 277].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворі на цукровий діабет мають у 2-3 рази вищий ризик розвитку туберкульозу порівняно із загальною популяцією [8, 286, 301, 370].

Це співіснування хвороб суттєво ускладнює діагностику, лікування та прогноз перебігу обох патологій, що зумовлює актуальність дослідження даної проблеми.

За останні роки у багатьох країнах, включно з Україною, спостерігається зростання поширеності як туберкульозу, у тому числі, з лікарською стійкістю, так і метаболічних порушень, що викликає обґрунтовану занепокоєність на рівні ВООЗ [1, 3, 12, 368].

Умови пандемії COVID-19 призвели до погіршення ситуації з раннім виявленням туберкульозу, перерв у лікуванні, а також зниження якості моніторингу хворих з цукровим діабетом, що особливо небезпечно у разі їх комбінації [2, 11, 18, 244].

Туберкульоз легень в умовах поєднання з ЦД проявляється більш вираженою клінічною симптоматикою, більшою тривалістю бактеріовиділення та значно вищим ризиком розвитку ускладнень [93, 106, 114, 240].

Ряд досліджень вказує, що хворі з коморбідною патологією мають вищу частоту рецидивів, гірший контроль над глікемією внаслідок інфекції та знижену ефективність антимікобактеріальної терапії [86, 90, 91, 100, 263].

Патоморфоз туберкульозу, який фіксується в останнє десятиріччя, пов'язаний як із зростанням хіміорезистентності збудника, так і зі зміною

імунологічного статусу населення, що прямо пов'язане із розширенням поширеності діабету [84, 103, 116, 291].

Імунодефіцит, спричинений гіперглікемією, сприяє порушенню фагоцитозу, активації Th2-відповіді та порушенням бар'єрних функцій легеневого епітелію [99, 118, 226].

Наразі існує гостра необхідність у проведенні глибокого аналізу сучасної літератури щодо особливостей перебігу ТБ у пацієнтів з ЦД.

Це дозволяє не лише виявити закономірності перебігу коморбідної патології, але й оптимізувати профілактичні заходи та підвищити ефективність лікування шляхом застосування індивідуалізованих схем терапії [87, 104, 109, 247].

Актуальність цього огляду також зумовлена відсутністю єдиної клінічної стратегії у веденні пацієнтів із ТБ/ЦД, а також суперечливістю даних щодо тривалості лікування, вибору препаратів, можливості використання патогенетичної терапії та нутритивної підтримки [73, 77, 120, 254, 318].

Таким чином, вивчення коморбідної патології ТБ і ЦД потребує міждисциплінарного підходу, об'єднання зусиль ендокринологів, фтизіатрів, інфекціоністів, патофізіологів та імунологів. Це дозволить ефективніше реагувати на виклики охорони здоров'я у ХХІ столітті.

Метою даного огляду є систематизація наявних наукових даних щодо епідеміології, клініко-морфологічних особливостей, патогенезу, імунологічної взаємодії та лікування туберкульозної інфекції на тлі цукрового діабету з позицій доказової медицини.

### **1.1. Епідеміологія та патоморфоз перебігу туберкульозу легень в поєднанні з цукровим діабетом**

Туберкульоз легень та цукровий діабет є глобально значущими проблемами охорони здоров'я [22, 78, 85, 93, 349], які окремо становлять величезне навантаження на систему медичної допомоги, однак у поєднанні демонструють значно складніший клінічний перебіг та гірші прогнози [9, 26, 218]. Поширеність

обох захворювань за останні десятиліття істотно зросла, що призводить до збільшення кількості випадків їх коморбідного поєднання [34, 88, 235].

За епідеміологічними оцінками, близько 15-25% хворих на туберкульоз у деяких регіонах мають супутній цукровий діабет [96, 198, 324]. Така ситуація особливо поширена в країнах із високим тягарем ТБ (Індія, Китай, ПАР), де водночас спостерігається швидке зростання поширеності ЦД, зокрема другого типу [40, 153, 268]. У цих умовах пацієнти з ЦД складають нову категорію ризику щодо розвитку активної туберкульозної інфекції [6, 133, 204].

Порушення імунного захисту у пацієнтів з ЦД відіграє ключову роль у підвищенні вразливості до туберкульозу [128, 150, 174]. Гіперглікемія пригнічує активність макрофагів, знижує експресію протизапальних цитокінів, порушує функції нейтрофілів та клітин Т-хелперів, що обмежує здатність імунної системи контролювати латентну туберкульозну інфекцію [25, 54, 101, 357]. Це створює сприятливі умови для реактивації *Mycobacterium tuberculosis*.

Крім імунологічних змін, цукровий діабет спричиняє ендотеліальну дисфункцію та порушення мікроциркуляції [71, 149, 313, 367], які ускладнюють доступність антимікобактеріальних препаратів до вогнищ ураження. Внаслідок цього у пацієнтів з ТБ/ЦД спостерігається стійкий специфічний запальний процес, часте формування казеозно-некротичних змін та прогресуюча легенева деструкція [146, 312, 374].

Патоморфоз туберкульозу в умовах супутнього цукрового діабету характеризується зростанням частоти поширених інфільтративно-деструктивних форм, збільшенням кількості порожнин розпаду та затримкою процесу репарації [63, 195, 219, 279]. Відомо, що перебіг захворювання у таких пацієнтів менш типовий: симптоми можуть бути згладженими, що зумовлює пізню діагностику та гірший прогноз [19, 61, 151].

Ретроспективні дослідження демонструють, що у пацієнтів з ТБ/ЦД частіше розвиваються ускладнені форми захворювання, зокрема хронічний фіброзно-кавернозний туберкульоз, який потребує подовженого курсу терапії та має високий ризик невдачі лікування [48, 157, 372]. Крім того, у цих хворих зростає

частота розвитку лікарської резистентності, що пов'язано як з порушеним імунітетом, так і з порушенням фармакокінетики ліків [81, 94, 209, 369].

Епідеміологічні особливості також вказують на вищу летальність, більшу тривалість бактеріовиділення та підвищену ймовірність рецидиву туберкульозу у пацієнтів з ЦД [49, 200, 371]. Коморбідність знижує ефективність стандартних схем лікування, що вимагає індивідуального підходу до терапії та ретельного моніторингу рівня глікемії [10, 164, 236].

Таким чином, сучасний патоморфоз туберкульозу в умовах цукрового діабету потребує поглибленого вивчення. Інтеграція програм боротьби з ТБ і ЦД, міждисциплінарна співпраця та підвищення обізнаності медичних працівників щодо цієї коморбідності є ключовими напрямками покращення прогнозу таких хворих [154, 294].

Варто зазначити, що поширеність поєднаного перебігу ТБ і ЦД значно варіює залежно від соціально-економічних умов, доступності медичної допомоги та наявності ефективних скринінгових програм [123, 225, 309]. У країнах з низьким рівнем доходів обмежений доступ до первинної ланки медичної допомоги призводить до пізньої діагностики як ТБ, так і ЦД. Це, своєю чергою, погіршує контроль над поширенням інфекції, сприяє тяжкому перебігу та підвищенню смертності [57, 237, 336].

Інша важлива особливість епідеміології полягає в тому, що пацієнти з ЦД мають підвищений ризик первинного інфікування *M. tuberculosis*, а також більш імовірну реактивацію латентної інфекції [35, 310]. Такий ефект пояснюється тривалим і системним впливом гіперглікемії на клітинні компоненти імунної системи. За даними сучасних метааналізів, ризик активного ТБ у хворих на ЦД зростає більш ніж утричі порівняно з особами без порушень глікемії [107, 156, 359].

На морфологічному рівні легеневий туберкульоз у хворих на діабет характеризується більш масивним ураженням легеневої тканини, з переважанням казеозного некрозу, тенденцією до утворення численних каверн та повільнішою регресією вогнищ [60, 232, 380]. Зростання щільності фіброзної тканини,

утворення грубих рубців та вапнування є характерними рисами пізніх стадій ТБ у таких пацієнтів [36, 111, 229].

Ці морфологічні зміни мають важливе клінічне значення, оскільки вони знижують ефективність протитуберкульозної хіміотерапії [43, 272, 364]. Наявність значного фіброзу ускладнює проникнення препаратів до вогнищ інфекції [29, 278, 353], а гіпоксичні ділянки некрозу можуть слугувати резервуаром для персистуючих мікобактерій [37, 114, 347], що призводить до рецидивів після завершення лікування.

Клінічні спостереження показують, що коморбідні пацієнти рідше демонструють класичну картину туберкульозу [87, 222, 331]. Симптоми, такі як кашель, кровохаркання, нічне потовиділення чи втрата ваги, можуть бути менш вираженими або пояснюватися перебігом діабету. Це призводить до запізненого звернення за медичною допомогою та формування важких деструктивних форм ТБ [28, 161, 256].

У таких пацієнтів також частіше виникають ускладнення: легеневі кровотечі, вторинні бактеріальні інфекції, плеврити, амілоїдоз [135, 327]. Додатково, метаболічні порушення, притаманні діабету, сприяють затяжному запаленню, що подовжує терміни лікування, підвищує ризик розвитку побічних ефектів протитуберкульозної терапії та ускладнює відновлення функції легень [72, 180, 281, 311].

На підставі вищеприведеного стає очевидною необхідність адаптації протоколів лікування до умов коморбідності. Розширене бактеріологічне обстеження, контроль глікемії, більш тривалі курси терапії, а також регулярне морфофункціональне оцінювання динаміки уражень мають стати обов'язковими елементами ведення таких пацієнтів [243].

У контексті профілактики важливу роль відіграють програми раннього виявлення цукрового діабету серед пацієнтів з ТБ та навпаки – скринінг на ТБ серед осіб з порушеним обміном глюкози [45, 178, 296]. Систематичний підхід до моніторингу стану пацієнтів, створення єдиної бази обліку та співпраця між

фтизіатрами та ендокринологами сприятимуть зниженню епідеміологічного навантаження [221, 287, 358].

Зростання поширеності обох захворювань вимагає координації на державному та міжнародному рівнях [320]. Оновлення клінічних настанов, підтримка доказової медицини та запровадження мультидисциплінарного підходу є передумовами ефективної боротьби з наслідками цієї коморбідності в ХХІ столітті.

## **1.2. Особливості перебігу цукрового діабету 1-го і 2-го типу на тлі туберкульозу легень**

Поєднаний перебіг ЦД та ТБ ускладнює як діагностику, так і лікування обох захворювань [20, 38, 95, 113]. Тип цукрового діабету значною мірою визначає характер і тяжкість клінічного перебігу. Пацієнти з ЦД 1-го типу частіше мають нестабільний рівень глікемії, що ускладнює імунну відповідь на інфекцію [42, 220, 355], тоді як хворі на ЦД 2-го типу нерідко мають хронічну інсулінорезистентність і метаболічний синдром, що сприяє розвитку затяжного запалення [13, 83, 119, 342].

У пацієнтів з ЦД 1-го типу спостерігається глибше ураження імунної системи, зокрема дефіцит Т-хелперної відповіді та зниження продукції інтерлейкіну-2, що ускладнює формування гранульом та затримує локалізацію туберкульозного процесу [4, 16, 270]. Це створює передумови для генералізації інфекції та розвитку позалегенових форм ТБ [47, 136, 275].

На відміну від цього, у хворих на ЦД 2-го типу більш характерним є легеневий туберкульоз з розповсюдженими інфільтративними змінами, формуванням порожнин розпаду та млявою деструкцією тканин [141, 167, 187]. Такий перебіг обумовлений хронічною гіперглікемією, оксидативним стресом і порушенням мікроциркуляції [21, 51, 205, 324].

Дослідження вказують на те, що рівень HbA1c прямо корелює з тяжкістю перебігу ТБ у пацієнтів з ЦД 2-го типу [53, 231, 351]. Високий рівень глікованого гемоглобіну асоціюється з більшою площею ураження легень, вищою

мікобактеріальною навантаженістю та тривалішим бактеріовиділенням [31, 203, 274].

Крім того, цукровий діабет погіршує регенераторні процеси в легеневій тканині [115, 245, 325], що затримує репарацію навіть при правильному режимі хіміотерапії. Це часто призводить до формування залишкових фіброзних змін, бронхоектазів та порушення вентиляційної функції легень [55, 108, 158, 262].

Супровідні метаболічні порушення при ЦД, такі як дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, додатково впливають на патогенез ТБ, змінюючи фармакокінетику протитуберкульозних препаратів і знижуючи їх ефективність [7, 32, 315].

Таким чином, тип цукрового діабету має важливе клінічне значення при оцінці перебігу туберкульозної інфекції, визначенні прогнозу та виборі оптимальної тактики лікування. Необхідна персоналізована стратегія ведення пацієнтів з урахуванням типу ЦД, ступеня компенсації глікемії та супутніх порушень обміну речовин [142, 223, 360].

З клінічної точки зору слід враховувати ризик гіпоглікемії при застосуванні інсулінотерапії під час туберкульозної інтоксикації, що може маскувати симптоматику і викликати небажані події [129, 207, 332]. Водночас, гіперглікемія несприятливо впливає на імунний статус, що збільшує ризик ускладнень ТБ [138, 217, 355].

Проблема ускладнюється тим, що протитуберкульозні препарати (особливо рифампіцин) можуть впливати на метаболізм пероральних цукрознижувальних засобів, знижуючи їх ефективність [248, 333, 379]. Це вимагає корекції дозування, переходу на інсулін або застосування новітніх інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у комбінації з антимікобактеріальними засобами [75, 211, 329].

Пацієнти з поєднаною патологією потребують тісного спостереження з боку мультидисциплінарної команди – фтизіатра, ендокринолога, дієтолога, а також регулярного лабораторного моніторингу [253, 375]. Оптимізація

цукрознижувальної терапії паралельно з протитуберкульозним лікуванням є необхідною умовою успішної терапії [148, 276, 346].

### **1.3. Патогенез та метаболічні аспекти системної запальної відповіді при туберкульозі на тлі порушень вуглеводного обміну**

Системна запальна відповідь є центральною ланкою патогенезу туберкульозу, що активується у відповідь на інфікування *Mycobacterium tuberculosis* [124, 230, 343]. У разі поєднання з цукровим діабетом запальний процес набуває зміненого характеру, що пов'язано з порушенням вуглеводного обміну та хронічним метаболічним стресом [216, 300, 326].

Гіперглікемія змінює імунну відповідь організму, порушуючи активацію макрофагів і продукцію цитокінів [155, 184, 250, 337]. У пацієнтів із ЦД спостерігається знижена експресія інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкіну-12 (IL-12) та підвищена продукція IL-10, що сприяє зменшенню протимікобактеріальної активності клітин [97, 137, 143].

Метаболічні зміни при цукровому діабеті сприяють активації шляхів окисного стресу, накопиченню вільних радикалів та глікації білків, що додатково стимулює вивільнення прозапальних медіаторів [14, 24, 76, 227]. Такі умови посилюють системне запалення і погіршують контроль над інфекцією [144, 265].

Однією з ключових характеристик поєднання ТБ і ЦД є хронічно активований стан імунної системи, який проявляється помірною лейкоцитозою, підвищенням рівня С-реактивного білка, фібриногену, а також прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  [79, 121, 339]. Ці показники корелюють із тяжкістю перебігу захворювання та затримкою бактеріологічної конверсії [255, 373].

Порушення вуглеводного обміну негативно впливає на функціональну активність нейтрофілів, що призводить до зниження їх здатності до хемотаксису, фагоцитозу та бактерицидного ефекту [62, 89, 126, 290]. Натомість, надмірна активація Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4) запускає каскад NF- $\kappa$ B-залежної транскрипції генів запальних білків, що підтримує хронічне запалення [17, 56, 109, 377].

Також важливою є роль інсулінорезистентності у формуванні запального мікросередовища [145, 257, 352]. Відомо, що інсулін у нормальних умовах має помірну протизапальну дію, однак при резистентності його сигнальні шляхи порушуються, що сприяє переважанню прозапального цитокінового профілю [64, 92, 125, 206].

Молекулярні дослідження показують, що гіперглікемія сприяє експресії ICAM-1, VCAM-1 та інших молекул адгезії, що полегшує міграцію імунних клітин у зону інфекції, однак водночас може призводити до пошкодження судинного ендотелію і формування мікротромбозів у легеневій тканині [15, 50, 122, 304].

У пацієнтів із ЦД порушення метаболізму також супроводжується активацією системи коагуляції, що проявляється підвищенням рівня фібриногену, зниженням протромбінового часу і підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [33, 58, 130, 297, 330]. Такий стан загрожує розвитком легеневої гіпертензії і додатково ускладнює перебіг ТБ [168, 182, 271].

Таким чином, туберкульоз на тлі порушень вуглеводного обміну набуває рис хронічного запального синдрому із залученням імунної, ендокринної та судинної систем [160, 350, 365]. Це зумовлює необхідність міждисциплінарного підходу до лікування та розробки патогенетично обґрунтованих стратегій корекції системної запальної відповіді [246, 361].

Подальші дослідження мають бути спрямовані на ідентифікацію біомаркерів хронічного запалення у хворих на ТБ/ЦД, вивчення взаємодії між глікемічним контролем та імунною відповіддю, а також створення нових терапевтичних підходів, які враховують особливості метаболічного профілю пацієнта [362].

#### **1.4. Сучасні погляди на лікування туберкульозної інфекції у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну**

Лікування туберкульозної інфекції у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом є складним клінічним завданням, що потребує мультидисциплінарного

підходу [147, 258, 348]. Комбінація інфекційного процесу з порушенням вуглеводного обміну суттєво змінює як фармакокінетику протитуберкульозних препаратів, так і імунну відповідь організму [224, 338, 381].

Пацієнти з порушеним обміном глюкози часто мають подовжений період бактеріовиділення та нижчий рівень бактеріологічної конверсії після двох місяців інтенсивної фази лікування [52, 134, 215]. Це обумовлює необхідність триваліших схем терапії, включно з продовженою фазою лікування до 9 або 12 місяців, особливо за наявності множинної або широкої лікарської стійкості [30, 102, 163, 197].

Рифампіцин, ізоніазид, піразинамід та етамбутол залишаються основою лікування, однак їх ефективність у пацієнтів з ЦД може бути зниженою через гіперглікемію, що впливає на внутрішньоклітинне середовище макрофагів і обмежує бактерицидну активність препаратів [66, 249, 356]. Також слід враховувати взаємодію рифампіцину з пероральними цукрознижувальними засобами, що потребує корекції доз [280, 376].

Інсулінотерапія у таких пацієнтів часто є переважною, оскільки забезпечує кращий контроль глікемії у стресових умовах туберкульозної інфекції [59, 68, 252]. Водночас гіпоглікемічні епізоди можуть ускладнювати клінічну картину та потребують ретельного моніторингу [110, 251, 345].

У клінічній практиці доведено доцільність ранньої ініціації інтенсивної гіпоглікемічної терапії разом з антимікобактеріальним лікуванням [159, 273, 298]. Оптимальним вважається підтримання рівня глікемії у межах 6–8 ммоль/л, що знижує ризик ускладнень та сприяє кращій регенерації уражених тканин [27, 112, 303].

Крім базисної хіміотерапії, все більше досліджень фокусуються на ролі ад'ювантних (патогенетичних) препаратів, таких як антиоксиданти, протизапальні засоби, вітаміни групи В, цинк, метформін та імуномодулюючі препарати [5, 23, 46, 166]. Зокрема, метформін має потенціал посилювати автофагію та знижувати рівень прозапальних цитокінів, що сприяє контролю над інфекцією [140, 234, 302].

Іншим перспективним напрямом є застосування нових протитуберкульозних засобів – бедаквіліну, деламаніду, претеоманіду – у схемах для хворих із порушеним метаболізмом [181, 284, 307]. Дані свідчать про їхню безпечність у коморбідних пацієнтів [239, 344], однак потребується подальше дослідження їх фармакодинаміки в умовах гіперглікемії [341].

Також важливою складовою лікування є нутритивна підтримка, корекція білково-енергетичної недостатності, забезпечення адекватного споживання мікроелементів та зниження інсулінорезистентності шляхом фізичної активності та контрольованого зниження маси тіла [191, 228, 299].

Загалом, ефективне лікування ТБ у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну передбачає поєднання класичної антимікобактеріальної терапії з контролем метаболічних параметрів, що дозволяє досягнути кращих клінічних результатів і знизити ризик ускладнень та рецидивів [162, 179, 366]. Однак, висока частота побічних ефектів та ризик лікарської стійкості вимагають регулярного моніторингу функцій печінки, нирок, рівня глікемії, а також удосконалення фармакогенетичних підходів для індивідуалізації лікування [169, 186, 378].

Підсумок.

Проведений аналіз сучасних наукових джерел свідчить про те, що поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу є складною мультифакторною медико-біологічною проблемою, яка на сьогодні набуває ознак глобального виклику для систем охорони здоров'я. Зростання поширеності обох патологій, особливо в умовах соціально-економічних трансформацій, пандемічних впливів та воєнних дій, формує новий контингент пацієнтів із високим ризиком тяжкого, ускладненого та атипового перебігу туберкульозної інфекції [152, 201, 212]. Коморбідність ТБ/ЦД характеризується не лише сумарним негативним впливом двох захворювань, але й їх взаємним патогенетичним потенціюванням, що проявляється у зміні клінічної картини, патоморфологічних особливостей та відповіді на лікування [173, 289, 322].

Епідеміологічні дані переконливо демонструють, що цукровий діабет є одним із провідних факторів ризику розвитку активного туберкульозу, підвищуючи ймовірність його виникнення у 2-3 рази, а в окремих популяціях – ще більше [175, 242, 292]. Особливе значення має не лише первинне інфікування, але й реактивація латентної туберкульозної інфекції, що обумовлюється хронічними метаболічними порушеннями та імунною дисфункцією. У свою чергу, туберкульозна інфекція здатна погіршувати перебіг діабету, викликаючи декомпенсацію глікемії, що формує замкнене патологічне коло, яке значно ускладнює лікувальний процес [171, 196, 295].

Патоморфоз туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом характеризується тенденцією до формування поширених, інфільтративно-деструктивних форм із переважанням казеозного некрозу, утворенням множинних каверн та повільною репарацією легеневої тканини [172, 208, 266]. Морфологічні зміни супроводжуються вираженим фіброзом, порушенням мікроциркуляції та формуванням гіпоксичних зон, які ускладнюють проникнення антимікобактеріальних препаратів і створюють умови для персистенції збудника. Це визначає більш тривалий перебіг захворювання, підвищений ризик хронізації процесу та рецидивів [170, 293].

Клінічний перебіг туберкульозу на тлі цукрового діабету має ряд особливостей, зокрема менш виражену або атипову симптоматику, що часто призводить до пізньої діагностики. Водночас у таких пацієнтів значно частіше спостерігаються тяжкі форми захворювання, тривале бактеріовиділення, вища частота ускладнень та летальності [185, 306]. Важливим аспектом є вплив типу цукрового діабету на перебіг туберкульозу: при ЦД 1 типу більш характерні генералізовані форми внаслідок глибших імунних порушень, тоді як при ЦД 2 типу переважають деструктивні легеневі ураження на тлі хронічного запалення та інсулінорезистентності [177, 202, 269].

Провідну роль у патогенезі коморбідного перебігу відіграє системна запальна відповідь, яка в умовах гіперглікемії набуває хронічного, дисрегульованого характеру [183, 267, 391]. Порушення функції макрофагів,

нейтрофілів, Т-клітинної ланки імунітету, зниження продукції ключових цитокінів (IFN- $\gamma$ , IL-12) та підвищення рівня протизапальних медіаторів створюють умови для неефективного контролю інфекції [176, 241, 371]. Одночасно метаболічні порушення, включаючи оксидативний стрес, глікацію білків, ендотеліальну дисфункцію та активацію коагуляційного каскаду, сприяють підтриманню хронічного запалення та ушкодженню тканин. Взаємодія імунних і метаболічних механізмів формує специфічний патофізіологічний фенотип пацієнта з ТБ/ЦД, який потребує окремого підходу до діагностики та лікування [189, 264, 340].

Сучасні підходи до лікування туберкульозу у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну передбачають необхідність інтегрованої терапії, яка поєднує стандартну антимікобактеріальну хіміотерапію з інтенсивним контролем глікемії [194, 260, 314]. Встановлено, що неадекватний глікемічний контроль знижує ефективність лікування, подовжує терміни бактеріологічної конверсії та підвищує ризик формування лікарської стійкості [188, 285, 363]. Водночас протитуберкульозні препарати можуть впливати на метаболізм цукрознижувальних засобів, що потребує індивідуалізації терапії та частого моніторингу стану пацієнта [210, 321].

Перспективними напрямками є застосування патогенетично обґрунтованих підходів, включаючи використання метформіну, антиоксидантів, імуномодулюючих засобів, а також нових протитуберкульозних препаратів, що демонструють ефективність у складних клінічних випадках [192, 288]. Значну роль відіграє нутритивна підтримка та корекція супутніх метаболічних порушень, що дозволяє покращити загальний стан пацієнтів і підвищити ефективність лікування [214, 239].

Незважаючи на значну кількість досліджень, на сьогодні відсутня єдина стандартизована стратегія ведення пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету, що зумовлює необхідність подальших наукових пошуків [213, 261, 316]. Актуальними залишаються питання оптимальної тривалості лікування, вибору терапевтичних схем, ролі біомаркерів запалення, а також

розробки персоналізованих підходів до терапії з урахуванням метаболічного профілю пацієнта [193, 238, 305].

Отже, узагальнення сучасних літературних даних свідчить про те, що коморбідність туберкульозу та цукрового діабету формує нову клініко-патогенетичну модель захворювання, яка характеризується складною взаємодією інфекційних, імунних та метаболічних факторів. Це визначає необхідність міждисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів, інтеграції програм контролю ТБ і ЦД, а також впровадження інноваційних методів діагностики, лікування та прогнозування перебігу захворювання, що і обґрунтовує доцільність подальших досліджень у даному напрямку.

Не вирішеними, на наш погляд, є наступні питання:

Недостатньо з'ясованими є комплексні патогенетичні механізми взаємодії інфекційного процесу та метаболічних порушень, зокрема роль хронічної гіперглікемії у формуванні системної запальної відповіді, дисбалансу цитокінів та імунної дисфункції при туберкульозі. Відсутня цілісна модель, яка б інтегрувала імунологічні, метаболічні та морфологічні зміни в єдину патогенетичну концепцію перебігу ТБ/ЦД.

Потребує подальшого вивчення взаємозв'язок між показниками вуглеводного обміну (HbA<sub>1c</sub>, С-пептид, глікемія) та активністю туберкульозного процесу, вираженістю деструктивних змін у легенях і тривалістю бактеріовиділення. Наявні дані є фрагментарними та не дозволяють сформулювати чіткі прогностичні критерії перебігу захворювання.

Залишається відкритим питання ролі системного запалення як ключової ланки патогенезу коморбідності. Недостатньо вивчені взаємозв'язки між прозапальними маркерами, білковим обміном, метаболічними показниками та клінічними характеристиками туберкульозу, що обмежує можливості раннього прогнозування тяжкості перебігу.

Відсутня чітка стратифікація пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ/ЦД на основі комплексного аналізу лабораторних, клінічних та метаболічних показників. Зокрема, недостатньо застосовуються сучасні методи математичного

модельовання та кластерного аналізу для виділення фенотипів перебігу захворювання та визначення груп ризику несприятливих наслідків.

Недостатньо дослідженим залишається вплив метаболічних порушень на ефективність протитуберкульозної терапії, включаючи швидкість бактеріологічної конверсії, частоту невдач лікування та рецидивів. Відсутні узгоджені підходи до індивідуалізації терапії з урахуванням метаболічного профілю пацієнта.

Потребує уточнення роль окремих біомаркерів (зокрема цитокінів, білків гострої фази, показників інсулінорезистентності) як предикторів перебігу та результатів лікування туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом. На сьогодні не сформовано валідованих прогностичних моделей, які можуть бути впроваджені у клінічну практику.

Недостатньо розробленими є комплексні підходи до оцінки взаємозв'язків між різними групами показників (запальні, метаболічні, білкові, клінічні), що обмежує розуміння системності патологічного процесу та ускладнює розробку патогенетично обґрунтованих стратегій лікування.

Окремої уваги потребує вивчення особливостей перебігу коморбідної патології в умовах сучасних викликів, зокрема впливу соціальних факторів, воєнного стану, змін у структурі захворюваності та доступності медичної допомоги, що може суттєво модифікувати клініко-епідеміологічні характеристики ТБ/ЦД.

Таким чином, відсутність системного підходу до оцінки клінічних, імунологічних та метаболічних взаємозв'язків при поєднаному перебігу туберкульозу легень і цукрового діабету обумовлює необхідність проведення комплексного дослідження, спрямованого на виявлення нових патогенетичних закономірностей, визначення прогностичних критеріїв та обґрунтування персоналізованих підходів до лікування даної категорії пацієнтів.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

- [218] Semianiv I, Suholitkiy Yu. Side effects in the treatment of combined pathology of tuberculosis and diabetes. In: Proceedings of the I International scientific and practical conference Education and science of today intersectoral issues and development of science; 2020 Mar 19; Cambridge, UK. ΛΟΓΟΣ. 2020;4:30-1.
- [247] Todoriko L, Semianiv I, Yeremenchuk I, Pidverbetska O, Slyvka V. The problem of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. In: Proceedings of the First Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure; 2020 Nov 28-30; Tbilisi, Georgia. Tbilisi; 2020, p. 10-1.
- [252] Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance – Stages of Drug Resistance Formation [Review]. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: [10.30978/TB2024-2-68](https://doi.org/10.30978/TB2024-2-68) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4]
- [365] Тодеріка ЯІ, Сем'янів ІО. Частота виявлення цукрового діабету в хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020; 2020 Кві 07-08; ВІМСО Journal. 2020;2020:353.
- [372] Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52-63. doi: [10.30978/TB2020-4-52](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52) [фахове видання України, категорія Б].
- [374] Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Сем'янів ІО, Єременчук ІВ, Кужко ММ. Обґрунтування застосування інфузійної терапії при тяжких формах туберкульозу. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3[1]:82. [фахове видання України, категорія Б].

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Матеріал дослідження

Дисертаційне дослідження виконано з використанням комплексного багаторівневого методологічного підходу, який складається з елементів експериментального моделювання, клініко-епідеміологічного аналізу та лабораторного дослідження метаболічних пошкоджень. Такий інтегрований дизайн забезпечує можливість системного аналізу проблеми туберкульозу як біомедичного та соціально-епідеміологічного прояву, а також дозволяє оцінити взаємозв'язки між індивідуальними клінічними характеристиками захворювання, популяційними закономірностями розвитку захворювання та метаболічними детермінантами його перебігу.

Методологічна концепція дослідження базується на поєднаних принципах доказової медицини, системного аналізу та сучасних підходів до обробки великих масивів даних із використанням технологій штучного інтелекту. Дослідження комбінованого дизайну, що включає ретроспективний, проспективний та експериментальний компоненти, які реалізувалися в кількох взаємопов'язаних етапах. На першому етапі здійснювалося формування інформаційної бази дослідження та розробка концептуальної моделі. На другому етапі проводилося мультиагентне геопросторове моделювання поширення туберкульозу. Третій етап включає ретроспективний аналіз клінічних даних. На четвертому етапі проводилося лабораторне дослідження метаболічних показників. Завершальним етапом була інтегрована статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів.

У цій роботі дотримано норми Закону України від 01.06.2010 р. № 2297-VI «Про захист персональних даних» із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 23.02.2012 р. № 4452-VI, від 20.11.2012 р. № 5491-VI, що регулюють правові відносини, пов'язані із захистом і обробкою персональних даних, і спрямовані на захист основоположних прав і свобод людини і громадянина. Усі дослідження проводились із дотриманням основних положень

GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (у редакції Наказу МОЗ України № 190 від 31.01.2023 р.). Запланований напрямок даних досліджень розглянуто та затверджено Комісією з питань біомедичної етики ЗВО Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 20.10.2023 р.). Згідно наступного висновку цієї ж Комісії з питань біомедичної етики (протокол № 7 від 20.03.2025 р.) порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи на етапі її завершення не виявлено.

Дисертаційне дослідження виконано на базі поєднання клінічних, лабораторних, морфологічних та експериментально-моделювальних платформ із використанням деперсоніфікованих медичних даних пацієнтів.

Клінічний компонент дослідження реалізовано на базі спеціалізованого закладу охорони здоров'я Чернівецької області – ОКНП «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», який з 2023 року реорганізовано в ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб» (м. Чернівці, Україна) (Договір про наукову співпрацю № 16/22 від .21.02.2022 р.) та ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» (м. Чернівці, Україна) (Договір про наукову співпрацю № 13/НД-10 від 30.12.2021 р.). На зазначених базах проведено ретроспективний аналіз понад 2000 історій хвороби пацієнтів із туберкульозом за період 2014-2024 рр., а також сформовано вибірку для проспективного клініко-лабораторного дослідження.

Лабораторний компонент дослідження виконано із використанням сертифікованих клініко-діагностичних лабораторій ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб» та навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету, із визначенням показників білкового, вуглеводного та запального обміну, а також параметрів системи гемостазу відповідно до стандартизованих протоколів.

Морфологічні та патогістологічні дослідження проводилися на базі ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» (м. Чернівці, Україна) (Договір про наукову співпрацю № 13/НД-11 від 30.12.2021 р.), де здійснювався забір, фіксація та гістологічна обробка автопсійного матеріалу згідно з чинним законодавством України та стандартизованими методиками.

Експериментальний компонент дослідження, спрямований на моделювання поширення туберкульозу, реалізовано на базі Буковинського державного медичного університету спільно Національним університетом Львівська Політехніка (м. Чернівці, Україна) (Договір про наукову співпрацю № 13/НД-21 від 31.12.2024 р.) із використанням мультиагентної геопросторової моделі типу «GeoCity», що інтегрує синтетично згенеровану популяцію, реальні епідеміологічні дані та алгоритми машинного навчання для прогнозування динаміки інфекційного процесу.

Робота виконана в межах ініціативної науково-дослідної теми Буковинського державного медичного університету «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності мікобактерій та варіанту супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-Cov-2 та воєнного стану в Україні» (державний реєстраційний № 0124U002434; термін виконання 01.2024 – 12.2028.) із дотриманням вимог біоетики, чинного законодавства України та міжнародних стандартів проведення медико-біологічних досліджень.

### **2.1.1. Апробація геопросторової моделі поширення туберкульозу.**

Експериментальний компонент дослідження передбачав апробацію мультиагентної геопросторової моделі поширення туберкульозної інфекції, що породжує взаємодію індивідів у межах урбанізованого середовища. Для цього було розроблено модель типу GeoCity, яка об'єднує просторові, соціальні та поведінкові характеристики населення. У моделі використано синтетично згенеровану популяцію чисельністю 100 000 агентів, що дозволяє досягти статистичної стійкості результатів та наблизити модель до реальних

демографічних параметрів середнього міста. Кожен агент характеризувався набором параметрів, які включали демографічні (вік, стаття), соціальні (рівень активності, контакти), поведінкові (мобільність, відвідування громадських місць) та медичні характеристики (стан імунної системи, наявність супутніх захворювань, ймовірність інфікування та прогресування захворювання).

Архітектура моделі включала формалізовані множини:  $G$  – геооб'єкти,  $T$  – транспортні зв'язки,  $A$  – агенти,  $R$  – правила поведінки,  $H$  – параметри здоров'я,  $V$  – механізми передачі інфекції. Функціонування моделі визначалося системою стохастичних правил, що регулюють взаємодію агентів та їх переходи між станами. Динаміка інфекційного процесу описувалася за допомогою модифікованої компартментної моделі типу SLIR(D), де  $S$  – сприйнятливі особи,  $L$  – латентно інфіковані,  $I$  – хворі з активною формою,  $R$  – особи, які підтримують лікування або відужали,  $D$  – летальні випадки. Перехід між станами задається імовірними функціями виду  $P(S \rightarrow L)$ ,  $P(L \rightarrow I)$ ,  $P(I \rightarrow R)$ ,  $P(I \rightarrow D)$ , що залежали від інтенсивності контактів, імунологічного статусу та наявності коморбідної патології.

### **2.1.2. Ретроспективне дослідження.**

Клінічний компонент дослідження включав ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із туберкульозом, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому закладі охорони здоров'я Чернівецької області протягом 2014-2024 років. Загалом було проаналізовано понад 2000 історій хвороби, що забезпечило достатню статистичну потужність дослідження. Діагноз туберкульозу встановлювався відповідно до чинних національних клінічних протоколів та міжнародних рекомендацій, із урахуванням бактеріологічних, молекулярно-генетичних та рентгенологічних критеріїв. Визначення лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу проводилося із використанням стандартних методів тестування чутливості до протитуберкульозних препаратів.

Для об'єктивної аналітики важливим є формування дослідницьких груп як на основі синтропії ТБ/ЦД, з урахуванням основного спектру фармакорезистентності, так і варіантів туберкульозу без супутньої патології, цукрового діабету як основного захворювання. Кількісна характеристика за результатами рандомізації пацієнтів сформованих груп дослідження наведена в таблиці.

**Таблиця 2.1**

**Групи пацієнтів за ретроспективним дослідженням**

	<b>Діагноз</b>	<b>Кількість пацієнтів</b>
Група 1	ТБ/ЦД	126
Група 2	МЛСТБ/ЦД	88
Група 3	ТБ чутливий	440
Група 4	МЛСТБ	374

Формування груп дослідження за таких розподілом дозволяє об'єктивно та статистично вірогідно, провести порівняльну характеристику пацієнтів усіх груп, що були репрезентативні за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

**2.1.3. Клінічна частина дослідження.**

Клінічна частина дослідження була спрямована на вивчення особливостей метаболічного гомеостазу та його ролі у формуванні специфічного запального процесу при туберкульозі легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Аналіз показників білкового, вуглеводного обміну, системи гемостазу та маркерів запалення дозволяє поглибити розуміння патогенетичних механізмів розвитку захворювання, а також має важливе значення для підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу та розробки персоналізованих підходів до лікування даної коморбідної патології.

Для досягнення поставленої мети нами було сформовано 4 групи дослідження:

1 група (гр.1, n=30) – до цієї групи увійшло 30 пацієнтів з поєднанням активного запального процесу туберкульозної етіології та хронічної метаболічної патології ЦД 2 типу.

2 група (гр.2, n=30) – пацієнти з діагнозом легеневого туберкульозу без супутнього ЦД та інших тяжких соматичних патологій. В даному фрагменті дослідження ця група слугувала індикатором для аналізу та порівняння особливостей перебігу ТБ без впливу метаболічних порушень, характерних для ЦД.

3 група (гр.3, n=30) – пацієнти з цукровим діабетом 2 типу без клінічних, рентгенологічних чи лабораторних ознак туберкульозної інфекції. Дана група дозволяє оцінити зміни гомеостазу, зумовлені виключно метаболічним дисбалансом, притаманним для ЦД.

4 група (гр.4, n=10) – включала практично здорових осіб без ознак туберкульозної інфекції чи цукрового діабету, які не мали в анамнезі тяжких хронічних захворювань. Ця група виконувала роль контрольної, що дало змогу визначити референтні показники досліджуваних параметрів в рандомізованих групах.

Такий розподіл обстежуваних забезпечував можливість проведення об'єктивного порівняльного аналізу та дозволив оцінити як ізольований, так і комбінований вплив туберкульозу та цукрового діабету 2 типу на досліджувані показники. Рандомізований підхід до формування груп, а також їх стратифікація за основними демографічними та клінічними характеристиками забезпечували їхню зіставність і підвищували достовірність отриманих результатів.

Статевий розподіл обстежених представлено у вигляді відсоткового співвідношення. У всіх досліджуваних групах переважали чоловіки, що узгоджується з сучасними епідеміологічними даними щодо поширеності туберкульозу. Найбільша частка чоловіків спостерігалась у другій групі (80 %), у групі поєднаної патології цей показник становив 66,7 %, тоді як у третій групі відзначався більш збалансований гендерний розподіл (56,7 % чоловіків та 43,3 % жінок).

#### 2.1.4. Морфологічне дослідження.

Морфологічна частина дослідження була спрямована на вивчення патогістологічних особливостей перебігу туберкульозного процесу в легеневій тканині за умов ізольованої патології та при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Проведений аналіз дозволив оцінити структурно-функціональні зміни тканин, ступінь вираженості запальної реакції, деструктивних процесів, а також склеротичних і фібротичних перебудов.

Матеріалом для морфологічного дослідження слугували зразки легеневої тканини, отримані під час патологоанатомічних досліджень на базі ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» (Договір про наукову співпрацю № 13/НД-11 від 30.12.2021 р.) упродовж 2021-2024 років. Забір біологічного матеріалу здійснювався не пізніше ніж через 6-12 годин після настання біологічної смерті з дотриманням чинного законодавства України.

З метою проведення поглибленого порівняльного аналізу та оцінки патоморфологічних особливостей перебігу ізольованої та поєднаної патології додатково було сформовано три групи спостереження:

Група 1 (n = 20) – туберкульоз легень без супутнього діагнозу ЦД. Основними критеріями включення були наявність підтвердженого діагнозу туберкульозу легень та відсутність ознак цукрового діабету.

Група 2 (n = 20) – туберкульоз легень із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Основними критеріями включення були наявність підтвердженого діагнозу туберкульозу легень та встановленого діагнозу цукрового діабету 2 типу відповідно до критеріїв ВООЗ.

Група 3 (n = 20) – пацієнти зі встановленим діагнозом цукрового діабету 2 типу без будь яких ознак активного туберкульозного процесу.

Критеріями включення були наявність верифікованого діагнозу відповідно до чинних клінічних рекомендацій, тоді як критеріями виключення – тяжкі супутні соматичні захворювання, що могли впливати на результати дослідження.

### **2.1.5. Характеристика лікувальних підходів у досліджуваних групах.**

Клінічно-терапевтична частина дослідження була спрямована на оцінку ефективності сучасних підходів до лікування туберкульозу легень у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням як антимікобактеріальної терапії, так і патогенетичних методів корекції метаболічних порушень.

У межах дослідження сформовано дві групи пацієнтів із поєднаною патологією множинно-лікарсько-стійкого туберкульозу (МЛС-ТБ) та цукрового діабету 2 типу. До першої групи (n=15) увійшли пацієнти, які отримували 6-місячний режим лікування за схемою ВPaL/ВPaLM (комбінація bedaquiline, pretomanid, linezolid). Другу групу (n=15) становили пацієнти, які отримували стандартизований короткостроковий режим лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

Вибір лікувальної тактики здійснювався з урахуванням клінічних та фармакологічних обмежень, зокрема наявності резистентності або прогнозованої неефективності препаратів, що входять до складу стандартизованих режимів; анамнезу застосування антимікобактеріальних препаратів другого ряду тривалістю понад один місяць; а також ризику розвитку токсичних реакцій або лікарських взаємодій.

Для забезпечення коректності порівняльного аналізу досліджувані групи були зіставними за основними демографічними характеристиками. В обох групах переважали пацієнти чоловічої статі (80 % у першій групі та 86,7 % у другій), а також особи зрілого віку (66,7 % та 60 % відповідно). Усі пацієнти перебували під регулярним клінічним наглядом із проведенням щомісячного моніторингу основних клініко-лабораторних показників.

Окремим напрямом дослідження була оцінка ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. З огляду на відсутність достатньої кількості даних щодо оптимізації лікування коморбідної патології, було запропоновано застосування пентоксифіліну як засобу корекції мікроциркуляторних та метаболічних порушень. Препарат застосовували у вигляді інфузійного розчину (0,5 мг/мл, 200

мл) протягом 10 днів через день на початку лікування, а також повторно через 2 місяці – наприкінці інтенсивної фази терапії за аналогічною схемою.

Для оцінки ефективності запропонованого підходу було сформовано дві групи спостереження пацієнтів із чутливим туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. До першої групи (n=20) увійшли пацієнти, які отримували стандартний режим протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з лікуванням цукрового діабету. Другу групу (n=20) становили пацієнти, яким додатково до стандартної терапії призначали пентоксифілін як патогенетичний засіб.

Групи були репрезентативними та статистично зіставними за віком, статтю та клінічними характеристиками. У обох групах переважали пацієнти віком 35-45 років, а частка чоловіків становила 80 % у першій групі та 85 % у другій. Переважною клінічною формою був вперше діагностований туберкульоз легень, який реєструвався приблизно у 70 % випадків у кожній групі.

Оцінка ефективності лікування проводилась на підставі динаміки клінічних, рентгенологічних та лабораторних показників. Аналіз включав визначення показників вуглеводного та білкового обміну, коагуляційно-фібринолітичної активності, маркерів запалення, а також оцінку клінічної ефективності лікування та частоти розвитку побічних реакцій на протитуберкульозні препарати. Порівняння показників здійснювали на різних етапах лікування: до початку терапії, після 30-ї дози препаратів та наприкінці інтенсивної фази лікування після повторного курсу пентоксифіліну.

Комплексний підхід до формування груп та оцінки результатів дозволив об'єктивно визначити ефективність різних схем лікування та роль патогенетичної терапії у покращенні перебігу туберкульозу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

## **2.2. Методи дослідження.**

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження застосовано комплекс взаємодоповнюючих методів, що включали клінічні, лабораторні, морфологічні, рентгенологічні, експериментально-моделювальні та статистичні підходи.

Клінічні методи дослідження передбачали збір анамнезу, оцінку факторів ризику, фізикальне обстеження пацієнтів, а також аналіз клінічної симптоматики та перебігу захворювання. Рентгенологічні методи включали проведення рентгенографії органів грудної клітки, цифрової флюорографії та комп'ютерної томографії.

Лабораторні методи дослідження застосовувалися для оцінки показників білкового, вуглеводного обміну, системи гемостазу та маркерів запалення із використанням стандартизованих діагностичних підходів.

Морфологічні методи включали макроскопічне та мікроскопічне дослідження тканин, гістологічний аналіз із застосуванням спеціальних методів фарбування, а також електронно-мікроскопічні дослідження для оцінки ультраструктурних змін.

Експериментально-моделювальні методи базувалися на використанні мультиагентної геопросторової моделі поширення туберкульозної інфекції, що дозволило оцінити закономірності інфекційного процесу з урахуванням демографічних, поведінкових та медичних факторів.

Для підвищення точності аналізу застосовано методи машинного навчання, зокрема ансамблеві та класичні алгоритми, а також методи інтерпретації моделей.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася із використанням сучасних методів варіаційної статистики та програмного забезпечення для аналізу даних.

### **2.2.1. Використання мультиагентних систем для прогнозування перебігу інфекційних захворювань**

#### **Формалізація моделі «GeoCity».**

Задачею фрагменту цього дослідження було змоделювати поширення туберкульозу в межах міста. За основу моделі було вибрана модель «GeoCity» [269], що дозволяє максимально реалістично змоделювати функціонування міста з погодинною розбивкою. Формалізована модель представляє собою:

$$"GeoCity" = \{G, T, A, R, H, V\}_{city}.$$

де:

G – набір геооб'єктів, з яких складається місто (карта міста, жилі будинки, робочі місця, публічні місця, магазини, супермаркети дитячі садочки, школи, університети, тощо).

T – транспорт, яким пересуваються агенти протягом симуляції, він включає в себе громадський транспорт та власні автомобілі. Також ця модель дозволяє враховувати людей які пересуваються пішки та не використовують транспорт.

A – список агентів які безпосередньо проживають в цьому місці, та мають свої власні атрибути такі як вік, стать, місце роботи, місце проживання, та інші.

R – це набір правил, які виконують агенти, що проживають в місті протягом робочого або вихідного дня. Фактично представляють собою щоденний розклад. Цей розклад містить список об'єктів де знаходиться агент протягом певного інтервалу часу, як правило 1 година.

H – атрибути здоров'я кожного агента, що залежить від типу інфекції яка моделюється.

V – правила поширення інфекції, які визначають як інфекція передається від інфікованих людей до здорових, а також визначають процес перебігу хвороби.

Процес моделювання складається з таких етапів:

- Ініціалізація міста. На цьому етапі проходить ініціалізація всіх об'єктів міста, генерація агентів, визначення де мешкають агенти, склад їх сім'ї, визначення професій агентів, визначення транспортом яким добираються агенти до роботи. Все це відбувається з рахуванням віку та особливостей агентів, та досягається максимально реалістично внутрішня структура міста. Після цього для кожного агента генерується власний та унікальний щоденний розклад з врахуванням робочих та вихідних днів.

- Ініціалізація параметрів здоров'я. На цьому етапі кожному агенту присвоюється власні унікальні атрибути які стосуються конкретно взятого захворювання або захворювань.
- Симуляція робочого дня. На цьому етапі імітується робочий день для всіх агентів системи. Тобто імітується коли та яким транспортом агент добирається до робочого місця, перебування на робочому місці, обідня перерва, добирання додому транспортом чи автомобілем, відвідування супермаркету, та інших публічних місць.
- Симуляція поширення інфекції. Ця симуляція відбувається для кожної години щоденного розкладу. На цьому етапі визначаються об'єкти в яких знаходяться інфіковані агенти, та симулюється процес інфікування.
- Симуляція перебігу хвороби. Цей етап відбувається в кінці кожного робочого дня в якому перераховується зміна станів здоров'я всіх агентів. Наприклад, зміна стану імунітету, процес видужання або отриманням вакцини, тощо.
- Розрахунок статистики. На цьому етапі підводяться підсумки робочого дня, розраховується різного роду статистика, наприклад, кількість хворих, одужавших, латентних та інше. Також на цьому етапі можна отримувати геопросторову інформацію поширення інфекції.
- Перехід на новий день. Тут приймається рішення продовження симуляції, або її зупинка, наприклад коли всі хворі одужали.

Атрибути здоров'я (H). Для моделювання поширення туберкульозу згідно моделі необхідно для кожного агента ( $A = \{a_i\}_{i=\overline{1,P}}$ ) задати його власні атрибути здоров'я та правила їх зміни. Для перевірки адекватності моделі, врахуємо лише самі суттєві параметри здоров'я агентів, які впливають на інфікування та перебіг туберкульозу. В базовому наближенні ми не будемо враховувати гендер, вікові особливості імунітету, структуру суспільства стосовно особливостей здоров'я, тощо. Тобто всі агенти мають однакову сприйнятливість та особливості перебігу туберкульозу. В разі підтвердження адекватності моделі, ці всі параметри можуть

бути легко додані до моделі. Отже, до основних атрибутів здоров'я необхідно віднести:

$st$ : стан здоров'я агента, що може приймати значення "S", "L", "I", "R" та "D";

$t_{st}$ : час перебування агента в стані  $st$ ;

$con$ : контагенозність агента, тобто рівень заразності інфікованого агента;

$bel$ : логічне значення (true/false), що визначає чи втратить інфікований агент, що знаходиться в латентному стані, бактерію;

$t_{bel}$ : кількість днів через яку агент втрачає бактерії туберкульозу;

$pp$ : логічне значення (true/false), яке визначає чи людина яка знаходиться у латентному стані захворіє туберкульозом протягом свого життя;

$t_{pp}$ : кількість днів, через який людина, яка знаходиться в латентному стані, захворіє на туберкульоз;

$p_{death}$ : імовірність смерті агента в разі перенесення туберкульозу.

Отже, атрибут здоров'я із моделі може бути представлений у вигляді кортежу наступних атрибутів:

$$H = \{h(a_i)\}_{i=1, P} = \{ \langle st, t_{st}, con, bel, t_{bel}, pp, t_{pp}, p_{death} \rangle_i \}_{i=1, P},$$

де  $P$  – популяція (кількість агентів) моделі.

Правила поширення інфекції (V). Правила поширення інфекції передбачають набір правил, що визначають зміни атрибутів стану здоров'я конкретного агента під час взаємодії з інфікованими агентами, в процесі ініціалізації, плину часу, перебігу хвороби.

Правила ініціалізації. Перед початком моделювання, кожному з агентів присвоюються атрибути згідно наступних правил:

$$H(a) = \left\{ \begin{array}{l} st: "S" \\ t_{st}: 0 \\ bel: \begin{cases} true & x_{bel} < P_{bel} \\ false & x_{bel} \geq P_{bel} \end{cases} \\ t_{bel}: \begin{cases} [d_{min}, d_{max}] & x_{bel} < P_{bel} \\ 0 & x_{bel} \geq P_{bel} \end{cases} \\ pp: \begin{cases} true & x_{pp} < P_{pp} \\ false & x_{pp} \geq P_{pp} \end{cases} \\ t_{pp}: \begin{cases} d & x_{pp} < P_{rec} \\ 0 & x_{pp} \geq P_{rec} \end{cases} \\ p_{death}: P_{death} \end{array} \right.$$

де  $x_{bel}, x_{pp}, \in [0, 1]$  – випадкове число,  $P_{bel}$  – ймовірність втрати бактерії,  $P_{pp}$  – ймовірність спонтанного туберкульозу,  $P_{death}$  – ймовірність смерті,  $d$  – випадкове число в діапазоні  $[0, md]$ ,  $md$  – максимальна тривалість життя агента в днях.

Як видно з формули (3) перш за все зазначається початковий стан агентів. Як правило, вони всі здорові (“S”). Для початку симуляції необхідно також задати які із агентів є інфікованими. Для цього достатньо лише змінити стан необхідних агентів на “I”. Це вже залежить від експериментів які робляться над моделлю. Відповідно час перебування в початковому стані  $t_{st}$  теж рівний нулю.

Для кожного з агентів визначається чи втратить він бактерію (bel) у разі перебування в інфікованому стані і в якому діапазоні часу  $pp \in [d_{min}, d_{max}]$ .

Також визначається чи може агент спонтанно захворіти туберкульозом (pp) і через який час  $t_{pp}$ . Звичайно це стосується випадку, якщо агент буде перебувати в латентному стані. Початок дня. Розрахунок часу перебування в конкретному стані. На початку кожного дня час кожного агента  $t_{st} = t_{st} + 1$  збільшується на одиницю, незалежно в якому стані знаходиться агент.

Правила визначення контагіозності. Кожен агент який хворіє туберкульозом, тобто знаходиться в стані «I», має свій власний унікальний рівень контагіозності який залежить від часу перебування в цьому стані. Цей рівень перераховується на початку кожного дня згідно формули запропонованої в роботі:

$$con(t_{st}) = \begin{cases} t_{st} \leq t_i & \max\left(0, \text{Real}\left(\sqrt[2]{1 - \left(\frac{t_i - d}{a}\right)^2}\right)\right), \\ t_{st} \leq t_i & e^{-\left|\frac{d-t_i}{b}\right|^3} \end{cases}$$

де  $a$  та  $b$  є емпіричними параметрами.

Погодинні правила. Правила інфікування агента. Ці правила застосовуються на кожному кроці ітерації, тобто для кожної години. Згідно них визначаються множина об'єктів в яких знаходяться інфіковані агенти. Після чого визначаються агенти які перебувають поруч з ними на тих самих об'єктах. Для кожного з агентів який перебуває в стані "S" визначається імовірність інфікування згідно формули запропонованої в роботі [269]:

$$P_{inf} = LS_i \times \frac{IR}{360} \times \frac{N_{inf}}{N_{obj}} \times \sum_{a=1}^{N_{inf}} con_a$$

де  $P_{inf}$  це ймовірність зараження сприйнятливої людини,  $LS_i$  тривалість перебування інфікованої людини [хв],  $IR$  рівень зараження (емпіричний параметр),  $N_{inf}$  кількість інфікованих агентів у певному місці,  $N_{obj}$  це загальна кількість агентів у певному місці,  $con_a$  – рівень контагіозності збудника  $a$ .

Залежно від ймовірності  $P_{inf}$  визначається стан агента який буде після години перебування в одному приміщенні із інфікованими агентами згідно формули:

$$St_{inf}(a, P_{inf})_{a(st)="S"} = \begin{cases} L & x < P_{inf} \text{ and } x_{pt} < P_{pt} \\ I & x < P_{inf} \text{ and } x_{pt} \geq P_{pt} \\ S & x \geq P_{inf} \end{cases}$$

where  $x, x_{pt} \in [0, 1]$  – випадкове число.

Як видно з формули вище, здоровий агент який знаходиться в одному приміщенні з інфікованим агентом, може або залишитися здоровим, або в разі інфікування перейти в латентний стан, або, захворіти безпосередньо туберкульозом.

В кінці кожного дня, для агентів розраховується нові стани згідно наступних правил.

Повна елімінація мікобактерії туберкульозу з організму. Як було зазначено вище, агенти які знаходяться в латентному стані (“L”) можуть втратити бактерію в організмі тим самим перейти в стан здорової людини. Визначення нового стану можна описати згідно наступної формули:

$$St_{L/S}(a)_{a(st)='L' \text{ and } a(bel)=true} = \begin{cases} L & t_{st} < t_{bel} \\ S & t_{st} \geq t_{bel} \end{cases}$$

Активний туберкульоз (вторинний).

Раніше зазначалося, 5-15 % агентів які знаходяться в латентному стані можуть спонтанно захворіти туберкульозом. Це можна змоделювати наступним правилом:

$$St_{L/I}(a)_{a(st)='L' \text{ and } a(pp)=true} = \begin{cases} L & t_{st} < t_{pp} \\ I & t_{st} \geq t_{pp} \end{cases}$$

Одужання (Смерть). Це правило застосовується для людей, які хворіють туберкульозом («I»). Протягом проходження певного часу, коли рівень контагіозності спадає нижче певного порогового значення, вважається що ця людина є здоровою та не може інфікувати інших. В окремих випадках, вона помирає.

$$St_{R(D)}(a)_{a(st)='I' \text{ and } a(con) < \alpha} = \begin{cases} R & x \geq p_{death} \\ D & x < p_{death} \end{cases}$$

where  $\alpha$  – пороговий рівень контагіозності,  $x \in [0, 1]$  – випадкове число.

В разі одужання агента, в нього залишається імовірність рецидиву туберкульозу протягом його життя. Фактично це ідентично випадку спонтанного туберкульозу який описано вище. Для цього кожному агенту який змінив стан «I» на «R» перераховується параметри спонтанного захворювання на туберкульоз:

$$pp(a)_{a(st)=I \rightarrow R} = \begin{cases} true & x < P_{rec} \\ false & x \geq P_{rec} \end{cases}$$

$$t_{pp}(a)_{a(st)=I \rightarrow R} = \begin{cases} d & x < P_{rec} \\ 0 & x \geq P_{rec} \end{cases}$$

де  $x \in [0, 1]$  – випадкове число,  $P_{rec}$  – імовірність рецидиву,  $d$  – випадкове число в діапазоні  $[0, md]$ ,  $md$  – максимальна тривалість життя агента в днях.

Рецидив. Рецидив трапляється в людей, які перехворіли туберкульозом, та можуть повторно ним захворіти:

$$St_{R/I}(a)_{a(st)='R' \text{ and } a(pp)=true} = \begin{cases} R & t_{st} < t_{pp} \\ I & t_{st} \geq t_{pp} \end{cases}$$

Зміна стану. В разі якщо протягом робочого дня агент змінив свій стан, в цьому випадку час перебування в цьому стані скидається в нульове значення:  $t_{st} = 0$

Структурування параметрів моделі. Підсумовуючи вищесказане, можна розділити всі атрибути та функціональні залежності на 3 групи. До першої групи (статичні або детерміновані) відносяться ті з них, які визначаються згідно відомих статистичних даних, або можуть бути розраховані за допомогою чітких формул. До другої групи (стохастичні) відносяться атрибути та функції в яких присутні стохастичні параметри які визначаються випадково. 3-я група, це емпіричні параметри, тобто ті які визначаються шляхом підгонки результатів комп'ютерних симуляції до реальних даних.

**Таблиця 2.2.1.**

**Класифікація атрибутів моделі**

Об'єкт	Статичний, детермінований	Стохастичний	Емпіричний
Здорові дані	$st, t_{st}, P_{pt}, P_{death}, P_{bel}$ $, P_{pp}, P_{rec}$ $d_{min}, d_{max}, md$	$bel, t_{bel}, pp, t_{pp},$	
Правила поширення бактерії	$P_{inf},$ $St_{L/S}, St_{L/I}, St_{R/I}$	$St_{inf}, St_{R(D)}$	$IR$ $con, a, b, \alpha$

Як видно з таблиці, більшість атрибутів та функціональних залежностей (правил зміни станів, імовірність інфікування) можуть бути чітко визначені на

основі відомих статистичних даних щодо туберкульозу. Стохастичні атрибути та правила зміни станів на основі них, є теж чітко визначеними на основі медичних досліджень. Єдина відмінність їх від попередніх є та, що такі процеси як інфікування та одужання/смерть носять ймовірнісний характер та моделюється за допомогою генератора випадкових чисел.

До емпіричних параметрів можна віднести такі як, рівень зараження (IR). Цей параметр може бути легко визначений шляхом порівняння швидкості інфікування в моделі та реальних даних.

Наступними емпіричними параметрами є функція визначення контагіозності, яка залежить від двох емпіричних параметрів  $a$ ,  $b$ . Для визначення цих атрибутів, та адекватності самої функції достатньо порівняти динаміку реальної контагіозності хворих туберкульозом з результатами цієї функції. Так як туберкульоз є достатньо добре дослідженим, встановити значення цих атрибутів та порівняти точність не є складною задачею і буде представлено в подальшому.

Функція контагіозності повертає неперервне значення рівня заразності і ніколи не буде чітко рівною 0, тому для визначення порогового значення одужання  $\alpha$  вибирається таке мале значення контагіозності, при якому кількість днів, протягом яких хворіє пацієнт, буде рівним в середньому значенню тривалості туберкульозу. ( $\text{con}(t_{\text{dur}}) \leq \alpha$ ). Де  $t_{\text{dur}}$  – середня тривалість лікування туберкульозу.

Параметри моделі функціонування міста «GeoCity». Так як статистика стосовно туберкульозу відображається у відношенні до 100.000 населення в нашій роботі буде протестована мультиагентна система яка складається саме із такої кількості агентів. В таблиці 2.2.2 представлено аналіз географічних ознак міста та відповідні їм параметри моделі. Згідно статистичних даних [42] лише 25 % українців мають власний автомобіль. Це означає, що 75 % населення користуються громадським транспортом або є пішоходами. У нашому моделюванні 50 % агентів користуються громадським транспортом, а 25 % є пішоходами.

Таблиця 2.2.2

## Параметри моделі міста для проведення дослідження

	Модель
Населення ( $P$ )	100 000
Робочі місця ( $N_w$ )	5000
Житло ( $N_h$ )	33333
Дитячі садочки	15
Школи	22
Університети	4
Лікарні	1
Транспорт ( $N_t$ )	85
Кількість людей в транспорті (% населення)	
- громадський транспорт	
- пішоходи	50 %
- автомобілісти	25 %
	25 %
Магазини ( $N_p$ )	8750

Ми вважаємо, що агенти проводять в середньому 1 годину в транспорті (2 години в обидві сторони), 2 години в громадських місцях, 8 на роботі і 12 вдома. Це було основою для складання щоденного розкладу кожного агента. Вказаних параметрів достатньо, для імітації роботи і функціонування міста.

Параметри здоров'я моделі «GeoCity». Як видно з рисунку 2.2.1, та таблиці 2.2.2, параметри здоров'я та функціональні залежності поширення туберкульозу є добре відомими та визначеними ВООЗ. Тому в нашій моделі використовувались саме ці величини, і вони наведені в таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

## Параметри здоров'я в моделі GeoCity

Дані здорових
$P_{pt} = 10 \%$ , $P_{death} = 10.4 \%$ , $P_{bel} = 10 \%$ , $P_{pp} = 10 \%$ , $P_{rec} = 14 \%$ $d_{min} = 42$ , $d_{max} = 56$ , $md=72$

Всі інші величини визначаються за допомогою формул, або згідно випадкового розподілу наведеного вище.

Визначення емпіричних параметрів контагіозності. Для визначення емпіричних параметрів контагіозності, було розв'язано задачу оптимізації згідно якої мінімізували середнє квадратичне відхилення між реальними даними контагіозності та модельними даними в залежності від часу:

$$\begin{aligned} (con_{a,b}(t) - con(t)_{real})^2 &\rightarrow \min \\ a, b &\geq 0 \end{aligned}$$

### 2.2.2. Ретроспективне дослідження.

Ретроспективний етап дослідження передбачав аналіз первинної медичної документації пацієнтів із туберкульозом, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому закладі охорони здоров'я Чернівецької області протягом 2014-2024 років. Джерелами інформації слугували медичні картки стаціонарного хворого (ф. № 003/о), результати лабораторних та інструментальних обстежень, а також дані протоколів лікування.

Діагноз туберкульозу встановлювався відповідно до чинних національних клінічних протоколів та міжнародних рекомендацій із урахуванням клінічних,

бактеріологічних, молекулярно-генетичних та рентгенологічних критеріїв. Визначення лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу проводилося за допомогою стандартних методів тестування чутливості до протитуберкульозних препаратів.

У процесі ретроспективного аналізу оцінювали структуру захворюваності, клінічні форми туберкульозу, характер перебігу захворювання, наявність деструктивних змін у легеневій тканині, тривалість бактеріовиділення, частоту рецидивів, а також ефективність лікування.

Окрему увагу приділяли аналізу пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Стратифікацію пацієнтів здійснювали з урахуванням наявності метаболічної патології, що дозволило сформувати порівняльні групи для подальшого аналізу впливу коморбідності на перебіг туберкульозного процесу.

### **2.2.3. Клінічно-лабораторні методи дослідження.**

Клінічно-лабораторний етап дослідження передбачав динамічне спостереження за пацієнтами із туберкульозом легень та супутнім цукровим діабетом 2 типу, а також за сформованими групами порівняння відповідно до мети дослідження.

Дизайн дослідження відповідав відкритому проспективному клінічному спостереженню із послідовним включенням пацієнтів у досліджувані групи. У межах даного етапу оцінювали перебіг захворювання, динаміку клінічних проявів, лабораторних показників та ефективність лікування. Проспективний підхід дозволив встановити причинно-наслідкові зв'язки між метаболічними порушеннями та особливостями перебігу туберкульозного процесу.

Клінічні методи дослідження включали збір анамнезу, оцінку факторів ризику, фізикальне обстеження пацієнтів, а також аналіз клінічної симптоматики та загального стану у процесі лікування. Особливу увагу приділяли оцінці тяжкості перебігу туберкульозу, поширеності ураження легеневої тканини, наявності деструктивних змін, тривалості бактеріовиділення та клінічної відповіді на терапію.

Рентгенологічний контроль здійснювали на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», в подальшому (з 2023 року) - ОКНП "Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб", із використанням рентгенографії органів грудної клітки та, за показаннями, комп'ютерної томографії, що забезпечувало об'єктивну оцінку динаміки патологічного процесу в легенях.

Лабораторні методи дослідження передбачали комплексну оцінку метаболічного та запального гомеостазу. Визначали показники вуглеводного обміну (глюкоза крові, глікований гемоглобін (HbA1c), інсулін), білкового обміну (загальний білок, альбумін), маркери системного запалення (С-реактивний білок), а також показники функціонального стану нирок (креатинін, сечова кислота).

Оцінку системи гемостазу проводили шляхом визначення коагуляційно-фібринолітичних показників, зокрема рівня фібриногену (за методом Клауса) та протромбінового часу, що дозволяло оцінити стан системи згортання крові у пацієнтів із коморбідною патологією.

Лабораторні дослідження виконували відповідно до стандартизованих протоколів із використанням сертифікованого обладнання, що забезпечувало відтворюваність та достовірність отриманих результатів. Забір біологічного матеріалу проводили натще з урахуванням уніфікованих умов підготовки пацієнтів.

Лабораторний моніторинг здійснювали у динаміці, що дозволяло оцінити зміни досліджуваних показників у відповідь на проведене лікування та визначити ефективність застосованих терапевтичних підходів.

Оцінку ефективності лікування проводили з урахуванням клінічних, рентгенологічних та лабораторних критеріїв, включаючи терміни припинення бактеріовиділення, регресію інфільтративних і деструктивних змін у легенях, нормалізацію метаболічних показників та загальний клінічний стан пацієнтів.

Динамічне спостереження здійснювали із визначенням ключових часових точок: до початку лікування, у процесі терапії (зокрема після 30-ї дози

протитуберкульозних препаратів) та наприкінці інтенсивної фази лікування, що забезпечувало можливість об'єктивної оцінки ефективності лікування.

#### **2.2.4. Патоморфологічне дослідження.**

Патоморфологічний етап дослідження передбачав аналіз первинної медичної облікової документації та проведення гістологічного дослідження біологічного матеріалу з метою вивчення структурних змін легеневої тканини при туберкульозі, зокрема в умовах коморбідності з цукровим діабетом 2 типу.

Джерелами інформації слугували медичні картки стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о). Забір автопсійного матеріалу проводився на базі ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» (м. Чернівці, Україна) протягом 2021-2024 років із дотриманням вимог чинного законодавства України, зокрема Закону України «Про поховання та похоронну справу» (зі змінами та доповненнями).

Забір біологічного матеріалу здійснювався не пізніше ніж через 6-12 годин після настання біологічної смерті, що дозволяло мінімізувати постмортальні зміни та забезпечити якість морфологічного аналізу. Отриманий матеріал підлягав стандартній гістологічній обробці: фіксації у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 48 годин, подальшому зневодненню у висхідній батареї спиртів та парафіновій заливці при температурі 54 °C із подальшим виготовленням серійних гістологічних зрізів.

Для комплексної оцінки морфологічних змін застосовували як оглядові, так і спеціальні методи фарбування. Оглядове фарбування гематоксиліном та еозином використовували для оцінки загальної гістоархітекtonіки тканини, клітинного складу та характеру запального процесу (рисунок 2.2.1).



Рисунок 2.2.1. Гістологічний мікропрепарат. Тонкостінні капіляри, нормальна структура стінок альвеол та прилеглих капілярів. Забарвлення гематоксилін-еозин, х 40.

Ідентифікацію фібрину та волокнистих компонентів строми здійснювали за допомогою фарбування хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко (рисунок 2.2.2).

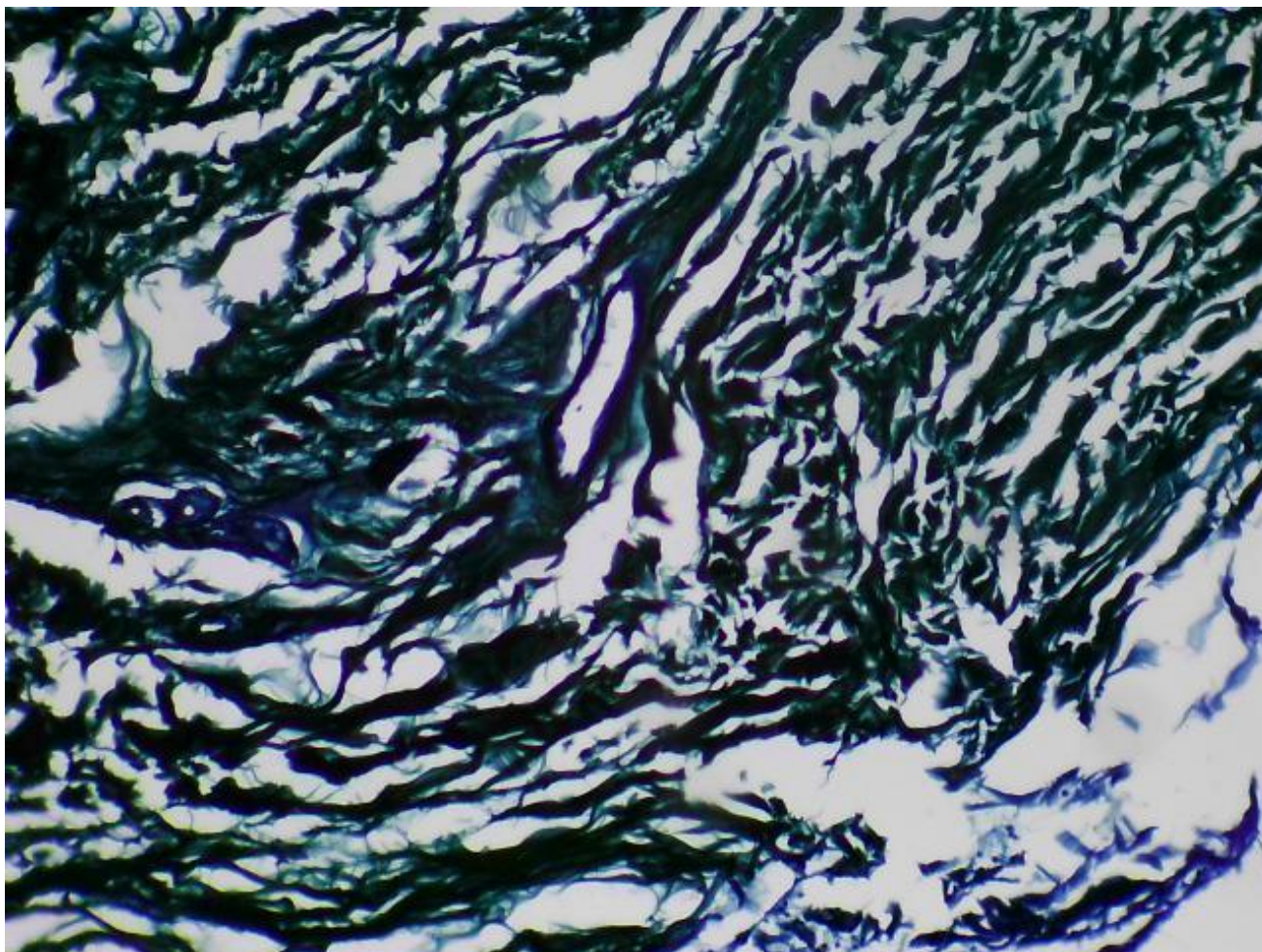


Рисунок 2.2.2. Гістологічний мікропрепарат. Фарбування на виявлення сполучної тканини стінки капілярів негативне, змін капіляра немає. Забарвлення за Слінченко,  $\times 100$ .

Мікроскопічний аналіз проводили із використанням світлового мікроскопа Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED при збільшеннях  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 600$  та  $\times 1000$ , що дозволяло оцінити як загальні структурні зміни тканини, так і клітинні та субклітинні особливості патологічного процесу.

Документування результатів дослідження здійснювали шляхом отримання цифрових зображень за допомогою фотоапарата Olympus C740UZ із використанням відповідних оптичних систем залежно від мети аналізу, що забезпечувало можливість подальшої візуалізації, архівування та порівняльного аналізу морфологічних змін.

### 2.2.5. Статистичний аналіз.

Обчислювальна реалізація моделей та аналіз даних здійснювалися із використанням програмного середовища Orange Data Mining, яке є відкритою платформою для побудови, візуалізації та інтерпретації моделей машинного навчання. Застосування даного середовища дозволило інтегрувати різні алгоритмічні підходи та забезпечити наочність і відтворюваність результатів.

У дослідженні використовували такі алгоритми машинного навчання: лінійну регресію як базову модель, метод k-найближчих сусідів (k-NN), метод опорних векторів (SVM), ансамблеві методи (Random Forest, AdaBoost), а також штучні нейронні мережі. Для підвищення прогностичної ефективності застосовували ансамблевий підхід типу Stacking, який дозволяє комбінувати результати кількох моделей.

Оцінку якості побудованих моделей здійснювали із використанням методу п'ятикратної крос-валідації, що дозволяло мінімізувати ризик перенавчання та забезпечити узагальнювальну здатність моделей. Основними метриками ефективності були точність (accuracy), чутливість (sensitivity), специфічність (specificity) та площа під ROC-кривою (AUC).

Для інтерпретації результатів машинного навчання застосовували SHAP-аналіз (SHapley Additive exPlanations), який дозволяє кількісно оцінити внесок кожної змінної у формування прогнозу та визначити найбільш значущі фактори ризику.

Застосування методів математичного моделювання та машинного навчання дозволило не лише підвищити точність прогнозування, але й виявити складні нелінійні взаємозв'язки між клінічними, лабораторними та соціальними факторами, що впливають на перебіг туберкульозу в умовах коморбідності з цукровим діабетом 2 типу.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

[249] Todoriko LD, Andriiets OA, Vykylyuk YI, Semyaniv IO, Margineanu I, Lesnic E, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of

- tuberculosis infection in the WHO European Region. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;2:86-92. doi: [10.30978/TB2023-2-86](https://doi.org/10.30978/TB2023-2-86) [фахове видання України, категорія Б].
- [185] Nevinskyi DV, Martjanov DI, Semianiv IO, Vyklyuk YI. Studying the relationship between tuberculosis and socioeconomic, medical, and demographic factors in Ukraine. Системні дослідження та інформаційні технології. 2025;1:19-31. doi: [10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02](https://doi.org/10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [361] Сем'янів ІО. Морфологічна характеристика змін легеневої тканини в пацієнтів із туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми туберкульозу; 2024 Жов 17-18; Київ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4[Дод]:90-1. doi: [10.30978/TB2024-4-suppl-90](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-suppl-90) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [248] Todoriko LD, Semianiv IO, Volf SB, Shevchenko OS, Hrishchuk LA. В: Матеріали VIII Наукового симпозиуму Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення, Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жов 01-03; Тернопіль. Тернопіль; 2020.
- [226] Semianiv IO, Corlateanu A, Suholitkiy YuR. Adverse reactions to drugs in patients with comorbid disease multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. Матеріали IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.
- [94] Gautam S, Semianiv I. Limited proteolysis and oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with tuberculosis. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2022-2023; 2023 Кві 02-05; BIMCO Journal. 2023;2023:217.

### **РОЗДІЛ 3. ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ТА РОЗРОБКА МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО НАВЧАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОШИРЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ТЛІ МАСОВОЇ МІГРАЦІЇ З УКРАЇНИ В ПЕРІОД ВІЙНИ (експериментальне дослідження)**

Міграція в Європі залишається глобальною тенденцією [25, 214]. У зв'язку з війною в Україні цей процес став ще більш актуальним. Неприятливі умови життя, тісний контакт, погане харчування, психічний і фізичний стрес, – те, з чим стикаються біженці та мігранти. І через це має місце підвищений ризик зараження цілим рядом інфекційних захворювань, включаючи туберкульоз [146].

Поєднання несприятливих факторів ризику, умови перебування в хронічному стресі та поганий доступ до медичних послуг підвищує вразливість біженців власне до туберкульозної інфекції. Крім того, затримка в діагностиці призводить до поганих результатів лікування та продовження передачі інфекції іншим людям з підтриманням ареалу поширення туберкульозної інфекції, у тому числі, в країнах з низьким показником поширеності та захворюваності на ТБ [214].

Війна завжди додає ризиків поширення різноманітних інфекційних захворювань, туберкульоз не виключення [269]. Міграція населення, скупченість, нестабільність в країні, економічні негаразди, бідність – це ті фактори, які можуть спровокувати поширення туберкульозу.

На сьогодні, незважаючи на високі темпи міграції, сам феномен міграції як фактор ризику поширення туберкульозу мало вивчений. Масова нелегальна еміграція автоматично передбачає зниження ефективності протидії туберкульозу закладів охорони здоров'я та забезпечення епідеміологічної безпеки щодо обох сторін як країн, що приймають мігрантів, так і країн їх походження, особливо з високим тягарем активного та мультирезистентного туберкульозу [31].

Високий тягар захворюваності та смертності, пов'язаної з туберкульозом, серед мігрантів обов'язково буде мати негативні економічні наслідки на рівні домогосподарств для мігрантів та їхніх родин, на рівні суспільства через втрату

продуктивності та доходів у галузях, які їх наймають, а також на рівні національного уряду.

Враховуючи відсутність будь-яких аналітичних епідеміологічних досліджень міграції та туберкульозу в Європі, ми вирішили вивчити потенційний зв'язок між міграцією та туберкульозом у Європейському регіоні ВООЗ, за допомогою застосування сучасних аналітичних технологій. Було проведено, в якості експерименту, дослідницький аналіз з використанням наявних даних епіднадзора для виявлення будь-якої потенційної кореляції між даними на рівні населення щодо міграції та епідеміологією туберкульозу в Європі.

Понад 90 % дорослого населення України є інфікованими мікобактеріями туберкульозу. Несприятливі умови життя, тісний контакт, психічний і фізичний стрес, – те, з чим стикаються біженці з України. Поєднання цих факторів ризику та недостатнього доступу до медичних послуг сприяє переходу латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) в активний туберкульозний процес [24].

Прогнозування епідеміологічних процесів має величезне значення, оскільки воно дозволяє зрозуміти та передбачити майбутні захворювання та епідемічні тенденції. Використання потенціалу штучного інтелекту (ШІ) і багатоагентних систем є надзвичайно важливим, оскільки ці передові інструменти дозволяють обробляти величезні обсяги даних і моделювати системи.

Досліджуючи широкий діапазон параметрів, ці методи швидко визначають складні взаємозв'язки між різними факторами, прокладаючи шлях для точного прогнозування майбутньої траєкторії епідемії [11]. Наприклад, штучний інтелект може аналізувати дані про захворюваність на туберкульоз у різних глобальних регіонах і поєднувати їх з інформацією про інші захворювання, які є факторами ризику туберкульозу, та мають значний вплив на імунну систему людини. Цей аналіз може виявити приховані взаємозалежності, дозволяючи робити обґрунтовані прогнози щодо майбутнього перебігу епідемії [25].

Крім того, потенціал ШІ виходить за рамки простого моделювання епідеміологічних процесів, він також є перспективним для тестування різних стратегій лікування та профілактики. Використовуючи багатоагентне

моделювання в поєднанні з нейронними мережами навчання з підкріпленням, можна визначити найефективніші заходи профілактики поширення туберкульозу в окремих регіонах.

Таким чином, штучний інтелект може бути дуже корисним інструментом для прогнозування епідеміологічних процесів і виконання різноманітних завдань у сфері охорони здоров'я [44]. Проте варто зазначити, що штучний інтелект не може замінити професійний, персоналізований людський досвід і знання, тому його слід використовувати з розумінням і уважним розглядом.

Вищезазначені аспекти підкреслюють важливість обраної в якості експерименту теми дослідження. Розробка надійної аналітичної моделі має величезний потенціал, щоб бути корисною в практичній охороні здоров'я, зокрема у формулюванні стратегій боротьби з передачею туберкульозу в країнах Європейського регіону ВООЗ, які зазнають у теперішній час значної міграції населення з регіонів, що мають високий потенціал ризику туберкульозу [134].

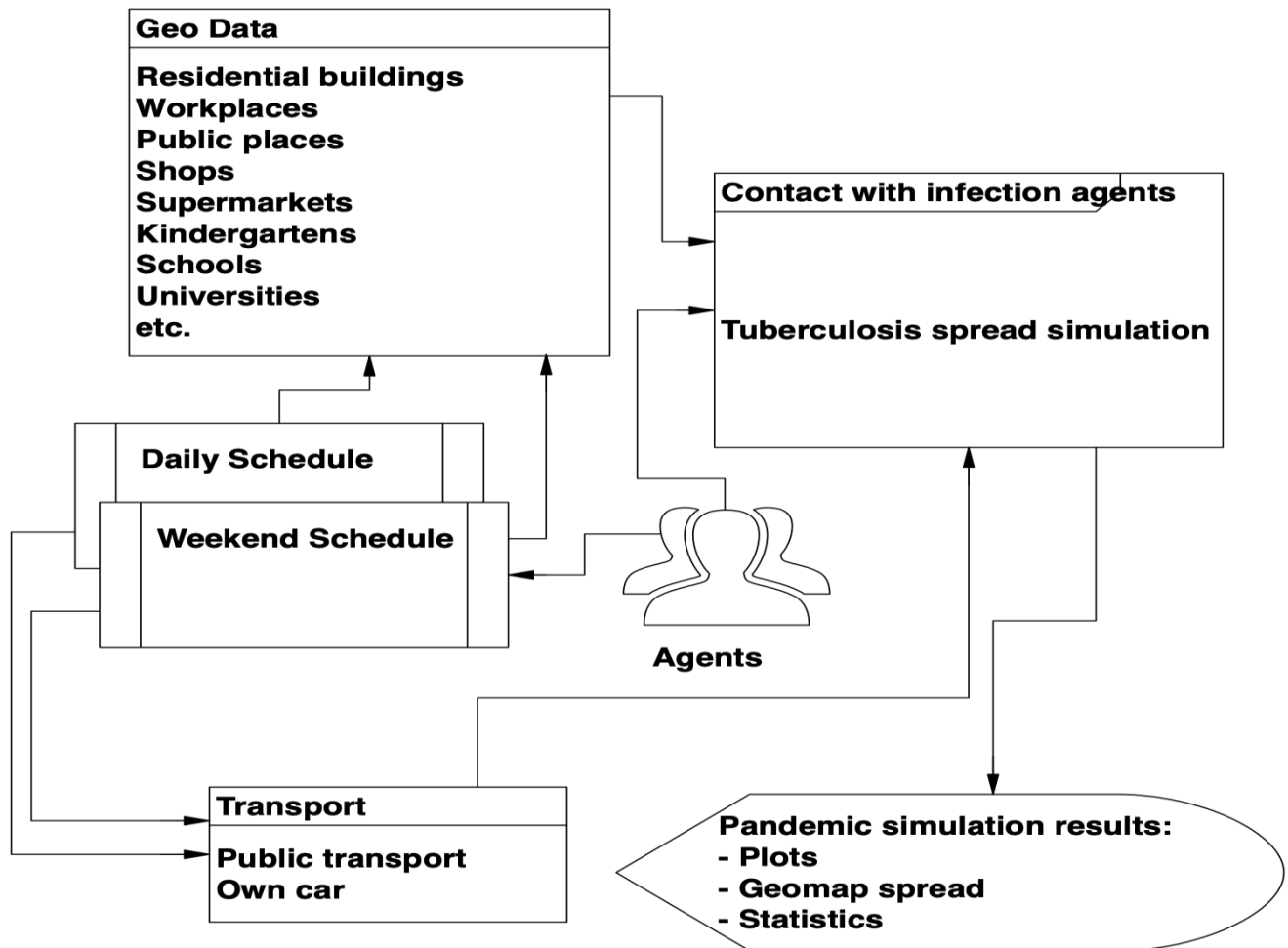
Отже, метою даного розділу нашого дослідження є розробка алгоритму, який використовує можливості ШІ та нейронних мереж для побудови геопросторової моделі передачі туберкульозу в реальному часі.

### **3.1. Використання мультиагентних систем для прогнозування перебігу інфекційних захворювань**

#### **3.1.1.Формалізація моделі «GeoCity».**

Задачею фрагменту цього дослідження було змоделювати поширення туберкульозу в межах міста. За основу моделі було вибрана модель «GeoCity» [269], що дозволяє максимально реалістично змоделювати функціонування міста з погодинною розбивкою. Формалізована модель представляє собою:

Процес ініціалізації параметрів моделі та симуляції щоденного розкладу описано в роботі. Візуально процес моделювання поширення інфекції представлено на рисунку 3.1.1.



**Рисунок 3.1.1. Формалізація функціонування моделі «GeoCity».**

Процес моделювання складається з таких етапів:

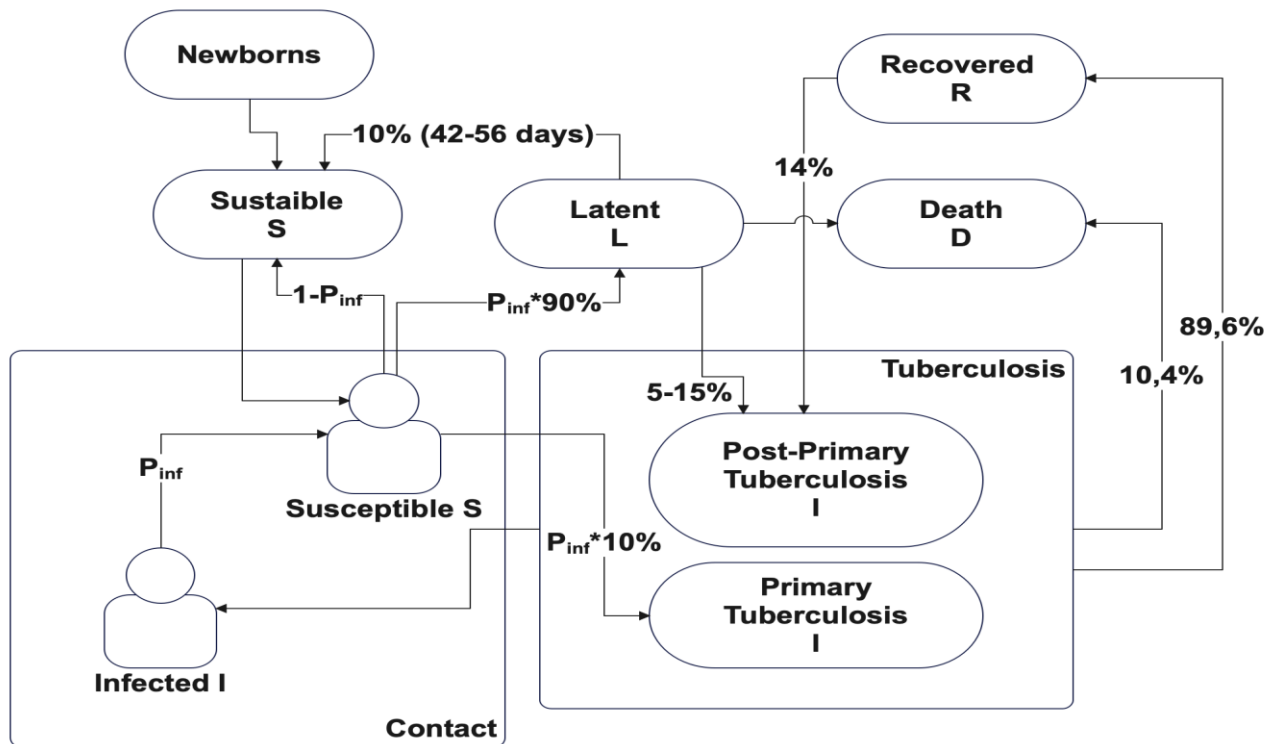
- Ініціалізація міста. На цьому етапі проходить ініціалізація всіх об'єктів міста, генерація агентів, визначення де мешкають агенти, склад їх сім'ї, визначення професій агентів, визначення транспортом яким добираються агенти до роботи. Все це відбувається з рахуванням віку та особливостей агентів, та досягається максимально реалістично внутрішня структура міста. Після цього для кожного агента генерується власний та унікальний щоденний розклад з врахуванням робочих та вихідних днів.
- Ініціалізація параметрів здоров'я. На цьому етапі кожному агенту присвоюється власні унікальні атрибути які стосуються конкретно взятого захворювання або захворювань.
- Симуляція робочого дня. На цьому етапі імітується робочий день для всіх агентів системи. Тобто імітується коли та яким транспортом агент

добирається до робочого місця, перебування на робочому місці, обідня перерва, добирання додому транспортом чи автомобілем, відвідування супермаркету, та інших публічних місць.

- Симуляція поширення інфекції. Ця симуляція відбувається для кожної години щоденного розкладу. На цьому етапі визначаються об'єкти в яких знаходяться інфіковані агенти, та симулюється процес інфікування.
- Симуляція перебігу хвороби. Цей етап відбувається в кінці кожного робочого дня в якому перераховується зміна станів здоров'я всіх агентів. Наприклад, зміна стану імунітету, процес одужання або отриманням вакцини, тощо.
- Розрахунок статистики. На цьому етапі підводяться підсумки робочого дня, розраховується різного роду статистика, наприклад, кількість хворих, одужавших, латентних та інше. Також на цьому етапі можна отримувати геопросторову інформацію поширення інфекції.
- Перехід на новий день. Тут приймається рішення продовження симуляції, або її зупинка, наприклад коли всі хворі одужали.

Поширення туберкульозу характеризується тим, що в середньому спостерігається 44 інфікованих людини на 100 000 населення (дані за 2021 рік по Україні). Тому такі системи мають мати не менше ніж 100 000 агентів для адекватного моделювання. Це може спричинити 2 проблеми. До першої можна віднести проблему пов'язану з малою кількістю інфікованих агентів, що може призвести до великих флуктуацій та відсутності стійкості системи при повторних симуляціях. Друга пов'язана з розрахунковим часом. Адже суттєве зростання кількості агентів приводить до стрімкого зростання часу розрахунку. Друга проблема легко вирішується тим, що не має необхідності симулювати поведінку агентів, які контактують тільки із здоровими агентами протягом робочого дня. Тобто на етапі симуляції хвороби, моделюють лише об'єкти в яких знаходяться інфіковані агенти. А це суттєво прискорює час розрахунку. Адже максимальна кількість таких об'єктів на кожному кроці ітерацій в середньому є не більшою ніж 44.

Процес поширення туберкульозу вже давно відомий, тому до сьогоднішнього дня процес інфікування та перебігу хвороби є добре вивченим. Слід зазначити, що не дивлячись на повітряно-крапельний процес інфікування, перебіг хвороби сильно відрізняється від вірусних інфекцій, на кшталт грипу чи COVID-19, як за часом так і за структурою. На рисунку 3.1.2 представлено схему перебігу хвороби згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я.



**Рисунок 3.1.2. Перебіг туберкульозу у випадку інфікування людини згідно ВООЗ.**

Як видно з рисунку, в разі контакту із хворою людиною (позначимо цей стан I – Інфіковані) з певною імовірністю  $P_{inf}$  здорова людина (S – сталий) може інфікуватись. На відміну від вірусів, в разі інфікування 90 % людей переходять у латентний стан (L – латентний). Тобто є носіями бактерій, однак не хворіють, не інфікують інших і можуть вільно перебувати поруч з інфікованими. Інші 10 % захворівають на туберкульоз (I – Інфіковані). Тобто хворіють та можуть інфікувати інших. Слід зазначити, що смертність від туберкульозу є досить висока та складає 10,4 %. Тому, після перенесеної хвороби відповідна кількість людей помирає (D – смерть), інша переходить в статус перехворівших (R –

вилікуваний), який ідентичний латентному стану. Тобто пожиттєво залишаються носіями бактеріальної інфекції, однак не інфікують інших.

Перебіг латентної фази (L) має свої особливості. Як видно з рисунку, 10 % людей втрачають бактерії, та переходять в статус здорових людей (S). Згідно досліджень, це відбувається на 42-56 день після інфікування людини. Інші 90 % людей пожиттєво є носіями мікобактерії туберкульозу та не хворіють. Однак, як показують дослідження [31, 149], у 5 – 15% таких людей випадково ця бактерія може активізуватися і, людина в латентному стані спонтанно може захворіти туберкульозом (тобто перейти в стан I). Цей тип хвороби називається “вторинний туберкульоз”, та протікає як звичайний туберкульоз. Це може бути спричинено впливом якихось інших стимулюючих факторів. Також слід зазначити, що в людей які перенесли туберкульоз та знаходяться в стані R, може статися рецидив, тобто вони можуть повторно захворіти на туберкульоз протягом свого життя. Як показують дослідження, таке стається у 14 % людей.

Отже, можна прийти до висновку, що перебіг туберкульозу характеризується такими станами як: SLIR(D). Ці стани дещо нагадують відому модель SEIR(D) для вірусних інфекцій. Однак, алгоритм протікання цієї хвороби суттєво відрізняються від вірусних інфекцій, та потребує суттєвої модифікації підходу SEIR(D), який може бути основою для моделювання поширення туберкульозу.

З рисунку 3.1.2 також видно, що є постійне оновлення кількості людей які можуть інфікуватися туберкульозом (S) за рахунок втрати бактерії. Також слід зазначити, що тривалість циклу інфікування-захворювання-одужання є досить тривалим та вимірюється роками. Тобто, за довгий період часу з'являються народжені люди, які теж знаходяться в стані S. Люди, що знаходиться в латентному стані, та в стані одужання, можуть померти з інших причин або від старості.

Отже, як видно з рисунку, за рахунок циклічних процесів, довготривалості захворювання та постійного поновлення кількості людей в стані S, туберкульоз

може існувати так довго як існує людство, що власне кажучи і спостерігається на сьогоднішній день.

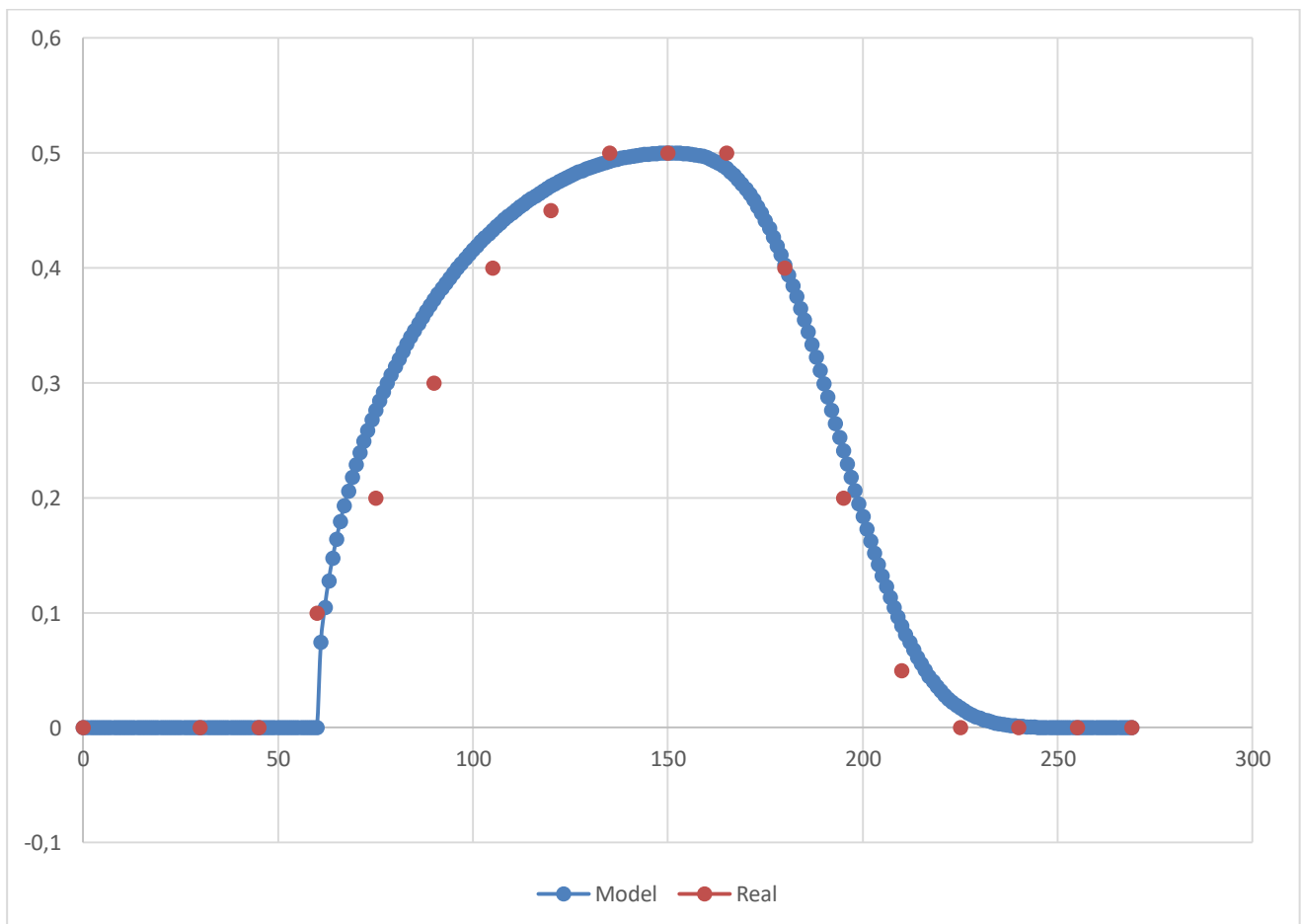
Всі інші величини визначаються за допомогою формул, або згідно випадкового розподілу наведеного вище.

Визначення емпіричних параметрів контагіозності. Для визначення емпіричних параметрів контагіозності, було розв'язано задачу оптимізації згідно якої мінімізували середнє квадратичне відхилення між реальними даними контагіозності та модельними даними в залежності від часу:

Формула 3.1.1.

$$\begin{aligned} (con_{a,b}(t) - con(t)_{real})^2 &\rightarrow \min \\ a, b &\geq 0 \end{aligned}$$

В результаті були отримані наступні значення:  $a=90$ ,  $50$ . Результати порівняння отриманих залежностей представлені на рисунку 3.1.3.



**Рисунок 3.1.3. Порівняння модельних значень контагіозності з реальними даними**

Як видно з рисунку 3.1.3, отримана залежність досить добре співпадає з реальними експериментальними даними, які раніше були отримані в медичних дослідженнях. Також, ця залежність дозволяє визначити необхідний рівень  $\alpha$ , який означає, що пацієнт є здоровим. Згідно медичних даних, пацієнт вважається здоровим на 225-й день від моменту інфікування. Як показують дані моделі, та як видно на графіку, на 225-й день рівень контагіозності складатиме  $\alpha = 0.017$ . Отже, можна вважати, що якщо рівень контагіозності людини спадає менше цього рівня, пацієнт вважається здоровим. Саме рівень  $\alpha$  є більш коректним для визначення статусу «здоровий», тому що різні люди можуть по-різному переносити туберкульоз, хтось може виздоровіти раніше, хтось пізніше, залежно від його рівня імунітету. Тому саме ось цей рівень  $\alpha$  може бути критерієм здорової людини, замість врахування днів в подальшому.

Згідно медичних досліджень [245], людина яка хвора на туберкульоз може інфікувати протягом року від 10 до 15 здорових людей у сприйнятливому середовищі. Під сприятливим середовищем ми розуміємо те, що інфікована людина потрапляє в середовище в якому мешкають тільки здорові люди. Для визначення цього рівня і чистоти експерименту, було проведена симуляція в якому, в разі інфікування, всі 100% людей переходять у латентний стан ( $P_{pt} = 0$ ). Це дасть змогу шляхом простого підрахунку кількості латентних людей визначити скільки реально людей було інфіковано протягом року, та унеможливить збільшення латентних людей за рахунок нових хворих на туберкульоз. Також, для зменшення випадкових флуктуацій, та переходу до великих чисел, ми врахували, що на початку симуляції 44 людини є інфіковані на туберкульоз, всі інші перебувають в стані «S».

Метою було підібрати такий показник  $IR$ , при якому в кінці річної симуляції було одержати від 440 до 660 агентів, що перебувають в латентному стані «L». В ході експерименту необхідні значення отримувались при величині  $IR = 0.0003 \div 0.00032$ .

### 3.2. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу

Симуляція поширення туберкульозу. Метою цієї симуляції було дослідити як пошириться туберкульоз в абсолютно здоровому середовищі, при відсутності будь-яких заходів його запобігання та лікування. Тим самим дослідити максимально можливі масштаби пандемії туберкульозу в такому місті. Це також дасть змогу дослідити адекватність зазначеної моделі.

Симуляція туберкульозу проводилась в місті, в якому проживають люди, які не мають вакцинації та 0-й імунітет до цього виду бактеріальної інфекції. Тобто, імітувалась ситуація міграції людей із країни в якій практикується вакцинація та лікування туберкульозу, наприклад Україна, до країн, де рівень захворюваності вкрай низький, наприклад, будь-яка країна Євросоюзу.

В симульованому місті вважалось, що всі мешканці мають стан «S». В якості стартового інфікування випадковим чином вибирались 44 агенти, які були в стані «I», а час перебування в цьому стані  $t_{st}$  вибирався випадковим чином в діапазоні від 0 до 60 днів. Тобто, такий період часу, в якому рівень контагіозності інфікованих агентів ще рівний 0.

Як було зазначено вище, стан імунітету, здоров'я, особисті властивості агентів та інше не враховувались. Тобто всі агенти мають однакову сприйнятливність до туберкульозу, незалежно від їх особистих атрибутів. Тривалість симуляції складала 20 років. Вважалось, також, що щоденний розклад популяції з плином років не змінюється, тобто не враховувалось поповнення популяції новими дітьми, не враховувались зміни в професіях у зв'язку із старінням агентів, наприклад вихід на пенсію чи перехід з дитячого садочка в школу, а також не враховувались природна смертність з віком або інших хвороб. В разі підтвердження адекватності моделі всі ці параметри можуть бути легко враховано при подальших симуляціях.

Слід зазначити, що вікові зміни в професіях скоріш за все не будуть нести вагомий вплив, адже середня кількість людей в школах, університетах, дитячих садочках буде залишатись на тому самому рівні, не дивлячись на зміну професій в

агентів. В разі підтвердження адекватності моделі врахування та аналіз всіх вище зазначених чинників буде метою наступного дослідження.

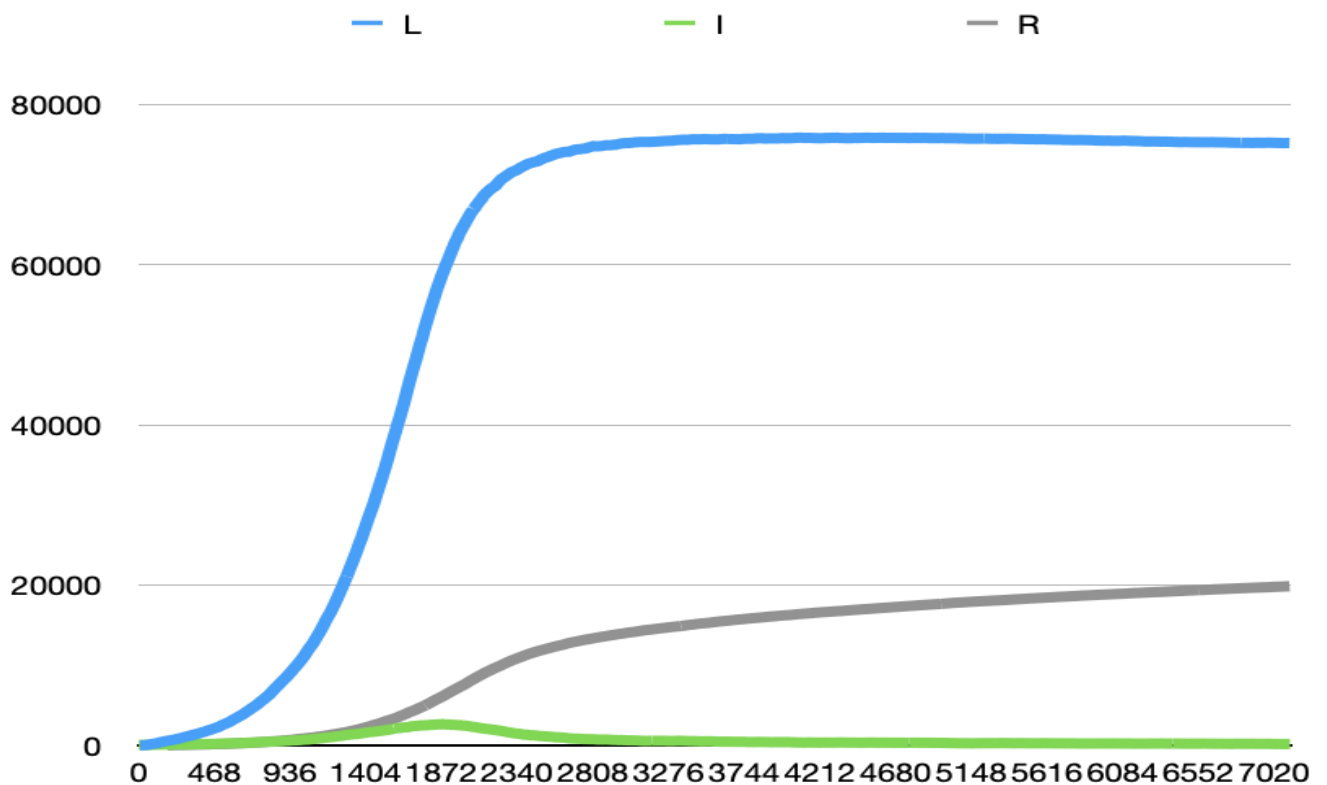
Для перевірки адекватності моделі та чутливості її до основних параметрів перебігу туберкульозу було проведено серії експериментів в трьох наближеннях:

1. Базове – не враховувались смертність, спонтанне захворювання на ТБ та рецидиви ( $P_{death} = 0, P_{pp} = 0, P_{rec} = 0$ )

2. Смертність – як на результати базової моделі вплине смертність ( $P_{pp} = 0, P_{rec} = 0$ )

3. Повноцінна модель – враховувались всі чинники, включаючи спонтанне захворювання на ТБ та рецидиви.

В якості статистичних показників, які характеризували поширення туберкульозу, були кількість інфікованих, латентних, перехворівших, та кількість смертей. Динаміка цих показників для базової моделі представлена на рисунку 3.2.1.



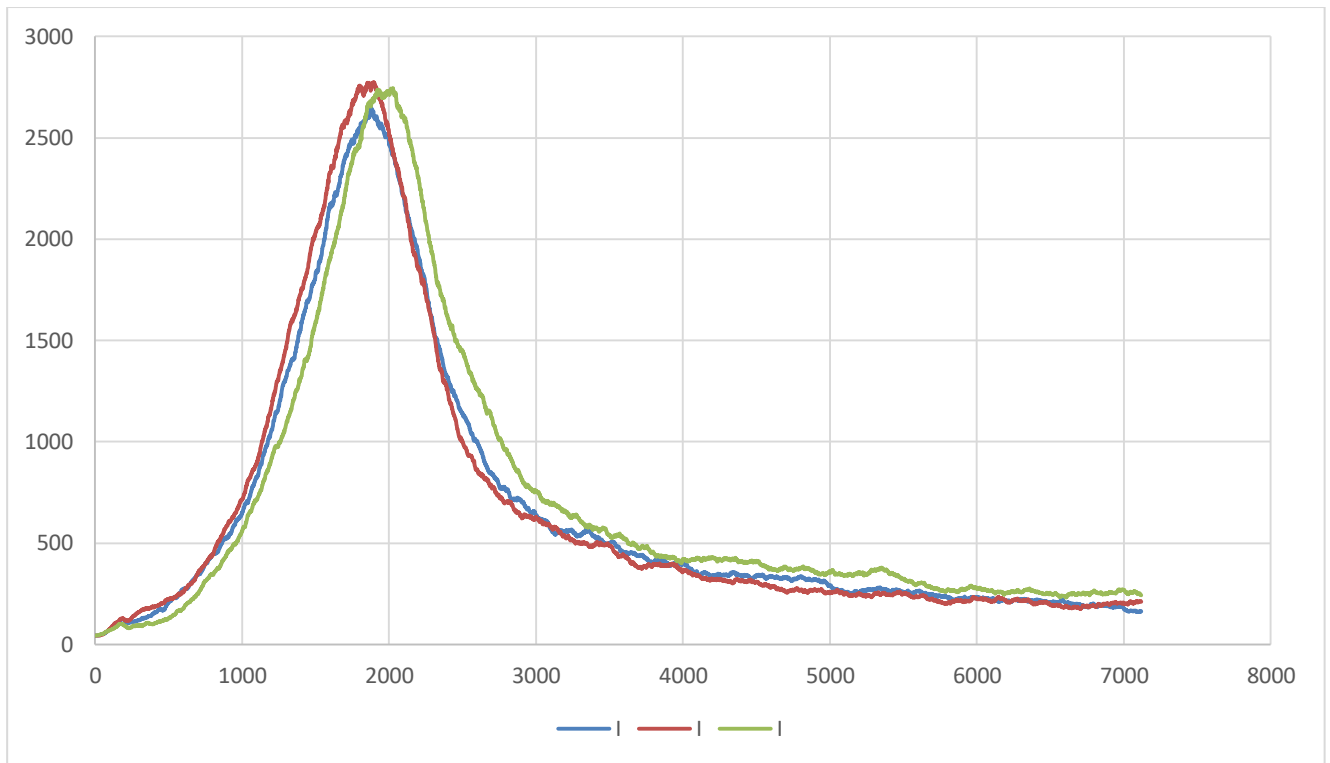
**Рисунок 3.2.1. Динаміка хворих, латентних та одужавших агентів в базовій моделі**

Перш за все слід відмітити, що не дивлячись на невелику кількість інфікованих людей, на графіку повністю відсутні випадкові флуктуації, та спостерігається стійкість до довготривалих розрахунків. Це підтверджує стабільність моделі. Час розрахунку склав приблизно 30 хвилин.

Як видно з рисунку, спостерігається зростання кількості хворих людей протягом перших двох років. Потім епідемія поступово спадає. Крім того, видно, що стрімко зростає кількість латентних людей, які виходять на максимум приблизно на 5.5-6-й рік симуляції. Слід зауважити, що збільшується кількість людей які перехворіли на туберкульоз. Їхня чисельність постійно зростає та не виходить на насичення. В цілому, після 20 років симуляції було встановлено, що кількість латентних людей складає 75169, перехворіли на туберкульоз 19852, активних хворих 163. Тобто людей які мають імунітет є:  $75169+19852=95027$ , що складає 95 % населення. Виходячи з розрахунків, через 20 років абсолютно «чисте» місто, буде складатися з 95 % людей які мають імунітет до туберкульозу, та 163 людини які активно хворіють. Це без врахування смертності та без врахування будь-яких засобів лікування та профілактики туберкульозу.

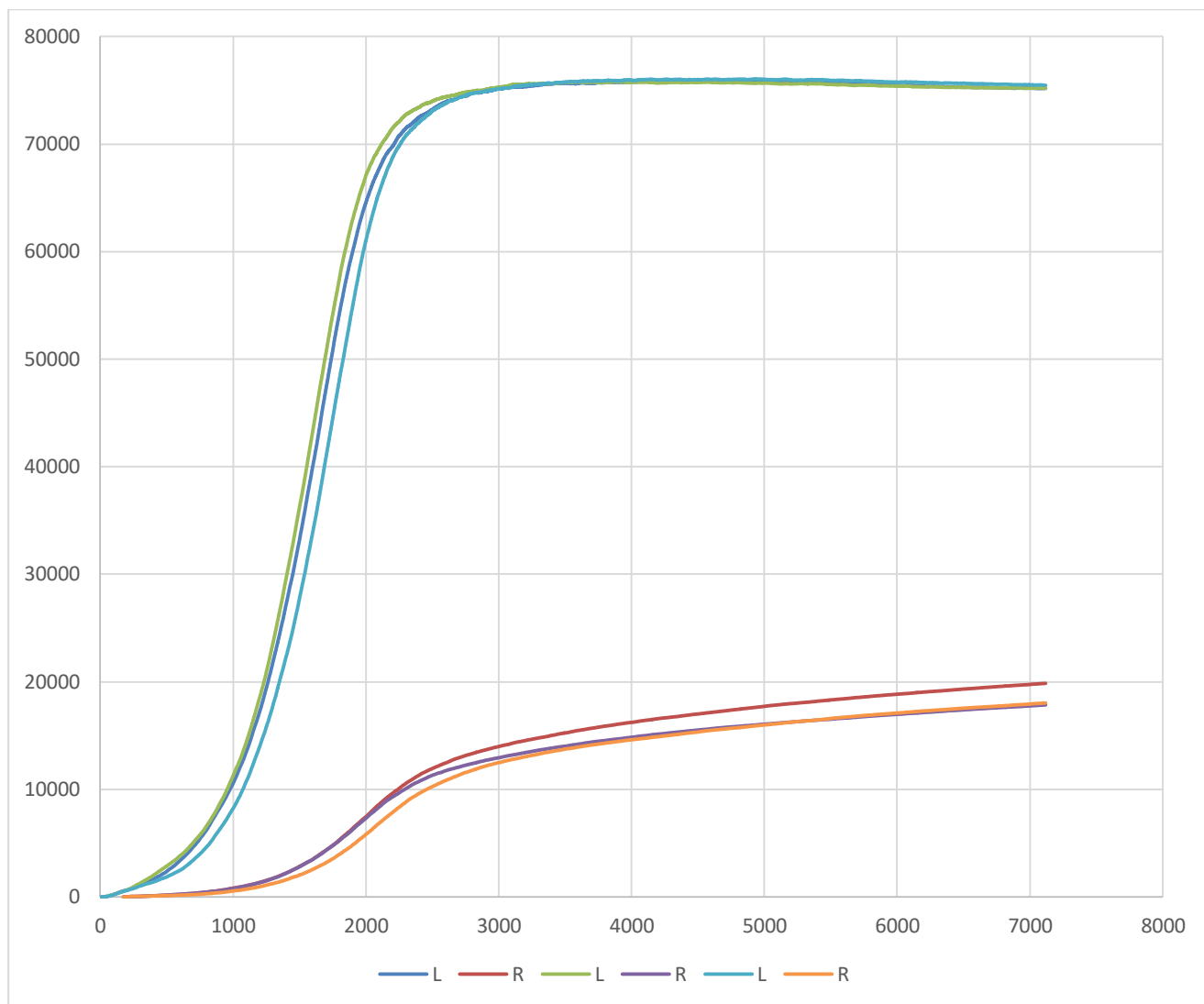
На рисунку 3.2.2, представлено порівняльний аналіз результатів динаміки хворих на туберкульоз в зазначених трьох експериментах. Як видно з рисунку, результати є приблизно однаковими. Врахування смертності майже не впливає на динаміку поширення туберкульозу. Врахування же спонтанного захворювання на туберкульозу, та рецидивів, призвело лише до зсуву максимуму епідемії на пару місяців пізніше. Максимальна кількість людей, яка хвора на туберкульоз не змінилась. Це може бути пов'язано із стохастичними параметрами інфікування. Врахування факторів спонтанно вилікуваного туберкульозу та рецидивів призвело до того, що кількість хворих на туберкульоз в кінці симуляції стабілізувалась в межах 240 агентів. Що є на 80 людей, або 50% більше хворих ніж без врахування цих факторів. Крім того слід зазначити, що максимум інфікованих на туберкульоз складає в середньому 2800 агентів, що складає близько 2,8 % популяції. Отже, особливість моделі передачі туберкульозу полягає в тому, що навіть при відсутності активного лікування, максимальний рівень

епідемії складе лише близько 3 % від загальної популяції людей. Це добре узгоджується з історичними даними поширення туберкульозу в світі.



**Рисунок 3.2.2. Порівняльна динаміка хворих на туберкульоз в трьох наближеннях**

На рисунку 3.3.3. представлено порівняльна динаміка латентних та одужавших агентів в трьох наближеннях симуляції. Як видно з рисунку, кількість латентних людей в усіх експериментах виходить на насичення на межі  $\sim 75000$  людей. Кількість людей які знаходяться в стані «R» в 2-му та 3-му наближенні є дещо меншою, що пов'язано із смертністю, та можливістю переходу людини у стан «I». В загальному, на кінець симуляції в 3-му наближенні сумарна кількість агентів які знаходяться в стані «L» та «R», тобто мають імунітет, складає 93494 – 93,5 % населення. Виходячи з отриманих даних без вакцинування та заходів запобігання лікування туберкульозу через 20 років більше 90 % населення будуть мати імунітет до туберкульозу, і близько 240 людей із 100.000 населення будуть активно хворіти.



**Рисунок 3.2.3. Порівняльна динаміка латентних та одужавших в трьох наближеннях**

Запропонована модель дозволяє отримати не тільки статистичні дані, а і проаналізувати особисту динаміку розповсюдження туберкульозу конкретно визначеним агентом. Зокрема, в таблиці 3 представлена зведена інформація про кількість інфікованих людей та скільки агентів інфікувано. Наприклад, 80858 інфікованих агентів не інфікувало жодного іншого агента. Тобто, це ті люди, які знаходились в латентному стані. 2005 агентів в середньому інфікували двох здорових агентів. Найбільш активний хворий пацієнт зміг інфікувати 83 здорових агенти (таблиця 3.2.1). В загальному за 20 років було зафіксовано 162107 випадків інфікування. Тобто, людина перейшла і стану «S» у стан «L» або «I».

Таблиця 3.2.1.

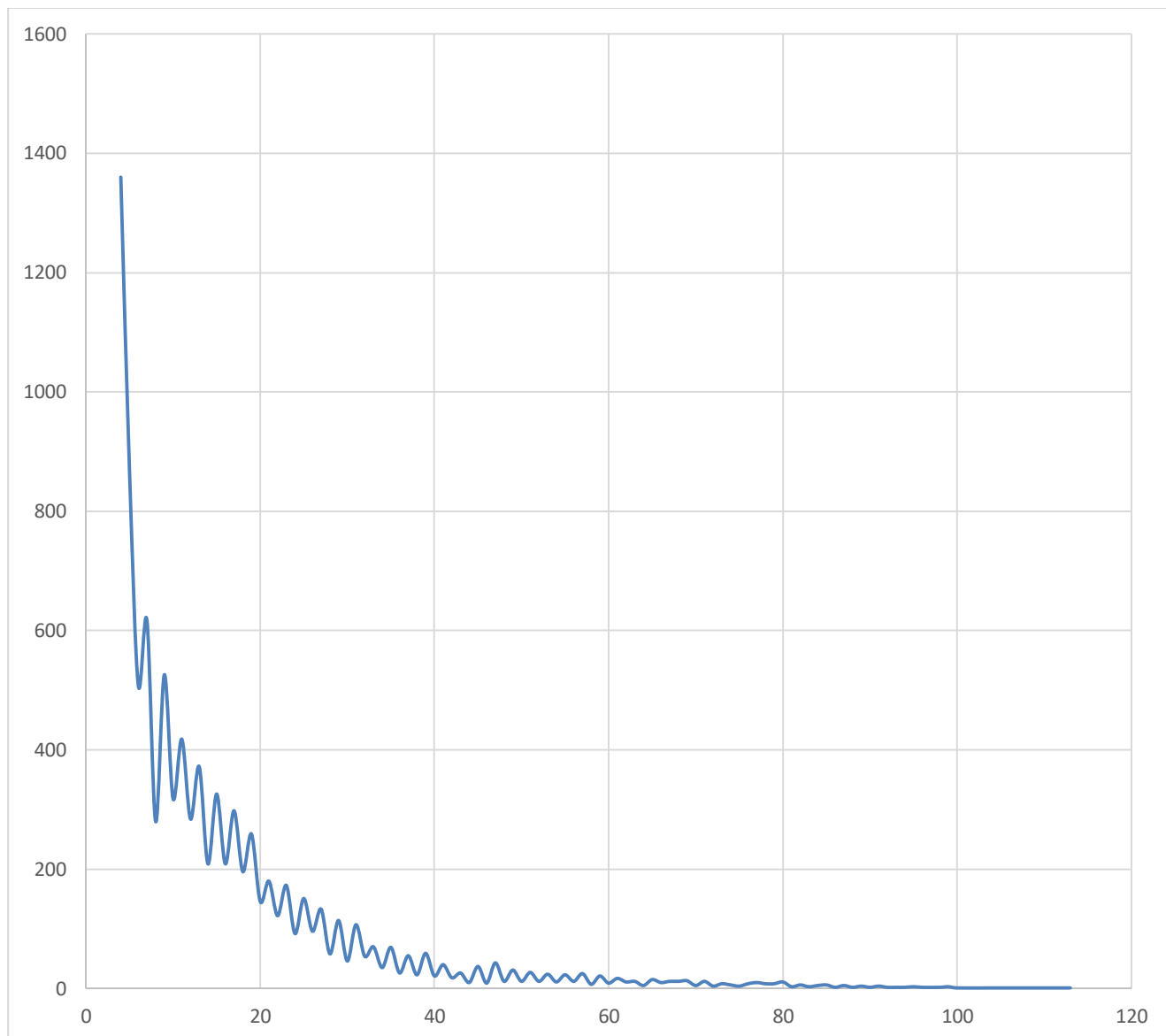
**Кількість випадків інфікування (Інфіковані) при контакті з хворими агентами (Агенти) в останній симуляції**

Інфіковані	Агенти	Інфіковані	Агенти	Інфіковані	Агенти	Інфіковані	Агенти
0	80858	14	426	28	81	42	9
1	1771	15	378	29	65	43	8
2	2005	16	331	30	82	44	6
3	1901	17	304	31	59	45	1
4	1770	18	300	32	41	46	1
5	1438	19	280	33	38	47	2
6	1277	20	234	34	37	48	1
7	1059	21	226	35	25	49	1
8	927	22	205	36	24	50	2
9	801	23	164	37	22	52	1
10	721	24	120	38	20	54	1
11	636	25	133	39	14	58	1
12	518	26	99	40	12	68	1
13	471	27	81	41	8	83	1

Окрім цього, запропонована модель дає змогу прослідкувати динаміку стану здоров'я для конкретно взятого агента. Зокрема, як показав аналіз, 83808 агентів інфікувалися лише 1 раз за симуляцію та здійснили зміну станів: S -> L. Тобто, 84% популяції при контакті з хворим туберкульозом перейшли у латентний стан, в якому вони перебували всі 20 років симуляції.

Найбільш «активні» агенти змінювали свій стан більш ніж 100 разів. Таких агентів є чотири. В середньому, люди змінювали свій стан 2-3 рази за своє життя. Так, людей які змінювали свій стан двічі, налічується 3784. Тричі змінювали свій

стан 758 агентів. В подальшому їхня кількість зменшується експоненційно (рис. 3.2.4).



**Рисунок 3.2.4. Динаміка кількості людей залежно від зміни їх стану**

Зокрема, динаміка зміни станів найбільш активного агента є наступною: S->L, L->S “Bacteria Eliminated” S->L, L->S “Bacteria Eliminated” – так продовжувалось 113 разів. Тобто, до найбільш активних агентів відносяться ті, які втрачають бактерії туберкульозу та інфікуються повторно велику кількість разів. Причому сама людина може не розуміти і не відчувати цих переходів.

Іншим прикладом може служити агент, який змінив свій стан 5 разів а саме: S->L, L->I “Post Primary”, I->R, R->I “Recidive”, I->D. Тобто, він спочатку інфікувався та перейшов у латентний стан. Далі він захворів спонтанно активним

туберкульозом, після чого він одужав та повторно захворів на туберкульоз за рахунок рецидиву. Повторний туберкульоз виявився для нього летальним.

Окрім статистичної інформації, модель дозволяє детально відслідковувати стан і здоров'я кожної людини: з ким він контактував, де проживав, де працював, яким транспортом та які місця він відвідував, інші аспекти його життя.

Отже, за результатами виконання даного етапу дослідження сформульовано такі висновки:

1. Встановлено, що результати проведеного моделювання характеризуються високою стабільністю та відсутністю значущих стохастичних флуктуацій. Отримані показники частки інфікованих, латентних та осіб, що одужали, узгоджуються з відомими епідеміологічними даними, що підтверджує адекватність та валідність розробленої експериментальної моделі.

2. Доведено, що застосування мультиагентного підходу дозволяє детально відтворювати індивідуальну поведінку кожного агента з урахуванням просторово-часових характеристик, що забезпечує можливість глибокого аналізу механізмів передачі туберкульозної інфекції та оцінки ефективності потенційних профілактичних стратегій.

3. Обґрунтовано, що розроблена геопросторова модель має високий потенціал до масштабування та інтеграції додаткових факторів, зокрема індивідуальних характеристик агентів, соціально-економічних параметрів та коморбідних станів, що дозволяє максимально наблизити модель до реальних умов функціонування популяцій у досліджуваних агломераціях.

4. Розроблено та апробовано експериментальну геопросторову мультиагентну модель на основі алгоритмів штучного інтелекту, яка забезпечує можливість популяційного аналізу поширення туберкульозу, прогнозування динаміки епідемічного процесу, формування лікарської резистентності, а також оцінки гендерно-вікових і клінічних особливостей перебігу туберкульозу у поєднанні з цукровим діабетом.

5. Отримані результати створюють наукове підґрунтя для подальшого використання моделі з метою прогнозування епідеміологічних сценаріїв та

оптимізації заходів протидії туберкульозу, що буде детально представлено у наступних розділах дослідження.

Результати застосування експериментальної геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу будуть розглянуті в наступних розділах.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

- [269] Vykylyuk Y, Semianiv I, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. *New Microbes New Infect.* 2024;59:101417. doi: [10.1016/j.nmni.2024.101417](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2024.101417) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2]
- [358] Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина перша. *Infusion & Chemotherapy.* 2024;7[1]:9-17. doi: [10.32902/2663-0338-2024-1-9-17](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-1-9-17) [фахове видання України, категорія Б].
- [359] Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина друга. *Infusion & Chemotherapy.* 2024;7[2]:12-8. doi: [10.32902/2663-0338-2024-2-12-18](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-12-18) [Фахове видання України, категорія Б].
- [305] Господарчук ДВ, Невінський ДВ, Март'янов ДІ, Виклюк ЯІ, Сем'янів ІО. Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. *Управління розвитком складних систем.* 2025:160-9. doi: [10.32347/2412-9933.2025.61.160-169](https://doi.org/10.32347/2412-9933.2025.61.160-169)
- [360] Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Новинський ДВ. Використання мультиагентних систем для створення геопросторової моделі прогнозування поширення туберкульозної інфекції: монографія. Чернівці: БДМУ; 2024. 120 с. Розділ 1. Сем'янів ІО. Міграція як один з основних чинників поширення туберкульозної інфекції; с. 7-16; Розділ 3. Сем'янів ІО. Застосування

геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу; с. 41-74.

- [235] Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Semianiv IO. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Wiad Lek.* 2021;74[7]:1649-54. doi: [10.36740/WLek202107117](https://doi.org/10.36740/WLek202107117) [Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4]

## РОЗДІЛ 4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У СУЧАСНИХ ЕПІДЕМІЧНИХ УМОВАХ НА ОСНОВІ ПРОГНОЗНОЇ МОДЕЛІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

Тільки медичний підхід для аналізу отриманих проспективних даних є недостатнім у своєчасному прогнозуванні перспектив розвитку епідемічного процесу при туберкульозі, а відтак і розробці відповідного плану протидії його викликам.

Отже, далі нами використано цілий ряд функцій математичного аналізу, що відпрацьовані в якості експерименту і викладені в попередньому розділі для опрацювання всіх отриманих даних в ході ретроспективного дослідження. Аналіз даних здійснено за допомогою методів машинного навчання для визначення ключових факторів, що впливають на поширення захворювання. Використовували кореляційний коефіцієнт Pearso, який допомагає оцінити силу та напрямок взаємодії між змінними. Тестування різних моделей методом кросвалідації, побудова ансамблю моделей та аналіз їх чутливості.

Розуміння еволюції епідеміологічних процесів у сучасних реаліях є основою для проведення досліджень з удосконалення діагностики, профілактики та лікування туберкульозу (ТБ).

Епідеміологічна характеристика поширення, гендерно-вікового складу, клінічного перебігу, рентгенологічної оцінки, впливу фармакорезистентності та ефективності лікування туберкульозу на фоні цукрового діабету, є важливою та практично недослідженою складовою загальної епідеміологічної характеристики туберкульозу. Водночас, без проведення ґрунтового аналізу ми не можемо визначити чинники, на які потрібно звертати особливу увагу при формуванні як індивідуалізованого лікування, так і застосування загальних діагностичних алгоритмів.

COVID-19 та воєнний стан суттєво вплинули на ефективність ранньої діагностики туберкульозу, зокрема, за рахунок зниження звернень за медичною

допомогою, своєчасності виявлення та початку лікування, що знайшло своє відображення в оцінці ролі супутньої патології та ефективності лікування туберкульозної інфекції.

Важливість обраної синтропії обумовлена низкою об'єктивних обставин. Серед них – неухильне наростання поширеності порушень вуглеводного обміну серед населення і збереження напруженої ситуації щодо туберкульозу, зокрема, з множинною лікарською стійкістю [141]. Епідеміологічна ситуація має стратегічне значення для країни в цілому, так як за прогнозами, у зв'язку з епідемічними умовами внаслідок пандемії COVID-19 та довготривалим воєнним станом, слід очікувати подальшого збільшення числа хворих як на ТБ, так і з синтропією ТБ/ЦД [8, 135].

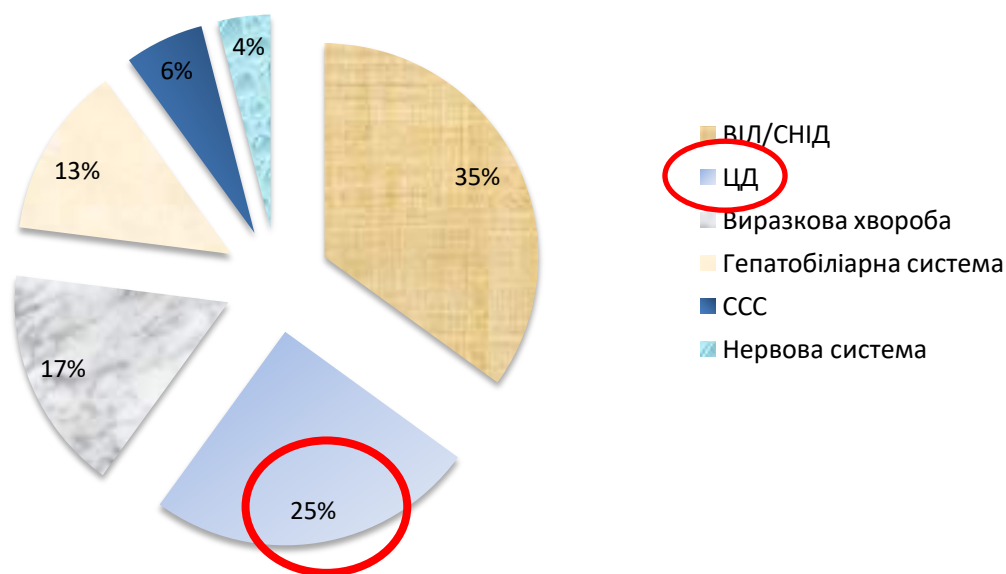
Зі звітів ВООЗ та аналізу наукових джерел очевидно, що цукровий діабет є одним з основних чинників, які впливають на перебіг туберкульозу [64]. Проте, комплексної оцінки цього впливу, зокрема, залежності від фармакорезистентності туберкульозу, типів та стадії компенсації цукрового діабету, гендерно-вікової та клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів, не проведено.

Проаналізувавши доступні наукові джерела літератури, нами було сформульована мета фрагменту нашого дослідження: провести ретроспективну комплексну оцінку поширеності, гендерно-вікових особливостей, клінічного перебігу та рентгенологічної характеристики, ефективності лікування синтропії туберкульозу та цукрового діабету з урахуванням профілю фармакорезистентності у сучасних епідемічних умовах на основі прогнозної моделі машинного навчання штучного інтелекту.

Для реалізації поставленої мети нами було проведений ретроспективний аналіз понад 2000 карток стаціонарних хворих та робота з реєстром пацієнтів з ТБ (глибина опрацювання склала 10 років (2014 – 2024 рр.), що лікувалися на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», в подальшому (з 2023 року) – ОКНП "Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб".

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

Проаналізувавши близько 2000 карт пацієнтів, було встановлено структуру супутньої патології та визначено значимість цукрового діабету, як фонового захворювання з групи ризику при первинному огляді пацієнтів з верифікованим діагнозом – туберкульоз (рис. 4.1).



**Рисунок 4.1. Місце цукрового діабету в структурі супутньої патології пацієнтів з туберкульозом.**

За ретроспективним аналізом найчастіше ТБ поєднується з ВИЛ/СНІД – у 35 % випадків; на другому місці, за результатами нашого дослідження, знаходиться поєднання з цукровим діабетом – 25 % випадків; виразкова хвороба зустрічалася

у 17 % пацієнтів, хвороби гепатобіліарної системи визначалися у 13 % з усіх випадків ТБ, патологія серцево-судинної та нервової системи, відповідно реєструвалася – у 6 % та 4 % хворих на ТБ.

Вивчаючи проблему поєданого перебігу туберкульозу, в літературі широко та всебічно оцінено вплив ВІЛ-інфекції на перебіг, діагностику та лікування туберкульозу. Проте, з цілого ряду об'єктивних причин, немає таких же фундаментальних та комплексних досліджень впливу ЦД на ТБ.

Для об'єктивної аналітики важливим є формування дослідницьких груп як на основі синтропії ТБ/ЦД, з урахуванням основного спектру фармакорезистентності, так і варіантів туберкульозу без супутньої патології, цукрового діабету як основного захворювання. Кількісна характеристика за результатами рандомізації пацієнтів сформованих груп дослідження наведена в таблиці 4.1.

**Таблиця 4.1.**

**Групи пацієнтів за ретроспективним дослідженням**

	Діагноз	Кількість пацієнтів
Група 1	ТБ/ЦД	126
Група 2	МЛСТБ/ЦД	88
Група 3	ТБ чутливий	440
Група 4	МЛСТБ	374

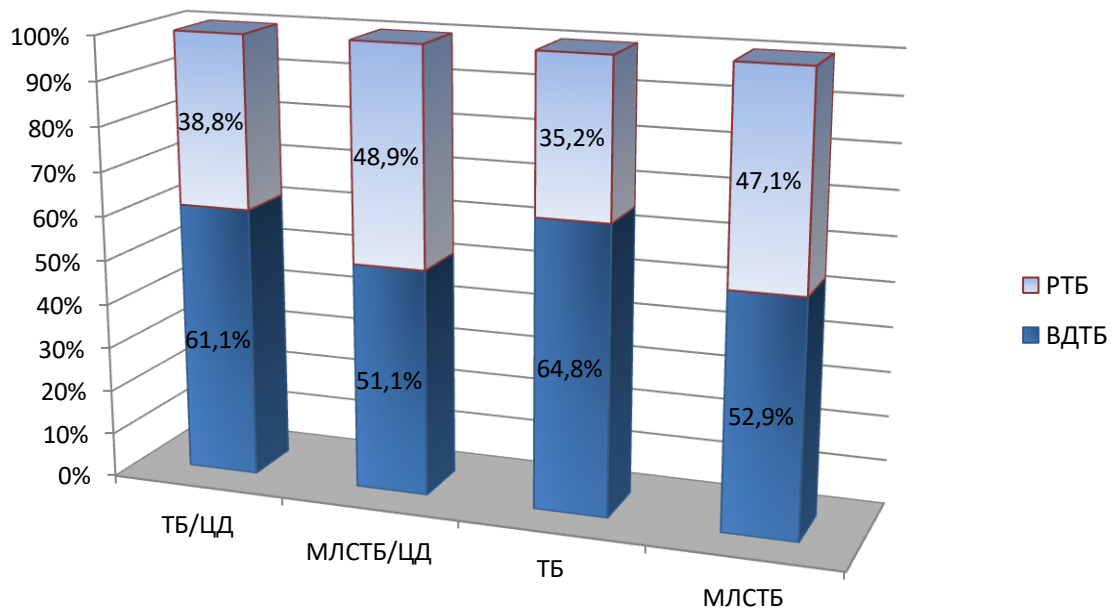
Формування груп дослідження за таких розподілом дозволяє об'єктивно, статистично вірогідно, провести порівняльну характеристику пацієнтів усіх груп, що були репрезентативні за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

**4.1. Епідеміологія туберкульозу на тлі цукрового діабету залежно від фармакорезистентності в сучасних епідеміологічних умовах**

Важливість обраної нами для аналізу синтропії обумовлена низкою об'єктивних причин. Серед них – неухильне наростання поширеності порушень вуглеводного обміну серед населення і збереження напруженої ситуації щодо туберкульозу [22, 145]. Саме ЦД, як медичний фактор ризику, часто викликає

реактивацію туберкульозного процесу і може бути причиною низької ефективності лікування [301]. Внаслідок порушення обмінного метаболізму змінюється проникність всіх біологічних мембран. Ці порушення проявляються їх підвищеною проникністю та переважанням явищ ексудації, внаслідок безперешкодного виходу в зону ураження медіаторів запалення, що можуть спричинювати розвиток специфічного запалення або реактивацію туберкульозного процесу [167].

Враховуючи вище зазначене, на першому етапі аналізу вибірки пацієнтів з ТБ нами була проаналізовано тип випадку (рис. 4.1.1).

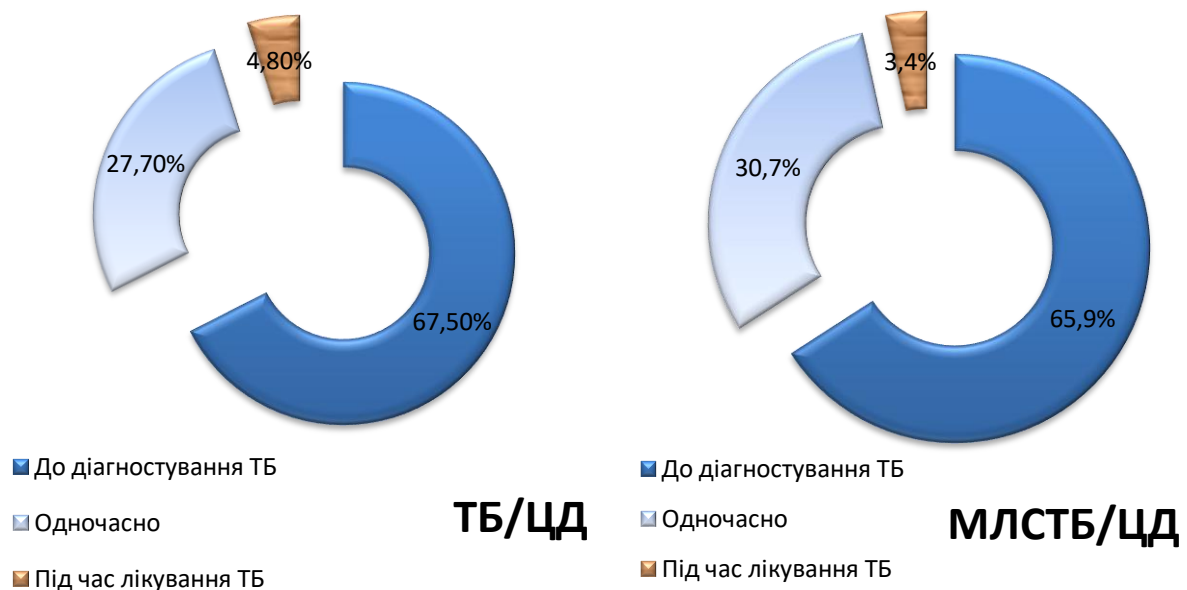


**Рисунок 4.1.1. Тип випадку туберкульозу.**

У результаті проведеного аналізу нами було встановлено, що в групах пацієнтів з чутливим туберкульозом переважали випадки ВДТБ (61,1 % в 1-й групі та 64,8 % в 3-й груп, ( $p < 0,05$ )). Натомість в групі з МЛСТБ/ ЦД та МЛСТБ розподіл вперше діагностованого туберкульозу не відрізнявся (51,1 % ВДТБ) та 4 (52,9 % ВДТБ) між собою і випадки вперше діагностованого ТБ і рецидиву практично розподілилися навпіл. Це свідчить про те, що за типом випадку туберкульозного процесу, досліджувані групи цілком репрезентативні, однак треба зауважити на зростання кількості випадків рецидиву ТБ у пацієнтів з

множинно-лікарсько-стійким варіантом на тлі ЦД.

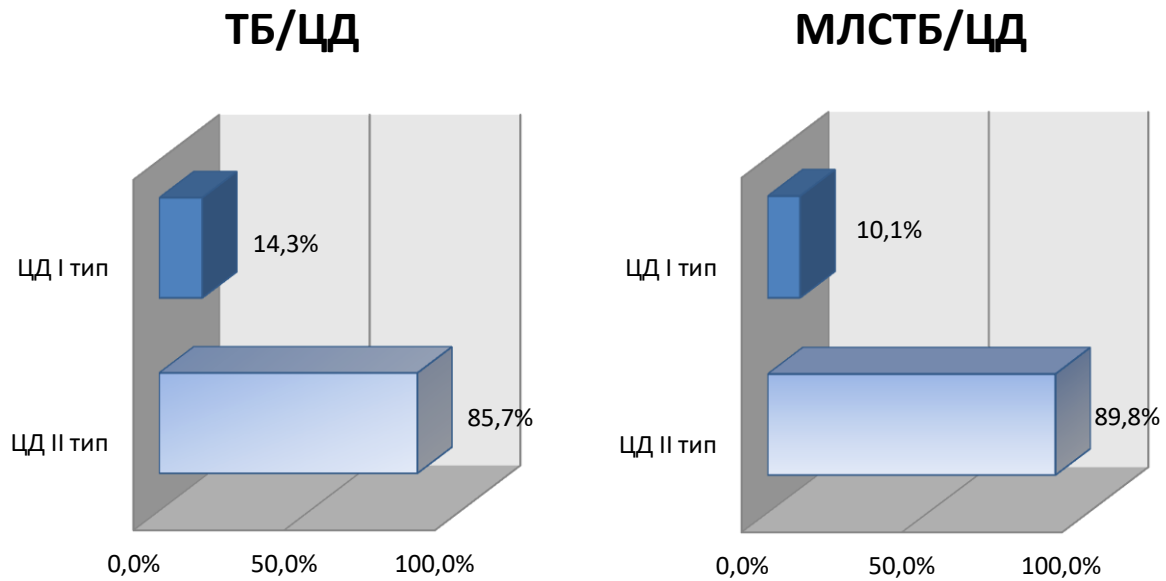
Для кращого розуміння обраної нами супутньої патології у досліджуваних групах, нами проводився аналіз термінів встановлення діагнозу ЦД, типу ЦД та форми компенсації у пацієнтів з ТБ. Варіанти установаження діагнозу ЦД у досліджуваних групах залежно від фармакорезистентності наведені на рисунку 4.1.2.



**Рисунок 4.1.2. Варіанти установаження діагнозу ЦД у досліджуваних групах залежно від фармакорезистентності.**

Прослідковується повна відповідність показника встановлення діагнозу ЦД у пацієнтів з ТБ в досліджуваних групах. А саме, в більшості пацієнтів обох груп (67,5 % в гр.1 та 65,9 % в гр.2) діагноз ЦД встановлювався до підтвердження діагнозу туберкульозу. І, як можна припустити, міг бути фоном для активації туберкульозного процесу. При цьому, середня тривалість захворювання складала  $6,4 \pm 1,2$  роки. У частини пацієнтів діагнози встановлювались одночасно (27,7 % в гр.1 та 30,7 % в гр.2) при зверненні за медичною допомогою з приводу клінічних проявів туберкульозу. У незначної частини, діагноз цукрового діабету встановлювався у динаміці лікування туберкульозу (4,8 % в гр.1 та 3,4 % в гр. 2).

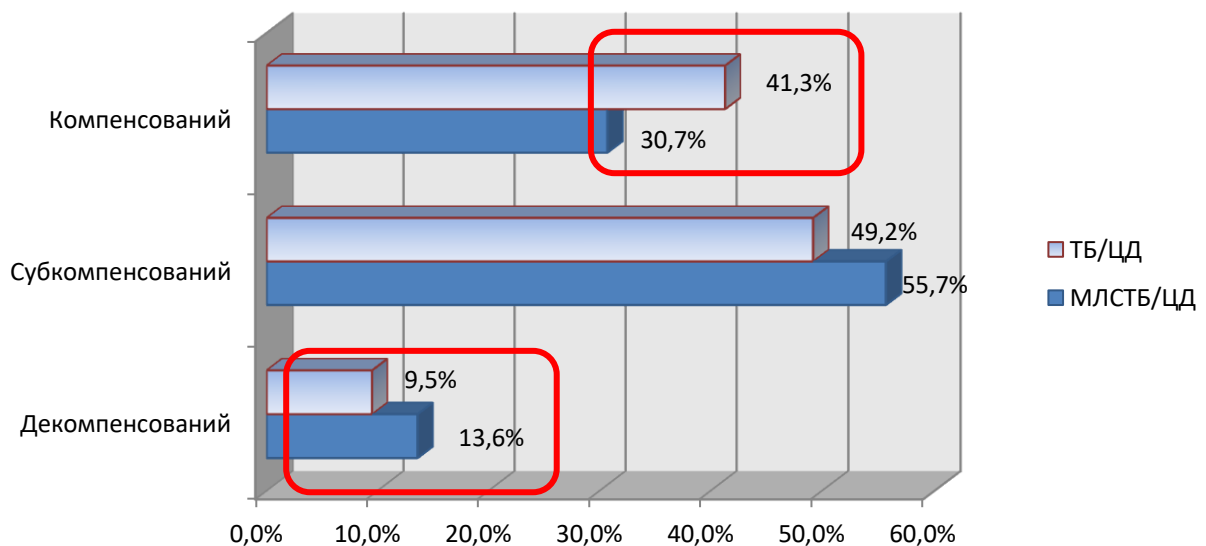
Одним з цікавих аспектів нашого дослідження є визначення типу ЦД в сформованих групах дослідження (рис. 4.1.3).



**Рисунок 4.1.3. Типи цукрового діабету у групах дослідження.**

Як видно з оцінки наведених даних, в обох групах дослідження вірогідно переважав ЦД 2 типу (85,7 % в гр.1 та 89,8 % в гр.2) ( $p < 0,05$ ), що узгоджується з даними літератури та відповідає загальним закономірностям формування патогенезу порушень вуглеводного обміну за таких обставин.

Ще одним важливим показником, який може мати вплив на перебіг, діагностику та особливості лікування туберкульозного процесу є форма компенсації цукрового діабету.



**Рисунок 4.1.4. Форма компенсації цукрового діабету у пацієнтів з ТБ.**

Як слідує з рис 4.1.4, розподіл пацієнтів за формами компенсації ЦД в обох групах корелював між собою. Переважали пацієнти з субкомпенсованим варіантом (55,7 %,  $p > 0,05$ ) та компенсований тип ЦД частіше домінував у пацієнтів з чутливим ТБ (41,3 % в гр.1 та 30,7 % в гр.2;  $p > 0,05$ ). Такий аналіз зроблений на основі заключень ендокринологів для кожного аналізованого випадку, які є в карті стаціонарного пацієнта.

#### 4.2. Гендерно-віковий аналіз та оцінка клінічних проявів пацієнтів з синтропією ТБ та ЦД залежно від фармакорезистентності

Гендерно-віковий аналіз дослідження випадків поєднаної патології є важливим для розуміння особливостей епідеміології задля покращання діагностики, лікування та профілактики в майбутньому. Врахування цих факторів сприятиме розробці більш ефективної стратегії подолання ТБ в конкретному регіоні та покращить доступ до висококваліфікованої медичної допомоги.

У всій когорті пацієнтів, що увійшли в дослідження, вік пацієнтів варіював від 18 до 75 років. Більшість обстежуваних пацієнтів нашої вибірки склали особи чоловічої статі – 81,9 %, жіночої – 18,1 % (рис. 3.2.1).

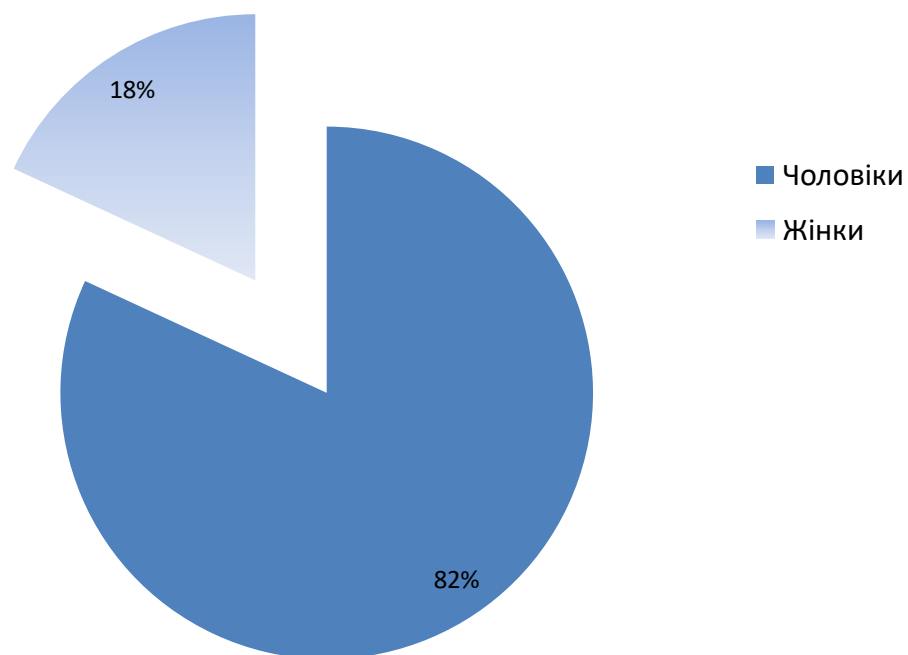
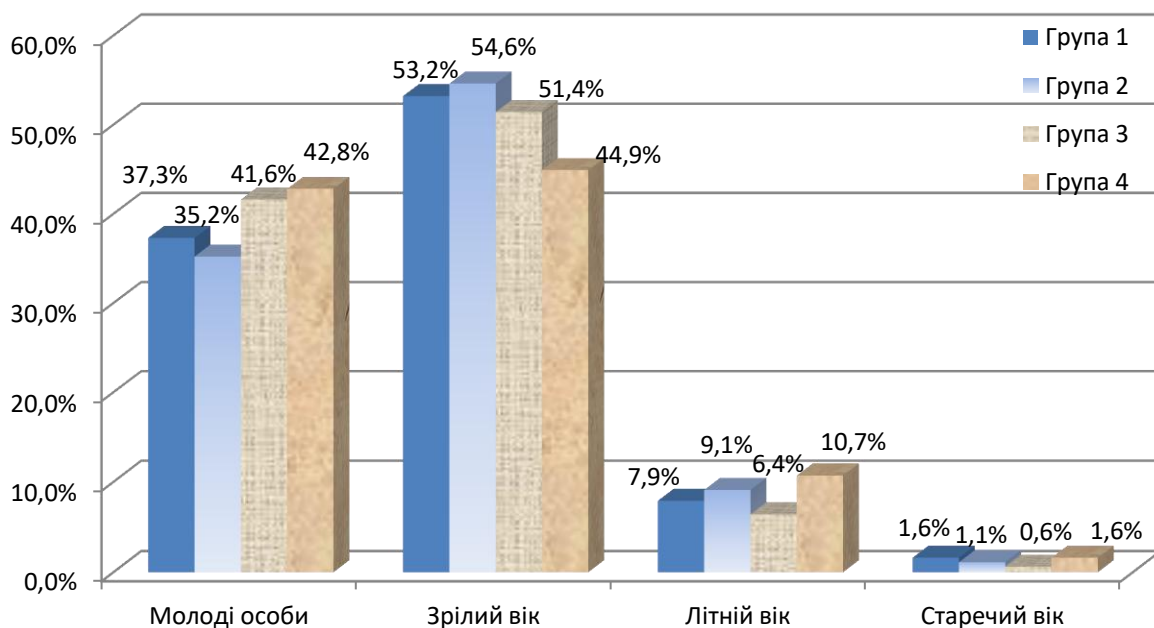


Рисунок 4.2.1. Гендерний розподіл пацієнтів.

Важливість вікового аналізу полягає в глибокому розумінні перебігу захворювання, з наступним виокремленням груп ризику щодо розвитку туберкульозу, цукрового діабету чи поєднаної патології. Це зумовлено, в першу чергу, особливостями імунної відповіді, яка має виразну гендерно-вікову залежність. Зокрема, ризик реактивації латентного туберкульозного процесу через ослаблення опірності організму та наростання фону супутніх захворювань з віком має прогресивний характер, з виразною маніфестацією в осіб літнього та старечого віку (рис. 4.2.2).



**Рис. 4.2.2. Розподіл пацієнтів за віковою категорією.**

Описуючи отримані дані вікового аналізу нами встановлено, що згідно класифікації ВООЗ за віковою градацією групи були репрезентативні і достовірно не відрізнялися. В усіх рандомізованих групах дослідження вірогідно переважали особи працездатного – молодого та зрілого віку ( $p < 0,05$ ).

Комплексний підхід до аналізу клінічних проявів туберкульозної інфекції на тлі поєднаної патології допомагає не тільки у встановленні клінічного діагнозу, а й дозволяє оцінити активність та тип процесу, прогнозувати ризики формування ускладнень та своєчасно реагувати на необхідність корекції патогенетичного лікування.



**Рисунок 4.2.3. Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп за провідними синдромами туберкульозу.**

При огляді та встановленні діагнозу у більшій частині пацієнтів домінувала клінічна симптоматика зумовлена проявом запального процесу: інтоксикаційний синдром визначався у 42,9 % пацієнтів 1-ї групи та 48,8 % пацієнтів 2-ї групи, що є достовірно вищими показниками, порівнюючи з групами пацієнтів без супутньої патології з такою ж фармакорезистентністю – 37,7 % в гр.3 та 42,8 % в гр.4 ( $p < 0,05$ ). Бронхолегеневий синдром визначався у всіх групах приблизно однаково, і варіював між показником 37,5 % в гр.3 до 46,8 % в гр. 1. Дещо вищі показники поєднання синдромів спостерігалися в пацієнтів із супутньою патологією (16,7 % та 19,3 % в групах 1 та 2 проти 15,0 % та 15,8 % в групах 3 та 4). Вірогідно ж відрізнялися показник відсутності симптомів, який склав 24,8 % в гр. 3 та 16,0 % в гр.4 проти 10,2 % в гр.1 та 5,7 % в гр. 2 ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.2.3).

Надалі, ми провели аналіз конкретних скарг домінуючих синдромів, що дозволило виділити основні симптоми, які спостерігалися в обстежених пацієнтів (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1.

## Симптоми у пацієнтів досліджуваних груп

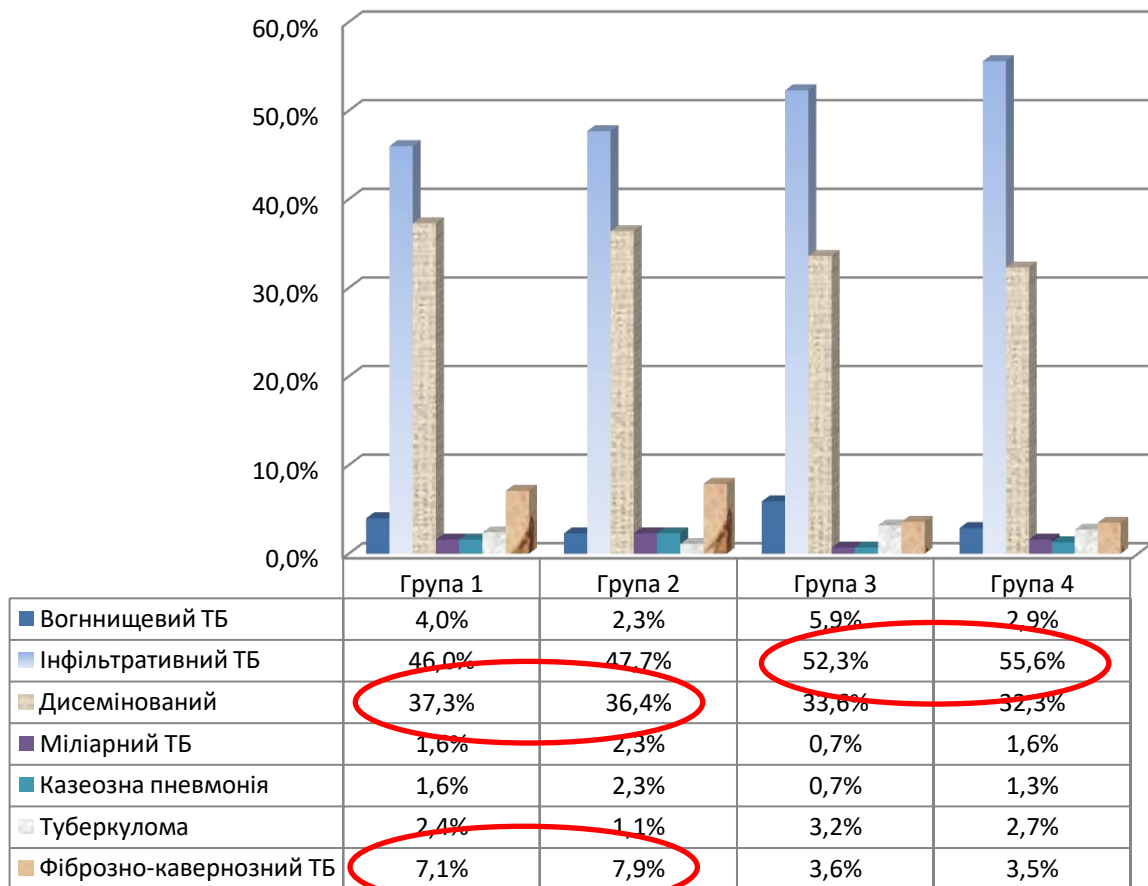
Симптом	Група 1 (n=126)		Група 2 (n=88)		Група 3 (n=440)		Група 4 (n=374)	
	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%
Кашель	59	46,8	40	45,5	135	30,1	130	34,8
Загальна слабкість	54	42,8	42	47,7	166	37,7	150	40,1
Задишка	10	7,9	12	13,6	43	9,8	41	11
Пітливість	50	39,7	42	47,7	148	33,6	138	36,9
Схуднення	52	41,3	43	48,9	138	31,4	135	36,1
Підвищення температури	38	30,1	36	40,9	121	27,5	110	29,4
Біль в ділянці грудної клітки	3	2,4	3	3,4	10	2,3	11	2,9
Кровохаркання	2	1,6	3	3,4	5	1,1	7	1,9

Клінічна оцінка загального стану хворих показала, що найбільш часто пацієнти скаржилися на постійний кашель, загальну слабкість, пітливість, субфебрильну температуру тіла та схуднення (табл. 4.2.1). Слід зауважити, що симптом кашлю та підвищення температури тіла вірогідно частіше реєструвався у пацієнтів з фоном наявності ЦД. Нічна пітливість вірогідно домінує за умов коморбідності МЛСТБ/ЦД. Звертає на себе увагу достовірно вищий показник скарги на задишку та кровохаркання у пацієнтів з коморбідністю МЛСТБ/ЦД. У більшості обстежуваних пацієнтів переважав задовільний загальний стан – 72 %, середньої важкості зареєстрований – у 22 % хворих та в 6 % пацієнтів – важкий.

#### 4.3. Рентгенологічна характеристика клінічних форм туберкульозу легень та ефективність лікування поєднаної патології

Променева діагностика є основним методом в оцінці ступеня, а відтак і тяжкості ураження легеневої тканини, та є можливістю візуалізації специфічного

процесу, а також моніторингу у динаміці ефективності лікування. Окрім діагностики клінічних форм ТБ процесу, рентгенографія дозволяє виявити випадки, ще до клінічних проявів захворювання. Усі дані щодо променевої діагностики ТБ процесу на момент встановлення діагнозу за проспективним дослідженням взяті із карт стаціонарного хворого (заключення КТ, рентгенографії та цифрової флюорографії) зображені на рисунку 4.3.1.

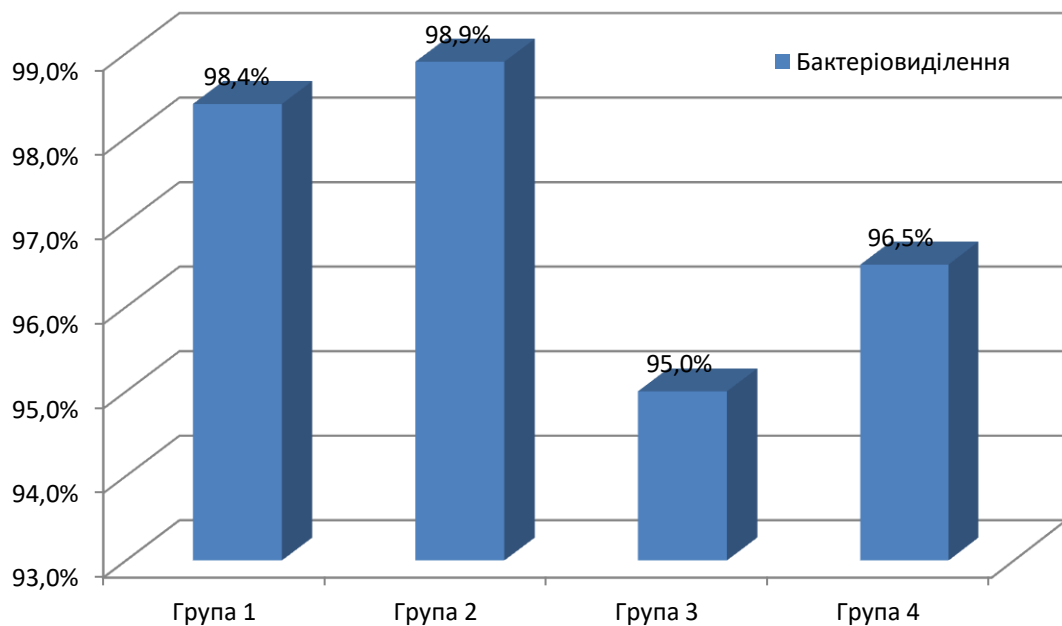


**Рисунок 4.3.1. Рентгенологічна характеристика туберкульозного процесу при коморбідності ТБ/ЦД.**

На рисунку 4.3.1. продемонстровано, що у пацієнтів з коморбідністю вірогідно частіше реєструвалися важкі, поширені процеси в легенях, а саме, казеозна пневмонія, міліарний та фіброзно-кавернозний туберкульоз – у 2 рази частіше ( $p \leq 0,05$  в усіх випадках). Отримані дані вказують на масивніший обсяг ураження легеневої тканини у хворих на тлі супутнього ЦД. Ще одним беззаперечним доказом цього є те, що поширеність туберкульозного процесу на 3

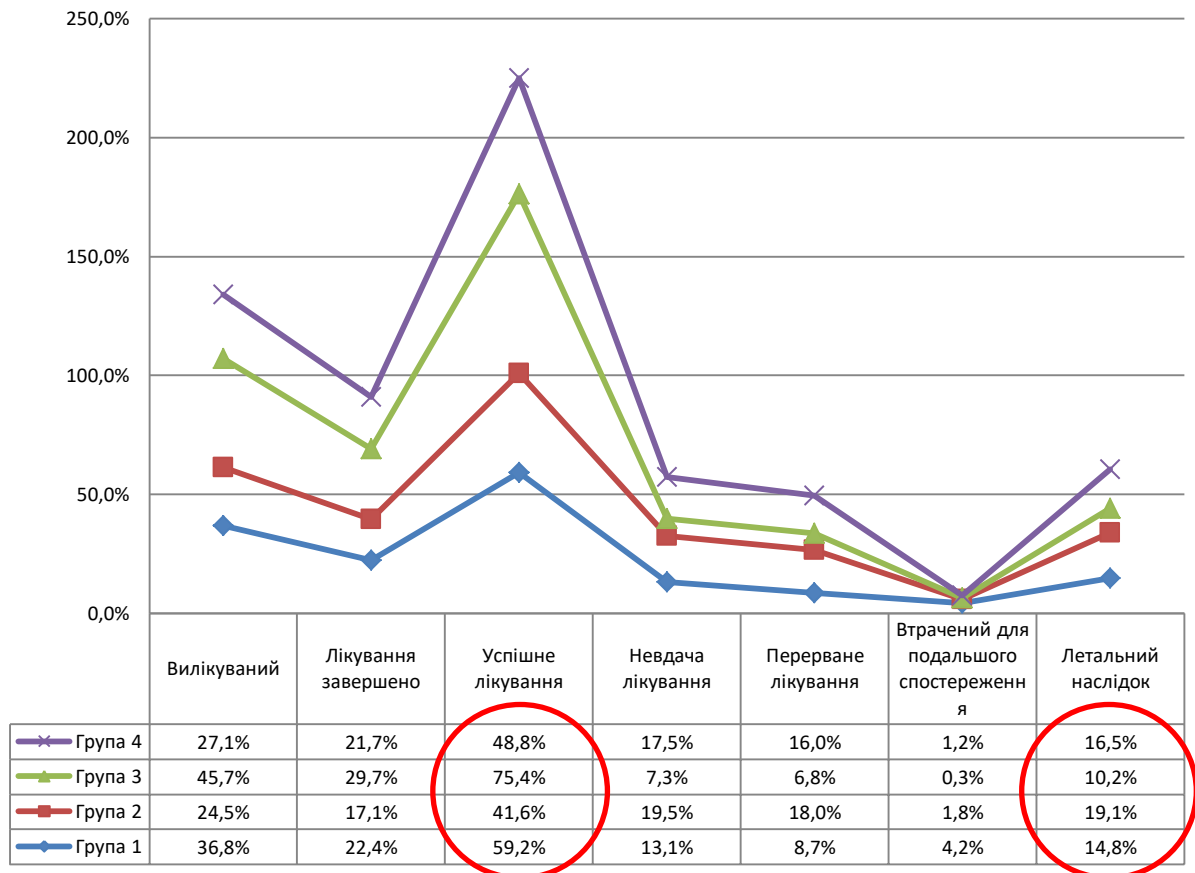
і більше сегментів спостерігалось у 72,7 % пацієнтів із вибраною синтропією, проти 51,9% у пацієнтів 3ї та 4ї груп дослідження.

Показник підтвердження етіології інфекційного захворювання за бактеріовиділенням в групах дослідження практично не відрізнявся і коливався від 95 % у пацієнтів з чутливим туберкульозом без супутнього ЦД до 98,9 % у пацієнтів з МЛСТБ/ЦД.



**Рисунок 4.3.2. Показник бактеріовиділення в групах дослідження.**

Проте, основним параметром через призму якого нам важливо розглядати досліджувану нами поліморбідність є оцінка ефективності лікування туберкульозу за стандартними протоколами (рис. 4.3.3).



**Рисунок 4.3.3. Показники ефективності лікування в пацієнтів досліджуваних груп за ретроспективним аналізом.**

Як видно з рисунка наведеного вище, показники успішного лікування у гр.1 59,2 % та гр.2 41,6 % вірогідно нижчі ніж у гр.3 – 75,4 % та гр.4 – 48,8 % ( $p < 0,05$ ). Також видно достовірну різницю в показниках вилікування та невдачі лікування в порівнювальних групах ( $p < 0,05$ ). Показники перерваного лікування та летальності серед пацієнтів, незначно переважали в групах з поєднаною патологією (рис. 4.3.3).

За даними анамнезу було уточнено додаткові фактори ризику розвитку туберкульозу у хворих на цукровий діабет. Оцінюючи, зокрема, соціальні чинники встановили, що основна частина пацієнтів відносилася до категорії безробітних 78,4 %, при цьому середню освіту мали 38,6 % осіб, середньо-спеціальна – 40,1 % і вища – 21,3 %. Велика частина пацієнтів оцінювала свої умови проживання як задовільні – 90,1 %, при цьому у 9,9 % вони були незадовільними.

Шкідливі звички мали 52,3 % пацієнтів, з них 10,2 % регулярно вживали алкоголь, курили – 47,7 %, наркозалежними були 1,1 %. У місцях позбавлення волі раніше знаходилося 1,4 % пацієнтів загальної вибірки.

#### **4.4. Факторний аналіз чинників, що мають ключовий вплив на захворюваність туберкульозом в сучасних умовах із застосування засобів штучного інтелекту**

Тільки медичний підхід для аналізу отриманих проспективних даних є недостатнім у своєчасному прогнозуванні перспектив розвитку епідемічного процесу при туберкульозі, а відтак і розробці відповідного плану протидії його викликам.

Отже, далі нами використано цілий ряд функцій математичного аналізу та опрацювання всіх отриманих даних отриманих в ході ретроспективного дослідження. Аналіз даних здійснено за допомогою методів машинного навчання для визначення ключових факторів, що впливають на поширення захворювання. Використовували кореляційний коефіцієнт Pearso, який допомагає оцінити силу та напрямок взаємодії між змінними. Тестування різних моделей методом кросвалідації, побудова ансамблю моделей та аналіз чутливості моделей.

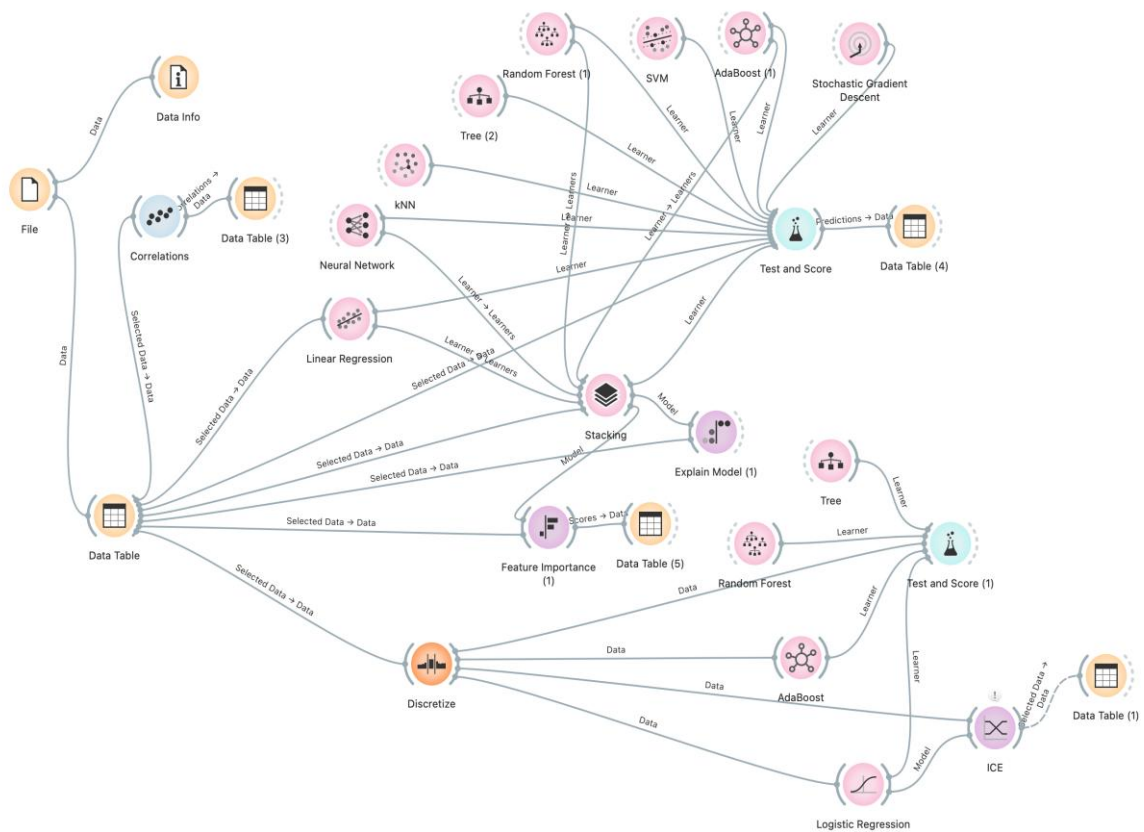
На першому етапі дослідження використовували кореляційний аналіз для виявлення статистичних зв'язків між різними факторами та захворюваністю на туберкульоз. Це дозволяє визначити, які змінні мають потенційний вплив на розповсюдженість захворювання. Використання кореляційних коефіцієнтів, як Pearso, допомагає оцінити силу та напрямок взаємодії між змінними.

На наступному етапі виконувалося тестування різних моделей машинного навчання, таких як регресія найменших квадратів, дерева рішень, випадковий ліс, К-найближчі сусіди (kNN), опорна векторна машина (SVM), адаптивне підвищення (AdaBoost), стохастичний градієнтний спуск, нейронні мережі зворотного поширення помилок. Кросвалідація використовувалася для перевірки стійкості моделей, через 5-кратну кросвалідацію, де дані розділяються на 5

підмножин, і модель тестується 5 разів, кожного разу використовуючи одну підмножину як тестовий набір, а інші як тренувальні дані.

На основі отриманих моделей будувався ансамбль, який комбінує прогнози краще моделей для підвищення точності та надійності результатів. В дослідженні використовувався ансамбль на основі Stacking, що дозволив врахувати різні аспекти даних та зменшити варіативність прогнозу.

Фінальний етап аналізу чутливості перевіряє робастність ансамблю моделей щодо змін у даних або в параметрах моделі. Це включає в себе варіації ключових параметрів та оцінювання впливу цих змін на результати моделі. Дослідження проводилось в середовищі Orange. Схема потоків даних представлена рисунку 4.4.1.



**Рисунок 4.4.1. Схема потоків даних Stacking моделі нашого дослідження**

У таблиці 4.4.1. наведено результати кореляційного аналізу, що представляє значення коефіцієнтів детермінації  $R^2$  для різних факторів, які можуть впливати на захворюваність на туберкульоз. Коефіцієнт детермінації  $R^2$  вимірює частку

варіації відповідної змінної, яка може бути пояснена за допомогою незалежних змінних у моделі.

**Таблиця 4.4.1.**

**Результати кореляційного аналізу за різними факторами**

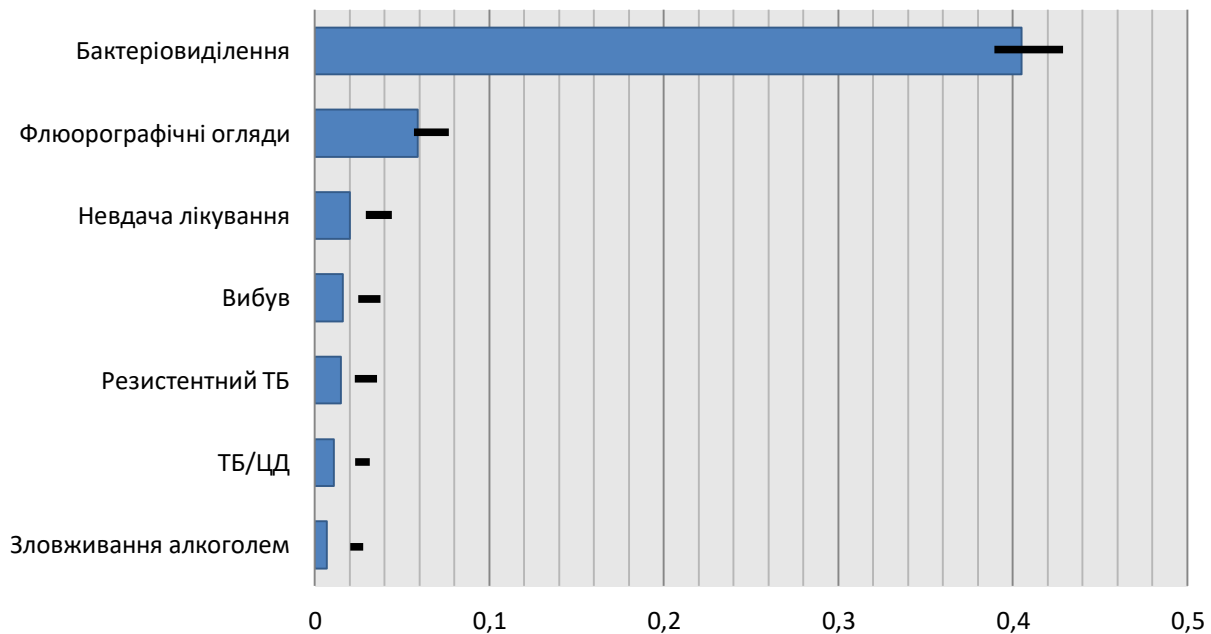
<b>Фактор</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Бактеріальне виділення	0.641
ВІЛ/ТБ (на 100 000)	0.542
Флюорографічні обстеження населення (на 100 000)	0.501
ТБ/ЦД (на 100 000)	0.48
Хірургічне лікування (кількість операцій на легенях)	0.468
Резистентний туберкульоз	0.466
Перерваний курс лікування	0.433
Невдале лікування	0.387
Лікування рецидивів (перерваний курс)	0.379
Лікування рецидивів (вилікувані)	0.378
Втрачені для спостереження	0.369
Безробітні (% від загальної кількості)	0.364
Лікування МЛС-ТБ (втрачені для спостереження)	0.335
Хірургічне лікування (кількість операцій)	0.317
Лікування рецидивів (невдале лікування)	0.311
Лікування рецидивів (втрачені для спостереження)	0.308
Пенсіонери (% від загальної кількості)	-0.294
Кількість лікарень	0.216
Вакцинація	0.2
Лікування МЛС-ТБ (перерваний курс)	0.146
Вживання наркотиків (% від загальної кількості)	0.118

Фактор	R <sup>2</sup>
Безхатченки (% від загальної кількості)	-0.111
Зловживання алкоголем (% від загальної кількості)	-0.107
Працівники (% від загальної кількості)	-0.091
Лікування МЛС-ТБ (невдале лікування)	0.076
Приватні підприємці (% від загальної кількості)	-0.056
Студенти (% від загальної кількості)	0.052
Робітники (% від загальної кількості)	-0.047
Особи, які повернулися з місць позбавлення волі (% від загальної кількості)	-0.019
Учні (% від загальної кількості)	-0.01
Медичні працівники (% від загальної кількості)	0.002

До ключових висновків з таблиці можна віднести:

1. Бактеріовиділення має найвищий коефіцієнт  $R^2=0.641$ , що вказує на сильний взаємозв'язок між частотою виявлення бактеріовиділювачів серед населення та захворюваністю на туберкульоз.
2. ТБ/ВІЛ (показник співвідношення захворюваності на ВІЛ та туберкульоз на 100 тисяч населення) також має значний коефіцієнт  $R^2=0.542$ , що підкреслює зв'язок між цими двома захворюваннями.
3. Флюорографічні огляди мають коефіцієнт  $R^2=0.501$ , що свідчить про важливість регулярних медичних оглядів у виявленні та контролі захворюваності на туберкульоз, особливо у групах ризику.
4. Поєднання ТБ/ЦД показує відносно високе значення  $R^2=0.48$ , що може відображати вплив цього поєднання на виявлення та перебіг туберкульозу.
5. Низькі коефіцієнти  $R^2$  для таких змінних, як вживання алкоголю і наркотиків, а також соціальні чинники, вказують на менш виражений прямий вплив цих факторів на захворюваність порівняно з медичними та епідеміологічними факторами.

Аналіз важливості факторів, виконаний за допомогою Stacking моделі, дає змогу виявити ключові змінні, що найбільше впливають на захворюваність на туберкульоз. Оцінка важливості кожного фактору в моделі дає можливість краще зрозуміти динаміку захворюваності та оптимізувати стратегії інтервенцій. На рисунку 4.4.2 представлено результати важливості факторів на основі застосування Stacking моделі.



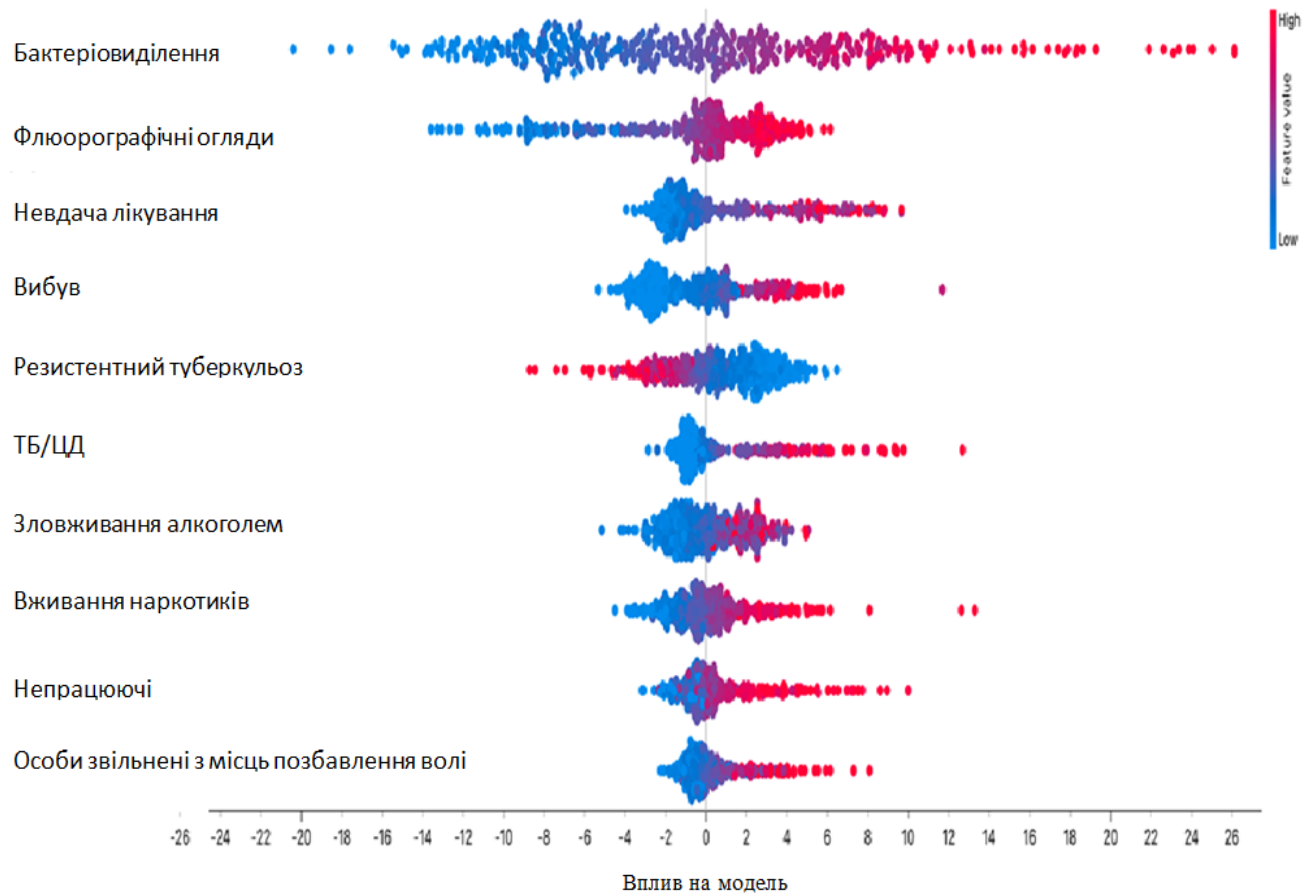
**Рисунок 4.4.2. Результати Stacking моделі.**

Як ми бачимо з отриманих даних, показник бактеріовиділення суттєво відрізняється з поміж інших, що цілком зрозуміло. Дещо неочевидним здається те, що серед факторів з вагомим впливом опинився показник флюорографічних оглядів. Оскільки тепер, флюорографічні огляди не проводяться так, як це було раніше. Всі інші фактори безсумнівно мають свій вплив на захворюваність туберкульозом, що підтверджується даними медичних досліджень [135]. Але, що саме цікаве, серед усіх факторів, а їх було десятки, ЦД зайняв шосте місце. Це ще раз, вже математично, підтверджує правильність вибраної для аналізу коморбідності супутньої патології.

Важливими інструментами аналізу поширення туберкульозу, є аналіз чутливості та SHAP аналіз, які допомагають глибше зрозуміти механізми дії моделі та її реакцію на зміни у вхідних даних.

SHAP (Shapley Additive exPlanations) аналіз пропонує методологію для інтерпретації складних моделей машинного навчання. Він дозволяє ідентифікувати внесок кожного чинника у прогноз моделі, що є надзвичайно важливим для забезпечення прозорості та зрозумілості у прийнятті медичних та політичних рішень [146]. У контексті туберкульозу, SHAP аналіз допомагає визначити, які фактори найбільш значимі для захворюваності.

Аналіз чутливості використовується для оцінювання стабільності та надійності прогностичних моделей шляхом визначення їх реакції на зміни у вхідних параметрах [52]. У контексті даного дослідження, цей аналіз дозволяє перевірити, як невеликі зміни у факторах, таких як кількість медичних оглядів або демографічний склад, можуть вплинути на висновки моделі. Це критично важливо для забезпечення точності та відтворюваності результатів, особливо в умовах, коли моделі можуть використовуватися для підтримки рішень у сфері громадського здоров'я.



**Рисунок 4.4.3. Результати SHAP аналіз stacking моделі.**

На рисунку 4.4.3. представлено SHAP аналіз stacking моделі. Графік, показує найважливіші фактори моделі. Для кожної точки на графіку відповідає значення SHAP для кожного фактора. Значення SHAP є мірою того, наскільки кожний фактор впливає на результат моделі. Більше значення SHAP, більше відхилення від центру графіка означає, що значення фактору має більший вплив на прогноз для вибраного класу. Позитивні значення SHAP, точки праворуч від центру – це значення ознак, які впливають на прогноз. Значення SHAP показує, наскільки значення функції впливає на прогнозоване значення із середнього прогнозу. Кольори представляють значення кожного фактору. Червоний колір представляє вищу цінність фактора, а синій – нижчу. Діапазон кольорів визначається на основі всіх значень у наборі даних для об'єкта. Як видно з рисунку, результати SHAP аналізу повністю підтверджують важливість факторів Stacking моделі. Результати SHAP аналізу, який пропонує методологію для інтерпретації складних моделей машинного навчання показує найважливіші фактори, які впливають на захворюваність туберкульозом в Україні, серед яких окрім показника бактеріовиділення та флюорографічних оглядів населення, чітко простежується взаємозв'язок із захворюваністю на ТБ та показником поєднаної патології ТБ/ЦД.

Наступним етапом був аналіз ефективності вищезазначених моделей машинного навчання в контексті прогнозування захворюваності на туберкульоз, на основі використання методу 5-кратної перехресної перевірки. Основні оцінювані параметри включають середню квадратичну помилку (RMSE), середню абсолютну помилку (MAE), середню абсолютну відсоткову помилку (MAPE) та коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ). Результати дослідження проведені в таблиці 4.4.2.

Як продемонстровано в таблиці 4.4.2, лінійна регресія показала задовільну ефективність з коефіцієнтом детермінації  $R^2=0.71$ , що свідчить про помірну адекватність моделі для даного набору даних. Хоча RMSE та MSE відносно високі, це вказує на потенційні відхилення в прогнозах, особливо при розгляді масиву великих та складних даних. Нейронні мережі майже зрівнялися з лінійною регресією за  $R^2$ , але вимагають більш ретельного налаштування та ресурсів для

обчислень. Застосована нами модель може бути особливо чутливою до перенавчання через складність своєї модельної структури.

**Таблиці 4.4.2.**

**Результати тестування різних моделей машинного навчання.**

Модель	MSE	RMSE	MAE	MAPE	R <sup>2</sup>
Лінійна регресія	108,04	10,39	7,87	0,14	0,71
Нейронна мережа	111,52	10,56	7,54	0,14	0,70
kNN	265,11	16,28	11,93	0,26	0,29
Дерево рішень	191,64	13,84	9,42	0,18	0,49
Випадковий ліс	80,92	9,00	6,64	0,13	0,78
SVM	255,39	15,98	11,69	0,25	0,32
AdaBoost	72,49	8,51	6,22	0,12	0,81
Стохастичний градієнтний спуск	132,32	11,50	8,52	0,16	0,65
Стейкінг	62,99	7,94	5,78	0,11	0,83

Алгоритм К-найближчих сусідів, опорні векторні машини (SVM), стохастичний градієнтний спуск – показали середню та низьку ефективність.

AdaBoost показав найвищу ефективність ( $R^2=0.81$ ) серед усіх розглянутих моделей, з найнижчими показниками MSE і RMSE, що свідчить про високу точність і надійність. Ця модель добре адаптується до різних датасетів, підвищуючи точність за рахунок послідовного зменшення вагомості помилок у навчальних даних.

На основі проведеного аналізу результативності різних моделей машинного навчання, пропонується створити ансамбль моделей з використанням технології Stacking, який включатиме: лінійну регресію, нейронну мережу, AdaBoost та випадковий ліс. Ці моделі були вибрані через їхні високі показники ефективності та комплементарність у вирішенні задач прогнозування з великим масивом нелінійних даних.

Як видно з таблиці 4.4.2, модель Stacking показує кращі показники серед усіх розглянутих методів:

- $R^2$ : найвищий серед усіх моделей, 0.83, що вказує на те, що модель Stacking пояснює приблизно 83% варіативності відгуку в датасеті, перевершуючи найближчого конкурента AdaBoost на 0.02 пункти.
- MSE і RMSE: Stacking має найнижчі значення MSE (6299) та RMSE (794), що свідчить про менші загальні помилки прогнозування порівняно з іншими моделями.
- MAE і MAPE: також мінімальні серед усіх розглянутих моделей (MAE = 578 і MAPE = 0.011), що підкреслює високу точність прогнозів, створених Stacking моделлю.

Порівнюючи з індивідуальними моделями, такими як AdaBoost та Random Forest, які також показали високі показники точності, Stacking забезпечує додаткове поліпшення в точності і стабільності. Це демонструє силу комбінованого підходу, який враховує різні аспекти даних і вирішення задачі, зменшуючи при цьому імовірність переосмислення, що може виникати в індивідуальних моделях.

Stacking виявився найбільш ефективним методом серед проаналізованих, показуючи вищі показники за всіма критеріями оцінки. Це робить його ідеальним кандидатом для застосування в реальних умовах, де важлива висока точність та надійність прогнозів.

У таблиці 4.4.3. наведено ознаки важливості факторів щодо туберкульозу на основі Stacking моделі.

**Таблиця 4.4.3. Важливості факторів в Stacking моделі.**

<b>Ознака</b>	<b>Важливість</b>
Бактеріальне виділення	0,405
Флюорографічні обстеження населення (на 100 000)	0,059
Хірургічне лікування (кількість операцій на легенях)	0,026
Лікування МЛС-ТБ (невдале лікування)	0,020

Ознака	Важливість
Втрачені для спостереження	0,016
ТБ/ЦД (на 100 000)	0,015
Резистентний туберкульоз	0,015
Лікування МЛС-ТБ (втрачені для спостереження)	0,014
ВІЛ/ТБ (на 100 000)	0,011
Особи, які повернулися з місць позбавлення волі (% від загальної кількості)	0,009
Безробітні (% від загальної кількості)	0,008
Зловживання алкоголем (% від загальної кількості)	0,007
Пенсіонери (% від загальної кількості)	0,007
Лікування МЛС-ТБ (перерваний курс)	0,006
Невдале лікування	0,006
Вакцинація	0,006
Кількість лікарень	0,005
Лікування рецидивів (невдале лікування)	0,005
Безхатченки (% від загальної кількості)	0,005
Лікування рецидивів (вилікувані)	0,004
Хірургічне лікування (кількість операцій на легенях)	0,004
Студенти (% від загальної кількості)	0,004
Лікування рецидивів (втрачені для спостереження)	0,004
Лікування рецидивів (перерваний курс)	0,004
Працівники (% від загальної кількості)	0,004
Медичні працівники (% від загальної кількості)	0,003
Приватні підприємці (% від загальної кількості)	0,003

Ознака	Важливість
Перерваний курс лікування	0,003
Вживання наркотиків (% від загальної кількості)	0,003
Працівники (% від загальної кількості)	0,002
Учні (% від загальної кількості)	0,002

Як видно з наведених вище оціночних результатів, найважливішими факторами були: показник бактеріовиділення – 0,405; флюорографічні огляди – 0,059; невдача лікування МЛС-ТБ – 0,020 та поєднання ТБ та ЦД – 0,015.

Менш важливі, але все ще значущі змінні включають: ВІЛ/ТБ поєднання, повернення з місць позбавлення волі, зловживання алкоголем. Ці змінні вказують на складність зв'язків між соціальними умовами та захворюваністю, що вимагає комплексного підходу до здоров'я громади.

Отже, асоціація між цукровим діабетом та туберкульозом може стати наступною проблемою глобального контролю за туберкульозною інфекцією у всьому світі, а невчасно діагностована коморбідність може мати великий вплив на якість життя та економічну продуктивність. Поєднання МЛС-ТБ/ЦД значно погіршує перебіг і прогноз останнього, що і демонструють результати проведеного нами проспективного дослідження.

Таким чином, підводячи підсумки щодо особливостей епідеміології туберкульозу на тлі цукрового діабету в сучасних реаліях, проведеного з урахуванням гендерного-вікового аналізу та оцінкою клінічно-рентгенологічних проявів на підставі застосування факторного аналізу та машинного навчання на основі моделі штучного інтелекту можна зробити проміжні висновки:

1. За ретроспективним аналізом виявлено виразну тенденцію до зростання поєднаної патології – туберкульоз і цукровий діабет у структурі захворюваності на туберкульоз та тлі збільшення питомої ваги рецидивів туберкульозу особливо за наявності хіміорезистентності.

2. Туберкульоз легень достовірно частіше розвивався у хворих середнього віку ( $p < 0,05$ ), що мають цукровий діабет типу 2 середньо-важкої

тяжкості, субкомпенсований, з ускладненим перебігом. При коморбідності частіше реєстрували поширений туберкульозний процес в легенях (79,5 % пацієнтів) та у всіх 100 % пацієнтів з синтропією реєструється бактеріовиділення, достовірні прояви вираженого інтоксикаційного і бронхолегеневого синдромів.

3. Ретроспективна оцінка динаміки показника успішного лікування при туберкульозі на тлі цукрового діабету продемонструвала вірогідно нижчі значення по відношенню до контролю (41,6 % проти 75,4 %; ( $p < 0,05$ )). Достовірною є різниця за цим показником в групах вилікування та невдачі лікування ( $p < 0,05$ ). Показники перерваного лікування та летальності серед пацієнтів, незначно переважали в групах з поєднаною патологією.

4. Використання штучного інтелекту для аналізу соціально-економічних, медичних та демографічних даних дозволило виявити основні чинники, що сприяють зростанню захворюваності на туберкульоз в Україні: Найважливішими факторами впливу на рівень захворюваності за оціночними результатами аналізу штучним інтелектом (SHAP аналіз з методологією інтерпретації складних моделей машинного навчання) були: показник бактеріовиділення – 0,405; флюорографічні огляди – 0,059; невдача лікування МЛС-ТБ – 0,020; поєднання ТБ та ЦД – 0,015; кількість спеціалізованих лікарень, флюорографічних оглядів населення та частота виявлення бактеріовиділювачів.

5. На основі проведеного аналізу результативності різних моделей машинного навчання, пропонується створити ансамбль з використанням технології Stacking, який включатиме: лінійну регресію, нейронну мережу, AdaBoost та випадковий ліс. Ці моделі були вибрані через їхні високі показники ефективності та комплементарність у вирішенні задач прогнозування з великим масивом нелінійних даних. Модель Stacking показує кращі показники серед усіх розглянутих методів:

6. Розробка та валідація моделей машинного навчання, включаючи лінійну регресію, випадкові ліси та адаптивне посилення, дозволяє точно спрогнозувати захворюваність на туберкульоз в конкретних умовах.

Використання 5-кратної перехресної перевірки підвищило надійність прогнозів, забезпечивши стабільність і точність для різних демографічних груп.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

- [194] Osipov T, Malic A, Semianiv I, Todoriko L, Lesnic E. The predictors of long COVID-19 syndrome in patients managed in out-patient healthcare settings. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024.
- [219] Semianiv I. Adverse reactions to drugs in patients with resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітньому дню боротьби зі СНІДом Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДУ; 2022 Гру 01; Умань. Умань: Візаві; 2022, с. 272-5.
- [228] Semianiv IO. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:66-73. doi: [10.30978/TB2024-3-66](https://doi.org/10.30978/TB2024-3-66) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [230] Semianiv IO. The comorbidity prevalence of diabetes mellitus and tuberculosis. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.
- [245] Todoriko L, Crisan-Dabija R, Semianiv I, Shevchenko O, Ostrovskiy M, Yeremenchuk I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus as a problem of modern medicine. Pneumologia. 2021;70:26-33. doi: [10.2478/pneum-2022-0006](https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0006) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [364] Сухолитський ЮР, Сем'янів ІО. Туберкульоз та цукровий діабет, поєднання двох патологій. Матеріали Буковинського міжнародного медико-

фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 04-07; ВІМСО Journal. 2021;2021:206.

- [367] Тодоріко Л, Маргіняну Й, Сем'янів І, Гафар Ф, Бутнару Т, Байчану Д, та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:13-21. doi: [10.30978/ТВ-2022-4-13](https://doi.org/10.30978/ТВ-2022-4-13) [фахове видання України, категорія Б].
- [227] Semianiv IO, Sukholytkyi YuR. Analysis of deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system genes in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12[7]:24-9. doi: [10.12775/JEHS.2022.12.07.003](https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.003) [іноземне видання].
- [217] Semianiv I, Todoriko L, Pidverbetska O, Yeremenchuk I, Toderika Y, Todoriko L, et al. The war in Ukraine and the spread of tuberculosis in Europe. European Respiratory Journal 2023;62[Suppl 67]:PA1963. doi: [10.1183/13993003.congress-2023.PA1963](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1963) [Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1].

## **РОЗДІЛ 5. СТАН ОКРЕМИХ ЛАНОК МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЙОГО РОЛЬ У ФОРМУВАННІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

Цукровий діабет 2 типу, як системне метаболічне захворювання, призводить до значних порушень білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, що супроводжується хронічною гіперглікемією, інсулінорезистентністю та розвитком мікро- та макроангіопатій [3, 78]. У свою чергу, ці зміни створюють сприятливе середовище для активації латентної туберкульозної інфекції та можуть ускладнювати перебіг активного туберкульозу [25 131].

Порушення метаболічного гомеостазу у пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ та ЦД 2 типу, можуть мати потенційний вплив на характер і динаміку специфічного туберкульозного запалення [88].

Оцінюючи дані, щодо поширеності поєднаної патології, нами визначено необхідність вивчення окремих ланок метаболічного гомеостазу при туберкульозі на тлі цукрового діабету та його роль у формуванні специфічного туберкульозного запалення і системної запальної відповіді.

Вивчення окремих компонентів метаболічного гомеостазу дозволяє глибше зрозуміти патогенетичні механізми формування специфічного запалення в легенях, що виникає в умовах синтропії ТБ та ЦД 2 типу. Оцінка рівнів білкового обміну, показників коагуляції, цукрового профілю, маркерів запалення може мати значення не тільки для діагностики й прогнозу, але й для розробки персоналізованих підходів до лікування цієї складної поєднаної патології.

Для досягнення поставленої мети нами було сформовано 4 групи дослідження:

1 група (гр.1, n=30) – до цієї групи увійшло 30 пацієнтів з поєднанням активного запального процесу туберкульозної етіології та хронічної метаболічної патології ЦД 2 типу.

2 група (гр.2, n=30) – пацієнти з діагнозом легеневого туберкульозу без супутнього ЦД та інших тяжких соматичних патологій. В даному фрагменті

дослідження ця група слугувала індикатором для аналізу та порівняння особливостей перебігу ТБ без впливу метаболічних порушень, характерних для ЦД.

3 група (гр.3, n=30) – пацієнти з цукровим діабетом 2 типу без клінічних, рентгенологічних чи лабораторних ознак туберкульозної інфекції. Дана група дозволяє оцінити зміни гомеостазу, зумовлені виключно метаболічним дисбалансом, притаманним для ЦД.

4 група (гр.4, n=10) – включала практично здорових осіб без ознак туберкульозної інфекції чи цукрового діабету, які не мали в анамнезі тяжких хронічних захворювань. Ця група виконувала роль контрольної, що дало змогу визначити референтні показники досліджуваних параметрів в рандомізованих групах.

Рандомізований розподіл пацієнтів, що були відібрані для дослідження, забезпечував можливість проведення об'єктивного порівняльного аналізу та виявлення специфічних особливостей перебігу патології залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету.

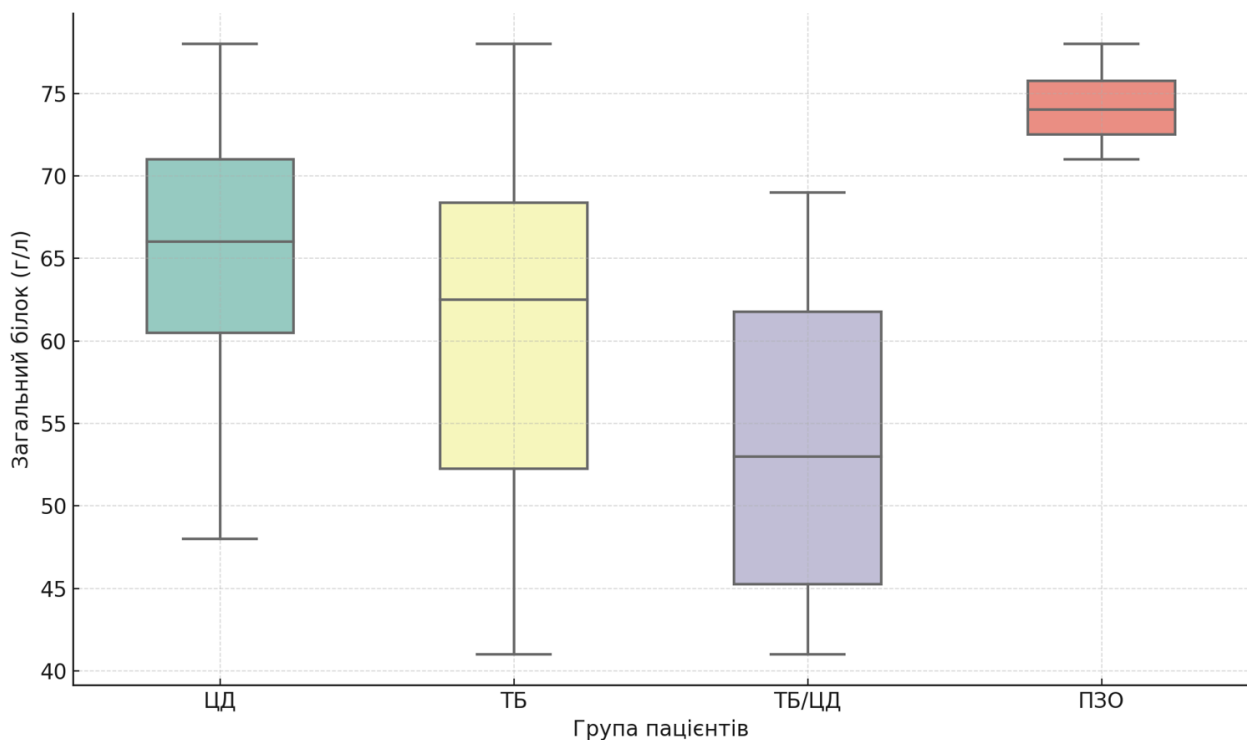
### **5.1. Особливості білкового балансу та коагуляційно-фібринолітичної активності при синтропії туберкульозу та цукрового діабету**

Одним із центральних компонентів патологічного процесу при синтропії туберкульозу та цукрового діабету є порушення білкового обміну, що має системний характер і може відображати як тяжкість перебігу захворювання, так і адаптаційні можливості організму. Як стверджують дослідження з цього питання, хронічний запальний процес при туберкульозі, а також метаболічна дисфункція при ЦД2 спричиняють активацію катаболізму, гіпоальбумінемію, диспротеїнемію та розвиток нутритивної недостатності [24].

За результатами окремих досліджень, показано, що при коморбідності ТБ та ЦД 2 типу метаболічні та імунні порушення мають потенційно синергічний ефект, що може посилювати ступінь системної дизадаптації. Незважаючи на те, що в літературі є поодинокі праці, які присвячені порушенням білкового обміну при

обраній синтропії, комплексний аналіз вивчення білкового балансу досі залишається недостатньо вивченим.

Першим показником, з якого ми розпочали вивчення білкового обміну був рівень загального білку в сироватці крові (рис. 5.1.1), який є важливою складовою оцінки метаболічного гомеостазу, оскільки дозволяє оцінити не тільки ступінь білкової недостатності, але й вплив хронічного запалення, інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії на білковий обмін, сформуванати прогноз для визначення тяжкості перебігу захворювання, ризику формування ускладнень і оцінки ефективності лікування.



**Рисунок 5.1.1.** Діаграма розмаху рівня загального білка у досліджуваних групах

Коробкова діаграма (Boxplot) відображає медіани, міжквартильні діапазони та крайній рівень значення аналізованого показника у чотирьох групах дослідження.

Було встановлено зниження рівня загального білка від четвертої до першої групи дослідження. У ПЗО середній рівень білку становив 74,3 г/л, що відповідає фізіологічній нормі. У пацієнтів із ЦД 2 типу показник знижувався до 65,3 г/л при помірному розсіюванні значень (стандартне відхилення 7,68), що може свідчити

про початкові порушення білкового обміну. Достовірна гіпопротеїнемія виявлена у пацієнтів з туберкульозом –  $60,3 \pm 2,11$  г/л,  $p < 0,05$ ) а при поєднаному перебігу цей показник був ще нижчим і знижувався до ( $53,6 \pm 1,23$  г/л;  $p < 0,05$ ).

Отже, у гр.1 реєструвалося найнижче значення рівня загального білку серед усіх обстежених, що вказує на гіперкатаболічне спрямування білкового обміну, що призводить до глибоке протеїнового виснаження яке, на нашу думку, зумовлено взаємним обтяженням інфекційного та метаболічного процесів.

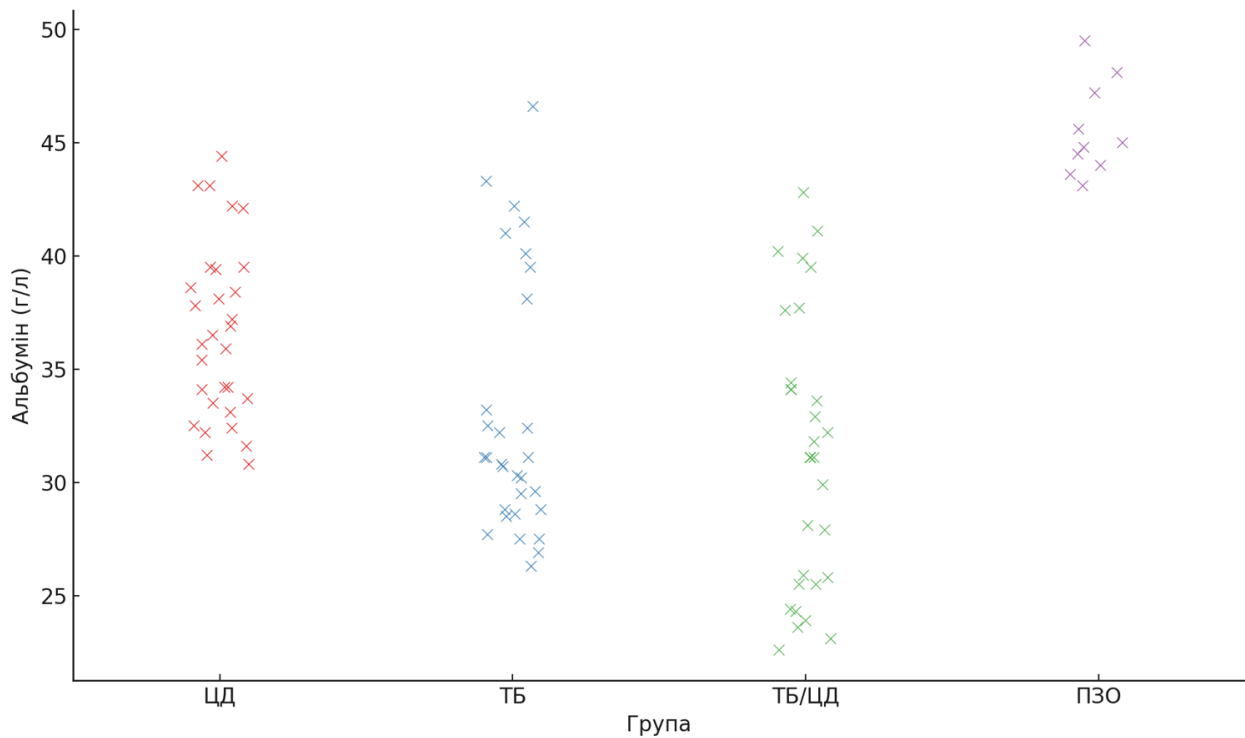
Проведений аналіз рівня загального білку за t-тестами для незалежних вибірок показав наявність статистично значущих відмінностей між усіма парами досліджуваних груп ( $p < 0,05$ ). Високу статистичну значущість продемонструвало порівняння груп ТБ/ЦД та ЦД ( $t = -5,42$ ;  $p < 0,0001$ ), що підтверджує провідну роль туберкульозної інфекції у формуванні вираженої гіпопротеїнемії на тлі вже існуючих метаболічних порушень. Менш виражені, але достовірні різниці були зафіксовані в інших групах порівняння (табл. 5.1.1)

**Таблиця 5.1.1.**

**Результати міжгрупового аналізу за t-тестами рівня загального білку**

№	Порівняння	t-статистика	p-значення	Різниця значущості ( $p < 0,05$ )
1.	ЦД vs ПЗО	-3,61	0,0009	True
2.	ТБ vs ПЗО	-4,17	0,0002	True
3.	ТБ/ЦД vs ПЗО	-7,12	0,0	True
4.	ТБ vs ЦД	-2,13	0,0375	True
5.	ТБ/ЦД vs ЦД	-5,42	0,0	True
6.	ТБ/ЦД vs ТБ	-2,65	0,0103	True

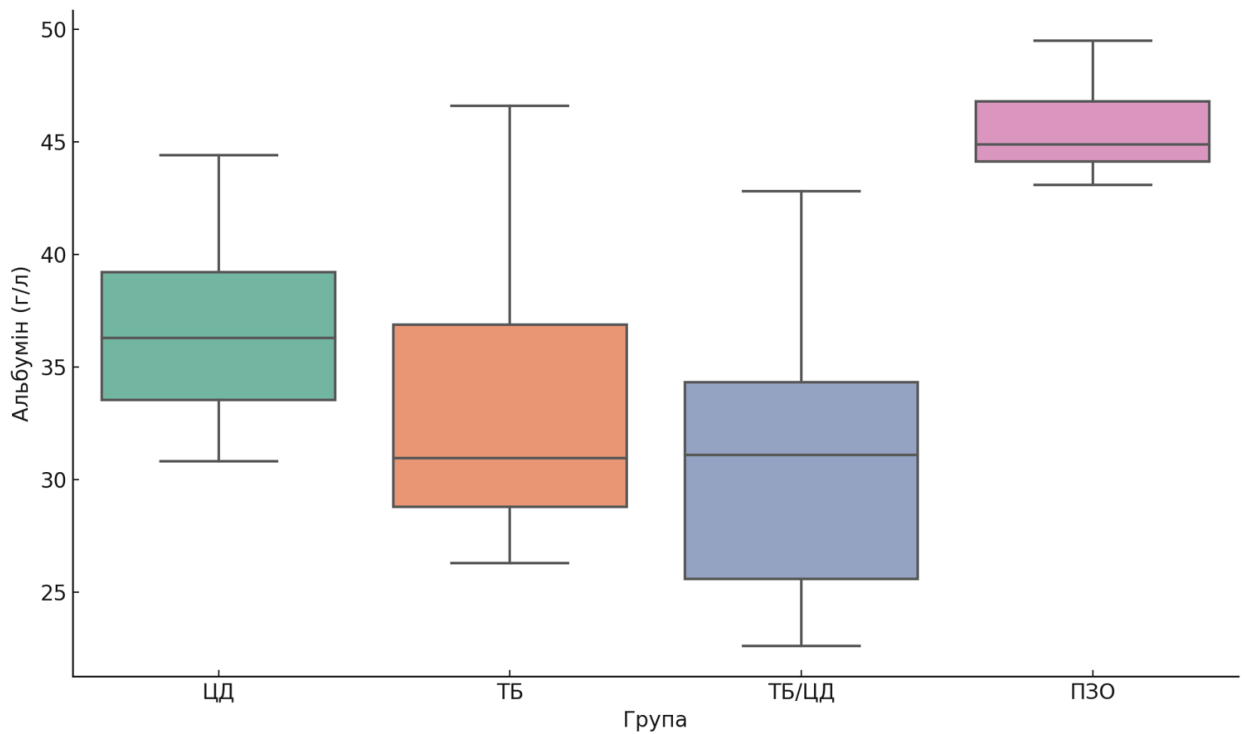
Наступним важливим для нас показником, було вивчення рівня альбуміну (рис. 5.1.2), оскільки це основна білкова фракція крові, що виконує низку критично важливих функцій в організмі.



**Рисунок 5.1.2. Точкова діаграма розподілу індивідуальних значень альбуміну в клінічних групах**

На рисунку 5.1.2 представлено точкову діаграму, що відображає розподіл індивідуальних значень рівня альбуміну у кожній досліджуваній групі. Даний формат візуалізації надає можливість оцінки загального характеру розподілу, індивідуальні відхилення та потенційні аномальні значення.

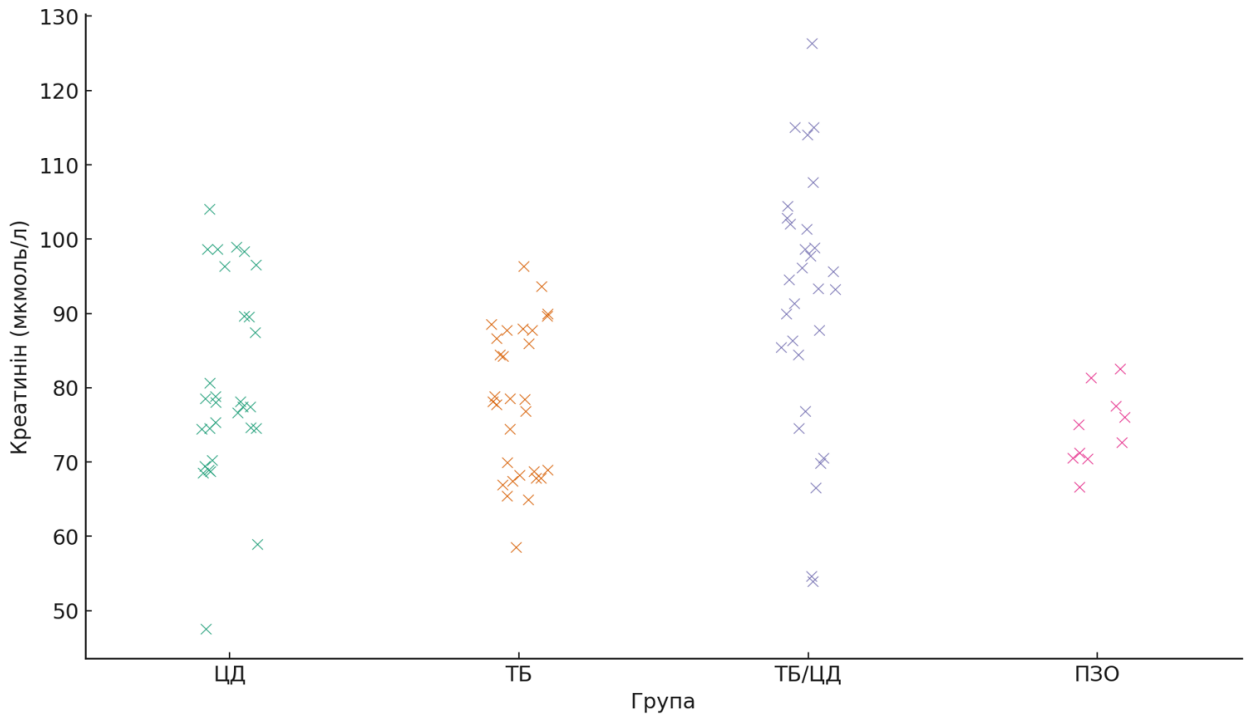
Аналізуючи отримані дані, ми бачимо високу щільність значень альбуміну в межах кожної групи. У групах 1 та 2 встановлено значну варіативність рівнів альбуміну, що відображає широкий спектр порушень білкового обміну на фоні окремого інфекційного процесу та коморбідного навантаження.



**Рисунок 5.1.3. Діаграма розмаху рівнів альбуміну (г/л) у чотирьох клінічних групах дослідження**

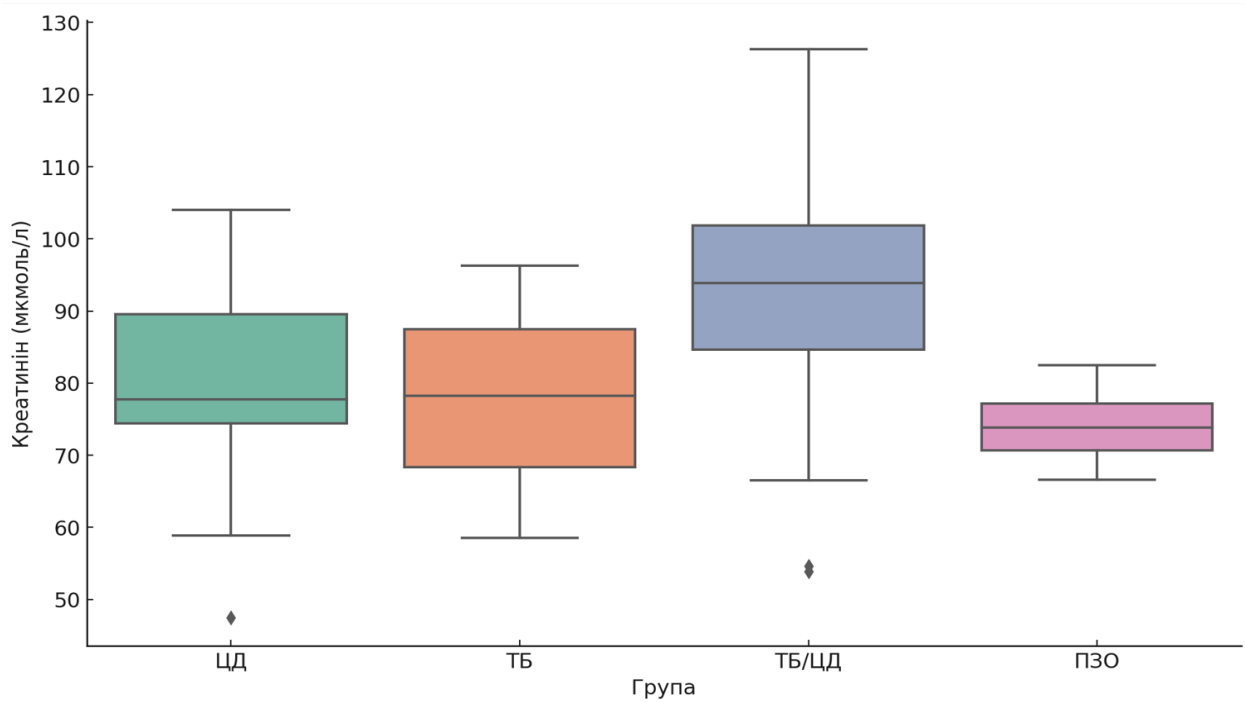
З метою статистичного порівняння між групами було проведено t-тести для незалежних вибірок. Установлено достовірні відмінності між пацієнтами з ЦД та ТБ ( $t = 2,92$ ;  $p=0,0052$ ), а також між групами ЦД і ТБ/ЦД ( $t = 4,11$ ;  $p=0,0001$ ), що вказує на поглиблення гіпоальбумінемії у разі приєднання туберкульозу до цукрового діабету. Натомість групи ТБ та ТБ/ЦД не відрізнялись між собою статистично ( $t = 1,14$ ;  $p=0,2591$ ), що може вказувати на однаковий рівень виснаженості білкового обміну в обох патологічних станах. У той самий час, всі три групи продемонстрували вірогідні відмінності від ПЗО.

Для оцінки ступеня системного метаболічного навантаження в досліджуваних пацієнтів, нами було визначено рівень креатиніну в сироватці крові (рис. 5.1.4).



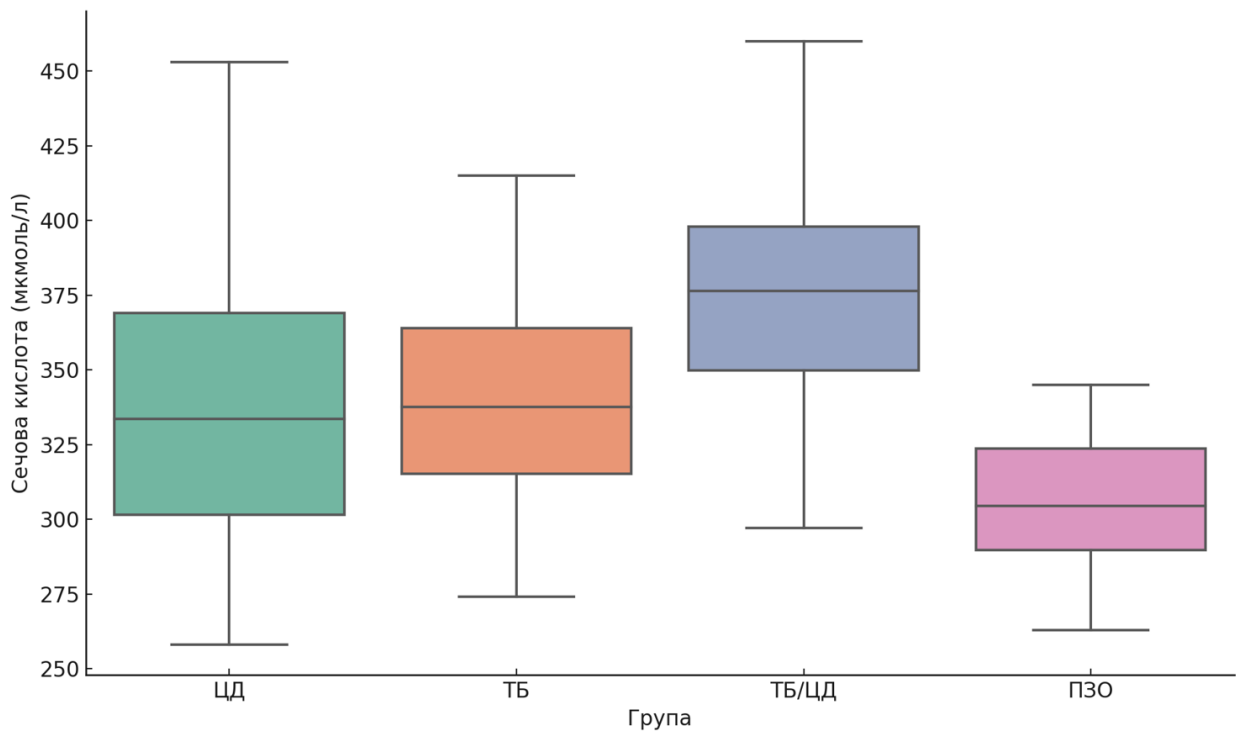
**Рисунок 5.1.4. Діаграма розподілу індивідуальних значень креатиніну в клінічних групах**

Значна гетерогенність результатів спостерігається тільки у пацієнтів з поєднаною патологією, що свідчить про виражені коливання функціонального стану нирок.



**Рисунок 5.1.5. Діаграма рівнів креатиніну (мкмоль/л) у клінічних групах дослідження (boxplot)**

Порівнюючи середні значення рівня креатиніну в досліджуваних групах нами встановлено найвищий показник у групі поєднаної патології –  $91,6 \pm 17,3$  мкмоль/л, що свідчить про клінічно значущу нефропатію на тлі подвійного впливу захворювань. У пацієнтів із ізольованим ЦД 2 типу показник склав –  $80,3 \pm 13,1$  мкмоль/л, що вказує на початкові функціональні зміни на тлі тривалого метаболічного навантаження. Пацієнти гр.2 мали незначно вищі показники, порівняно з ПЗО ( $78,0 \pm 10,1$  мкмоль/л проти  $74,4 \pm 5,1$  мкмоль/л).



**Рисунок 5.1.6. Діаграма рівнів сечової кислоти (мкмоль/л) у клінічних групах дослідження**

Особливу увагу в контексті досліджень показників метаболічного гомеостазу посідає рівень сечової кислоти, яка може виконувати роль мультифакторного індикатора метаболічної нестабільності, зниження функції нирок та активації оксидативного стресу у досліджуваних пацієнтів (рис. 5.1.6). Найвищі рівні сечової кислоти спостерігаються у пацієнтів з поєднаною патологією, де значення досягали  $460 \pm 21,13$  мкмоль/л. У даної групи обстежуваних пацієнтів установлений найширший діапазон показників та численні випадки перевищення значення показника вище  $400 \pm 18,01$  мкмоль/л,

що демонструє значне метаболічне перенавантаження, яке є характерним для поєданого перебігу інфекційного запалення на тлі вуглеводного дисбалансу.

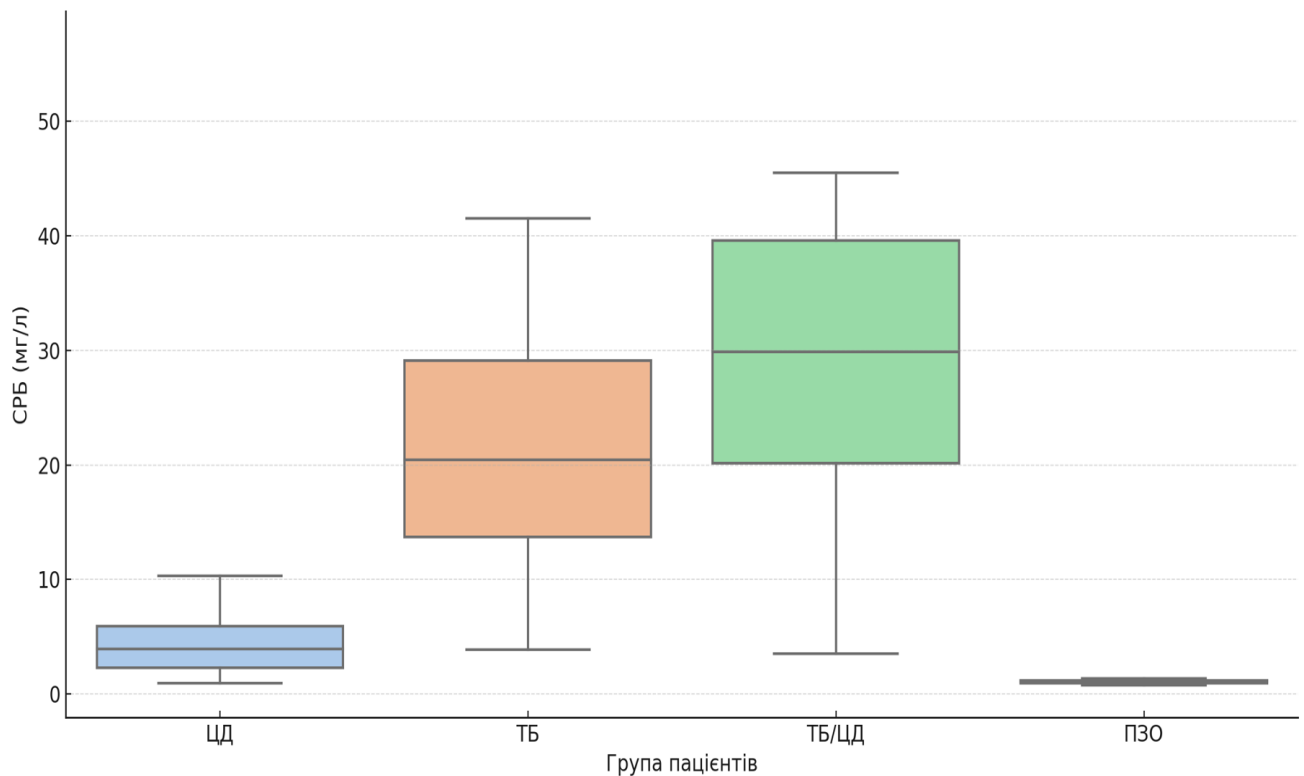
**Таблиця 5.1.2.**

**Оцінка вірогідності дослідження за рівнем сечової кислоти при попарному міжгруповому порівнянні за тестом Манна-Уїтні**

№	Порівняння	U-статистика	p-значення
1.	ПЗО vs ТБ	72.5	0.01608
2.	ПЗО vs ТБ/ЦД	18.5	0.00004
3.	ПЗО vs ЦД	85.5	0.045
4.	ТБ vs ТБ/ЦД	227.0	0.001
5.	ТБ vs ЦД	448.5	0.9882
6.	ТБ/ЦД vs ЦД	464.0	0.0038

Якщо не брати до уваги достовірні різниці між групою ПЗО та групами обстеження, особливу увагу привертає достовірна різниця між групами ТБ та ТБ/ЦД ( $p=0,001$ ), що підтверджує додатковий вплив ЦД на гіперурикемію в умовах інфекційного процесу. Водночас, між групами ТБ та ЦД не виявлено статистичної відмінності ( $p=0,988$ ). Таким чином, найбільш виражені порушення, які виявлені в групі пацієнтів з поєднаною патологією, відображають метаболічне навантаження яке є наслідком поєднання інфекційного та ендокринного компонентів.

Одним з важливих неспецифічних біомаркерів запалення є С-реактивний білок, який широко використовується не тільки в наукових дослідженнях, але й рутинній клінічній практиці (рис. 5.1.7).



**Рисунок 5.1.7. Коробкова діаграма рівнів С-реактивного білку (мг/л) у клінічних групах дослідження**

На діаграмі представлено порівняльну характеристику СРБ у пацієнтів досліджуваних груп. У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається незначне підвищення СРБ (у межах 3-6 мг/л), що цілком відповідає хронічному субклінічному запаленню, яке є характерним для метаболічного синдрому. Значно вищі рівні зафіксовані у пацієнтів з туберкульозом, а найвищі – при коморбідності ТБ/ЦД.

Рівень С-реактивного білку у пацієнтів з коморбідністю достовірно вищий у порівнянні з усіма іншими групами дослідження. Отже, СРБ є ефективним запальним маркером, що дозволяє диференціювати не лише наявність патологічного процесу, а також оцінити його тяжкість у випадку патофізіологічного поєднання, як у випадку синтропії ТБ/ЦД.

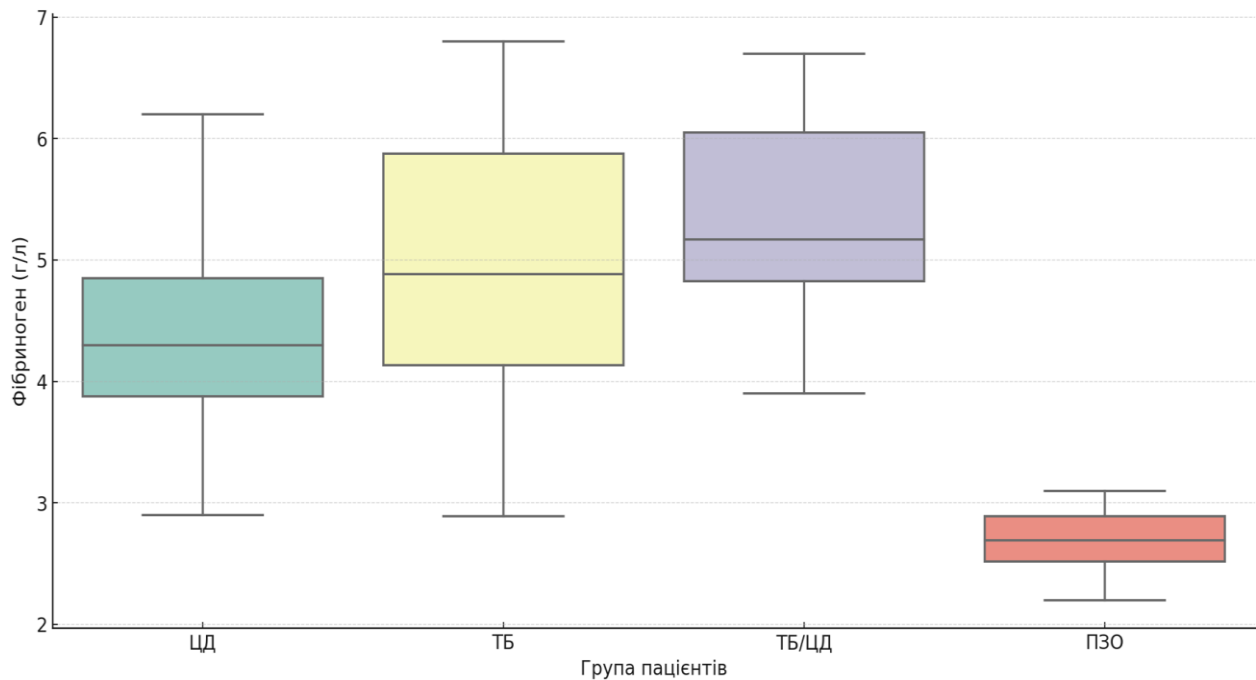
Таблиця 5.1.3.

**Оцінка значущості дослідження за рівнем С-реактивного білку при попарному міжгруповому порівнянні**

<b>Групи порівняння</b>	<b>p-value</b>	<b>Інтерпретація</b>
ПЗО vs ЦД	$9,2 \times 10^{-7}$	Статистично значуще підвищення СРБ у групі ЦД, що свідчить про системне низькорівневе запалення при ЦД2
ПЗО vs ТБ	$3,4 \times 10^{-10}$	Вірогідне підвищення СРБ у пацієнтів з ТБ – характерна гострофазова відповідь
ПЗО vs ТБ/ЦД	$2,4 \times 10^{-13}$	Найвищий рівень СРБ при коморбідності – відображає синергію запальних механізмів
ЦД vs ТБ	$1,05 \times 10^{-8}$	Підвищення СРБ при ТБ у порівнянні з ЦД достовірне – типовий прояв інфекційного запалення
ЦД vs ТБ/ЦД	$<0,00001$	Коморбідність посилює запальну відповідь відносно ізольованого ЦД
ТБ vs ТБ/ЦД	$2,97 \times 10^{-2}$	Незважаючи на однакову інфекційну складову, рівень СРБ значуще вищий при наявності супутнього ЦД2

Наступним досліджуваним нами показником був фібриноген, який є ключовим компонентом системи згортання крові. Визначали за методом Клауса, який широко використовується в клінічній практиці для оцінки тяжкості патологічного процесу та прогнозування ризику формування тромботичних ускладнень.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД) відзначено помірне підвищення рівня фібриногену (3,1-6,2 г/л), що відповідає стану хронічного субклінічного запалення. При цьому виявлена статистично значуща різниця між групами ЦД і ПЗО ( $p=1,95 \times 10^{-11}$ ).



**Рисунок 5.1.8. Діаграма розмаху рівнів фібриногену (г/л) у клінічних групах дослідження (boxplot).**

У групі хворих на туберкульоз спостерігався ще вищий рівень фібриногену – до 6,8 г/л, що зумовлено гострофазовою реакцією на інфекційний процес. Широкий ступінь дисперсії (розкидування) значень додатково відображає варіабельність імунозапальної відповіді при активному туберкульозі. Різниця між ТБ і ПЗО є статистично достовірною ( $p < 0,001$ ).

Найвищі показники рівня фібриногену виявлено у пацієнтів із поєднанням туберкульозу та цукрового діабету (ТБ/ЦД). У частини обстежуваних середні значення перевищували 6 г/л. Статистичний аналіз підтвердив високу значущість різниці між групами ТБ/ЦД та ПЗО ( $p < 0,001$ ), а також між ТБ/ЦД і ЦД, що свідчить про синергічну дію інфекційного та метаболічного компонентів у формуванні надмірної прозапальної відповіді (таблиця 5.1.4).

Порівняння показників рівня фібриногену між ТБ та ТБ/ЦД не продемонструвало статистично значущої різниці ( $p = 0,11$ ), хоча середні значення в гр.4 були вищими. Це може свідчити про схожі механізми інтенсивної запальної відповіді в обох групах, з потенційно більш вираженою системною активацією при коморбідності.

Таблиця 5.1.4.

**Результати попарного аналізу рівня фібриногену у досліджуваних групах за t-тестами**

Група 1	Група 2	Ступінь достовірності міжгрупової різниці (p-value)
ПЗО	ТБ	$4.89 \times 10^{-13}$
ПЗО	ТБ/ЦД	$2.05 \times 10^{-18}$
ПЗО	ЦД	$1.95 \times 10^{-11}$
ТБ	ТБ/ЦД	0.11
ТБ	ЦД	0.036
ТБ/ЦД	ЦД	$6.85 \times 10^{-5}$

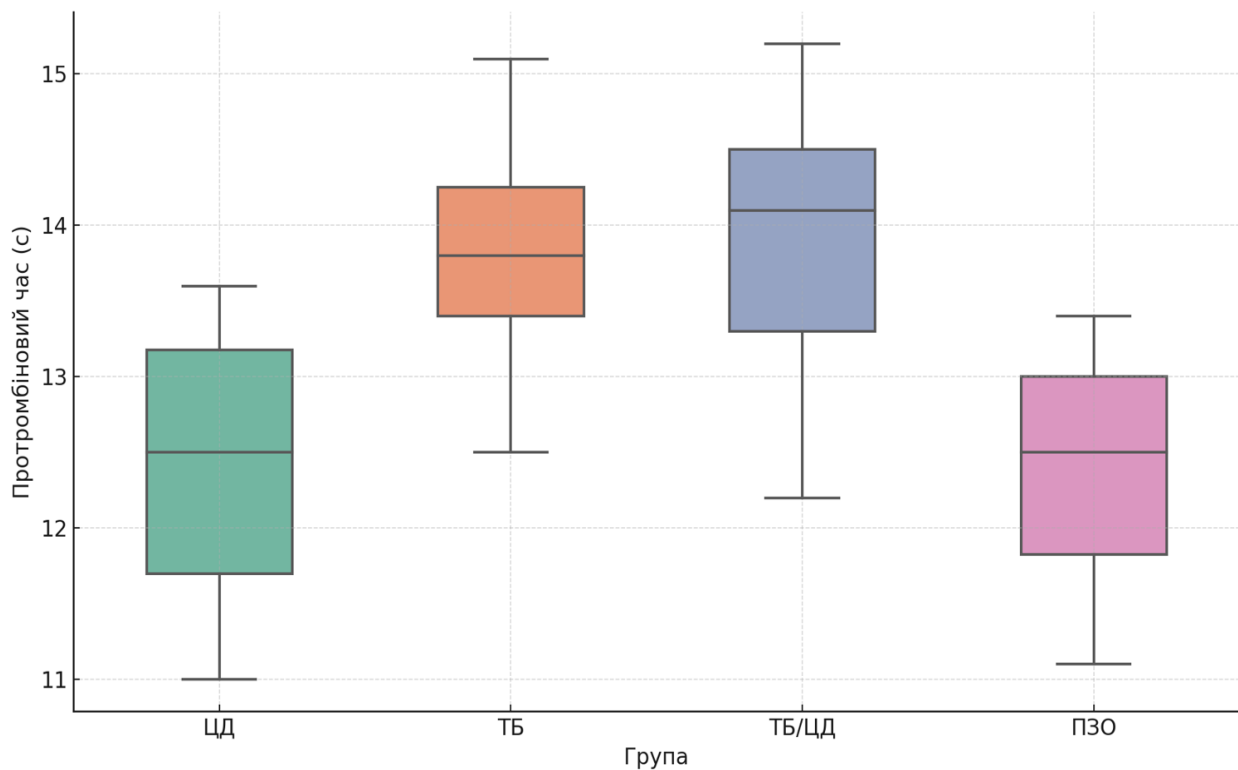
Водночас, статистично достовірна різниця між групами ЦД та ТБ ( $p=0,036$ ) вказує на вищий рівень фібриногену при інфекційно-запальному процесі у порівнянні з метаболічним запаленням, що має діагностичне і прогностичне значення.

Таким чином, фібриноген може розглядатися як інформативний біомаркер як для оцінки активності запалення, так і для стратифікації ризику тромботичних ускладнень, зокрема в коморбідній групі ТБ/ЦД.

Ще одним важливим для нас показником є протромбіновий час (ПЧ), який дозволяє оцінити стан коагуляційного потенціалу системи гемостазу при різних патологічних станах (рис. 5.1.9).

У групі ПЗО рівень ПЧ перебував у межах фізіологічної норми (11-13,5 с), що слугувало базою для порівняння. У пацієнтів із ЦД2 спостерігалися найнижчі значення ПЧ серед усіх груп, що узгоджується з наявністю гіперкоагуляційного стану на фоні хронічної ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності та зростання рівня глікозильованих факторів згортання. У групі ТБ зафіксовано достовірне подовження ПЧ, зумовлене на нашу думку, що підтверджується результати інших досліджень [44] впливом прозапальних цитокінів на синтез

коагуляційних білків, а також можливими коагулопатіями у тяжких випадках захворювання.



**Рисунок 5.1.9.** Діаграма розмаху рівнів протромбінового часу (ПЧ; с), у клінічних групах дослідження

Найвищі середні значення ПЧ спостерігались у гр.4, що, ймовірно, відображає взаємопосилувальну дію запального та метаболічного компонентів. Для цієї групи також характерна найбільша варіабельність показника, що свідчить про неоднорідність змін у системі гемостазу серед хворих із поєднаним перебігом двох захворювань.

Представлено результати парних порівнянь протромбінового часу між досліджуваними групами. Статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) виявлено при порівнянні груп ПЗО vs ТБ (різниця 1,42 с), ПЗО vs ТБ/ЦД (1,51 с) та ЦД vs ТБ (1,39 с), що свідчить про вплив туберкульозного процесу на подовження ПЧ. Водночас, різниця між ПЗО та ЦД (0,03 с) і між ТБ та ТБ/ЦД (0,10 с) виявилася статистично незначущою ( $p > 0,05$ ), що вказує на подібний рівень ПЧ у цих групах (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5.

**Результати міжгрупового аналізу та статистичної значущості протромбінового часу за пост-хок аналізу Tukey HSD**

Група 1	Група 1	Середня різниця	Скориговане р-значення	Нижня межа (довірчого інтервалу)	Верхня межа (довірчого інтервалу)	Відхилити (нульову гіпотезу)
ПЗО	ТБ	1,416	0,0	0,6825	2,1495	True
ПЗО	ТБ/ЦД	1,5133	0,0	0,7798	2,2468	True
ПЗО	ЦД	0,9997	0,9997	-0,7068	0,7602	False
ТБ	ТБ/ЦД	0,961	0,961	-0,4213	0,616	False
ТБ	ЦД	0,0	0,0	-1,908	-0,8707	True
ТБ/ЦД	ЦД	0,0	0,0	-2,0053	-0,968	True

Отже, підсумовуючи отриману інформацію, поєднання туберкульозу та цукрового діабету супроводжується глибокими порушеннями білкового балансу, що обумовлені як системним запаленням, так і метаболічною декомпенсацією. Ці зміни не лише погіршують загальний стан пацієнтів, але й значно знижують ефективність терапії, вимагаючи індивідуалізованого підходу до корекції білкового дефіциту.

## **5.2. Особливості вуглеводного обміну при синтропії туберкульозу та цукрового діабету**

Метаболічні порушення, зокрема розлади вуглеводного обміну, відіграють ключову роль у розвитку та перебігу багатьох хронічних захворювань [26, 303]. Одним із найважливіших прикладів таких порушень є цукровий діабет 2 типу (ЦД2), який характеризується інсулінорезистентністю, відносним дефіцитом інсуліну та стійкою гіперглікемією. На тлі ЦД2 зростає ризик розвитку інфекційних ускладнень, зокрема туберкульозу (ТБ), що обумовлено як порушенням клітинного імунітету, так і метаболічною декомпенсацією [61]. Водночас, туберкульоз, будучи хронічним запальним захворюванням, може

самостійно впливати на метаболічний гомеостаз, спричинюючи транзиторну гіперглікемію або маніфестацію діабету у схильних осіб [117].

У пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ і ЦД2 виникає складна взаємодія між інфекційно-запальним процесом і метаболічною регуляцією, що може проявлятися поглибленням порушень вуглеводного обміну, зростанням інсулінорезистентності, гіперглікемією, а також зниженням ефективності стандартної протитуберкульозної терапії [58]. Вивчення особливостей вуглеводного обміну в умовах коморбідного фону є актуальним для розуміння патогенетичних механізмів, прогнозування перебігу захворювання та оптимізації терапевтичної тактики у таких пацієнтів [35].

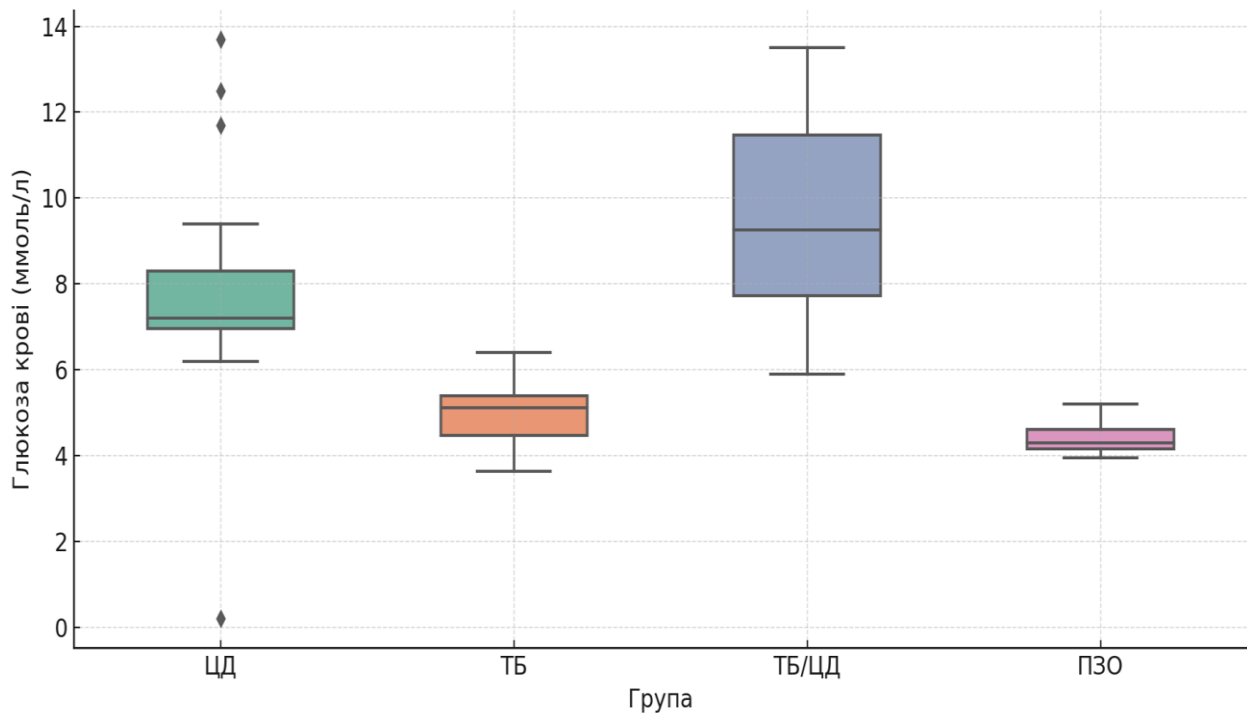
Незважаючи на наявність окремих досліджень, присвячених вуглеводному обміну при ЦД2 чи ТБ, їх системний аналіз при поєднаному перебігу залишається обмеженим.

У цьому підрозділі представлено результати дослідження змін показників вуглеводного обміну, їх взаємозв'язку, а також порівняльний аналіз між досліджуваними групами.

Хворі з коморбідною патологією становлять особливо складну категорію пацієнтів. Ця група характеризується взаємним обтяженням захворювань, де туберкульоз активує хронічне системне запалення, порушує нейроендокринну регуляцію, підвищує резистентність до інсуліну, тоді як діабет сприяє зниженню фагоцитарної активності, порушує антигенну презентацію та зменшує ефективність клітинного імунітету, необхідного для контролю мікобактеріальної інфекції [33]. Це призводить до затримки бактеріовиділення, підвищення частоти рецидивів і ускладнень, а також формування стійких форм туберкульозу. Особливої уваги в цьому контексті набуває саме вивчення порушень вуглеводного обміну.

З метою виявлення особливостей вуглеводного обміну в різних клінічних групах, нами було проведено визначення рівня глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на туберкульоз, цукровий діабет 2 типу, при їх поєднанні, а також у практично здорових осіб, як контрольної

групи. Рівень глюкози відображає поточний стан глікемічного контролю, тоді як HbA1c дає змогу оцінити середній рівень глюкози за останні 2-3 місяці, що особливо важливо при хронічних і затяжних формах перебігу захворювань.



**Рисунок 5.2.1. Діаграма рівнів глюкози крові (ммоль/л) у клінічних групах дослідження**

На діаграмі відображено порівняльну характеристику рівня глюкози у чотирьох клінічних групах. Спостерігається різний ступінь розкиду значень у групах: найвищий – у пацієнтів із ТБ/ЦД, що свідчить про нестабільний контроль глікемії; помірний – у групі ТБ; більш однорідні показники – у ПЗО. Виявлено наявність аутлаєрів: зокрема, у групі ЦД зафіксовано надвисокі значення (до 13,7 ммоль/л), тоді як один аномально низький показник (2 ммоль/л) викликає сумніви щодо достовірності вимірювання.

У групі практично здорових осіб (ПЗО) середній рівень глюкози становить 4,43 ммоль/л, що повністю відповідає фізіологічній нормі. У пацієнтів із туберкульозом (ТБ) цей показник вищий – 5,02 ммоль/л, однак здебільшого залишається в межах референтного діапазону.

Таблиця 5.2.1.

Порівняльна таблиця середніх значень глюкози в різних групах із розрахунком стандартного відхилення та 95 % (ДІ)

Група	Середній рівень глюкози (ммоль/л)	Стандартне відхилення	Кількість спостережень	95% ДІ (нижня межа)	95% ДІ (верхня межа)
ПЗО	4.427	0.436	10	4.157	4.697
ТБ	5.021	0.701	30	4.770	5.272
ТБ/ЦД	9.440	2.233	30	8.641	10.239
ЦД	7.692	2.262	30	6.883	8.502

У групі хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД) відзначено статистично значуще підвищення рівня глюкози до 7,69 ммоль/л, що підтверджує наявність гіперглікемії. Найвищі показники виявлено у пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету (ТБ/ЦД), де середній рівень глюкози досягає 9,44 ммоль/л, а 95% довірчий інтервал коливається в межах 8,64 – 10,24 ммоль/л. Це свідчить про вірогідно більш виражене порушення вуглеводного обміну в цій когорті хворих, що потребує посиленого контролю за глікемічним профілем.

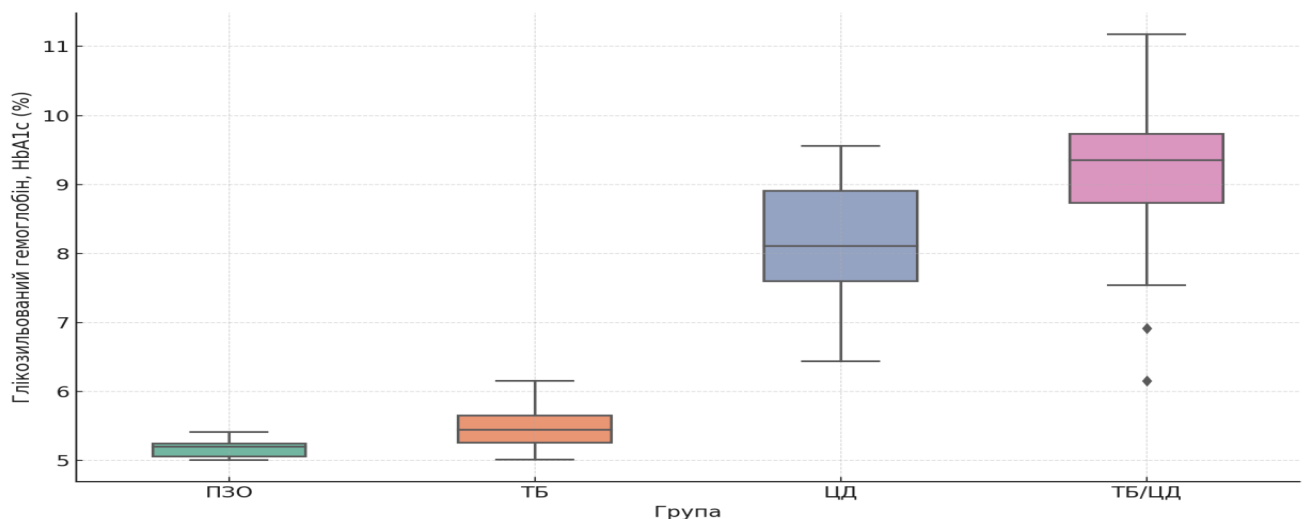


Рисунок 5.2.2. Діаграма рівнів глікозильованого гемоглобіну (%) у клінічних групах дослідження

У пацієнтів із туберкульозом (ТБ) медіана цього показника дещо вища, аніж в ПЗО, проте середні значення переважно залишаються в межах фізіологічної норми (5,0-6,0 %), що може відображати системну реакцію на інфекційний процес, без явних ознак хронічної гіперглікемії.

Натомість у хворих на цукровий діабет 2 типу рівень HbA1c суттєво підвищений, з медіаною близько 7,8 %, що перевищує діагностичний поріг діабету (>6,5 %). Діапазон значень досить широкий, від 6 % до майже 9,5 %, що свідчить про різний ступінь декомпенсації захворювання.

Найвищі показники глікозильованого гемоглобіну зафіксовано у групі пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та діабету (ТБ/ЦД), де медіанне значення перевищує 9%, а верхній кuartиль сягає понад 11 %. Це вказує на тяжке порушення вуглеводного обміну і відсутність належного глікемічного контролю в умовах коморбідної патології. Крім того, у гр.4 реєструються окремі аутлаери з нижчими значеннями, що може бути наслідком терапевтичного втручання або індивідуальних метаболічних особливостей.

#### Таблиця 5.2.2.

#### Пост-хок аналіз відмінностей за рівнем глікозильованого гемоглобіну між досліджуваними групами за критерієм Tukey HSD

group1	group2	meandiff	p-adj	Lower	upper	reject
ПЗО	ТБ	0.2781	0.7661	-0.4706	1.0269	False
ПЗО	ТБ/ЦД	4.0722	0.0	3.3235	4.8209	True
ПЗО	ЦД	2.9876	0.0	2.2388	3.7363	True
ТБ	ТБ/ЦД	3.7941	0.0	3.2646	4.3235	True
ТБ	ЦД	2.7094	0.0	2.18	3.2389	True

З метою уточнення міжгрупових відмінностей рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) після проведення однофакторного дисперсійного аналізу було застосовано пост-хок тест Тьюкі (Tukey HSD). Отримані результати засвідчили наявність статистично значущих відмінностей між більшістю порівнюваних груп. Зокрема, рівень HbA1c був достовірно вищим у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД) та поєднаною патологією туберкульозу і

цукрового діабету (ТБ/ЦД) порівняно з групою пацієнтів з ТБ та практично здорових осіб (ПЗО) ( $p < 0,001$ ).

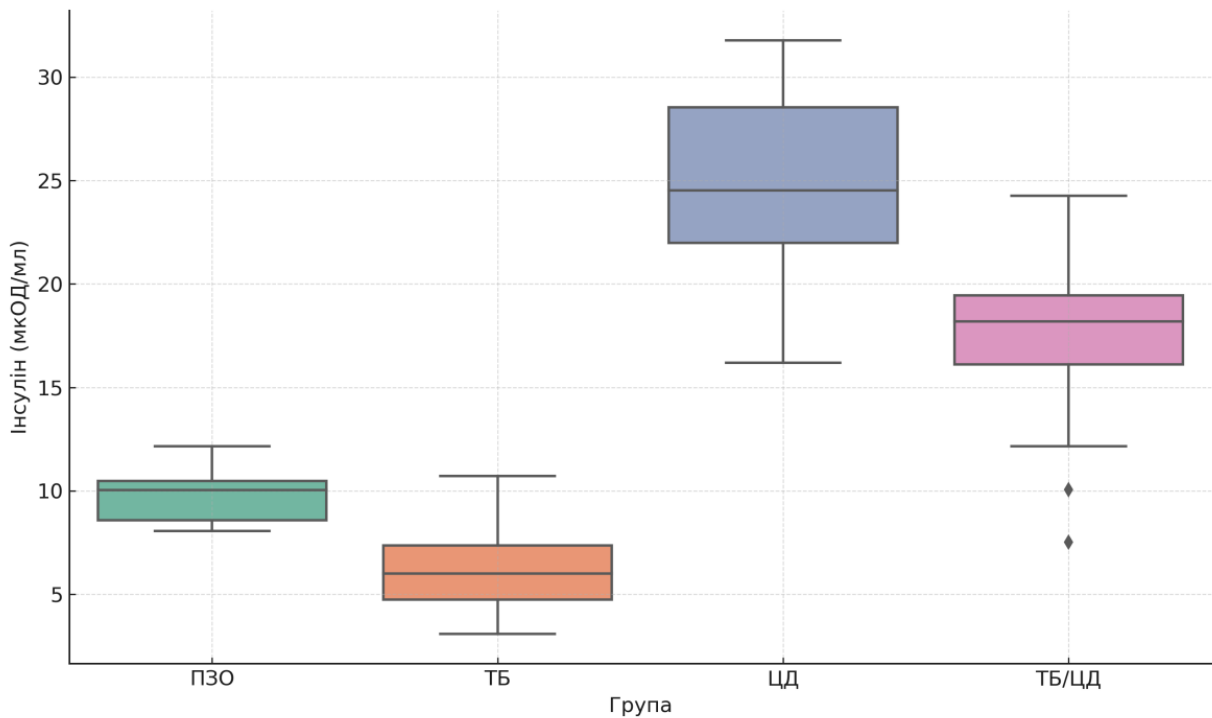
Установлено, що група ТБ/ЦД вірогідно відрізнялася і від групи ЦД ( $p < 0,001$ ), що вказує на посилення гіперглікемії в умовах поєднаного впливу інфекційного та метаболічного факторів. Також виявлено статистично значущі відмінності між групами ТБ і ЦД ( $p < 0,001$ ), а також ТБ і ТБ/ЦД ( $p < 0,001$ ), що підтверджує, що туберкульоз як ізольоване захворювання не супроводжується суттєвим підвищенням HbA1c, однак його поєднання з діабетом значно погіршує стан глікемічного контролю.

Натомість різниця між групами ТБ та ПЗО виявилася статистично незначущою ( $p = 0,766$ ), що свідчить про відносну стабільність глікемічного профілю при ізольованому перебігу туберкульозного процесу без супутніх метаболічних порушень вуглеводного обміну.

Таким чином, результати пост-хок аналізу свідчать про наростання глікемічної декомпенсації у напрямку від практично здорових осіб до пацієнтів із коморбідною патологією ТБ/ЦД. Це підкреслює клінічну необхідність жорсткого контролю вуглеводного обміну у таких пацієнтів, а також доцільність включення визначення HbA1c до стандартного алгоритму моніторингу їхнього стану.

Наступним показником який нами досліджувався – рівень інсуліну (рис. 5.2.3).

У групі хворих на цукровий діабет 2 типу зафіксовано найвищий рівень інсуліну, що вказує на наявність гіперінсулінемії як компенсаторної відповіді на інсулінорезистентність. У пацієнтів із поєднаною патологією (туберкульоз + ЦД 2 типу) виявлено проміжні підвищенні значення інсуліну, що свідчить про взаємний вплив обох захворювань: метаболічне навантаження, зумовлене діабетом, частково компенсується катаболічним ефектом туберкульозної інфекції.



**Рисунок 5.2.3.** Діаграма рівнів інсуліну (мкОД/мл) у клінічних групах дослідження

Натомість у групі хворих на туберкульоз без супутньої патології рівень інсуліну знижений, що характерно для хронічного інфекційного процесу з вираженим виснаженням енергетичних резервів організму за рахунок гіперкатаболізму білку на тлі цитотоксичної гіпоксії. У практично здорових осіб рівень інсуліну відповідав фізіологічній нормі, що дозволяє використовувати цю групу як контрольну.

**Таблиця 5.2.3.** t-критерій незалежних вибірок

Порівняння	t-значення	p-value
ПЗО vs ТБ	5.87	0.0
ПЗО vs ЦД	-11.17	0.0
ПЗО vs ТБ/ЦД	-6.51	0.0
ТБ vs ЦД	-22.72	0.0
ТБ vs ТБ/ЦД	-15.37	0.0
ЦД vs ТБ/ЦД	6.88	0.0

Для визначення статистично значущих відмінностей рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) між окремими парами досліджуваних груп було застосовано

t-критерій незалежних вибірок. Отримані результати продемонстрували високий рівень статистичної значущості для всіх парних порівнянь ( $p < 0,001$ ).

Зокрема, між групою практично здорових осіб (ПЗО) та групою пацієнтів з туберкульозом (ТБ) спостерігається достовірне підвищення рівня HbA1c у пацієнтів із ТБ ( $t = 5,87$ ;  $p = 0,000$ ), що вказує на можливий вплив хронічного запального процесу інфекційного генезу на вуглеводний обмін.

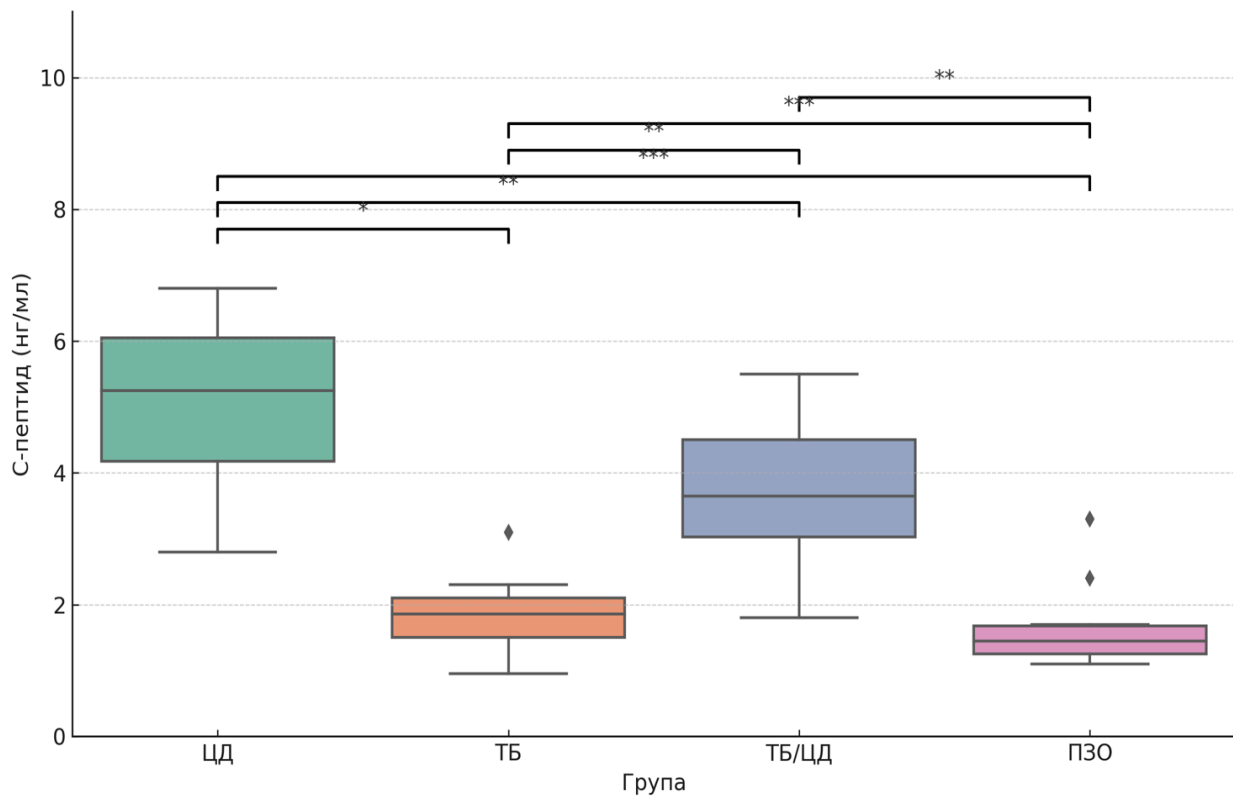
Порівняння ПЗО із пацієнтами, хворими на цукровий діабет 2 типу (ЦД), засвідчило значуще зниження показника у контрольній групі ( $t = -11,17$ ;  $p = 0,000$ ), що цілком очікувано з огляду на наявність гіперглікемії при ЦД. Аналогічно, при порівнянні ПЗО та пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ/ЦД також виявлено достовірне зростання HbA1c у групі ТБ/ЦД ( $t = -6,51$ ;  $p = 0,000$ ).

Показово, що група ТБ демонструє значуще нижчі значення HbA1c у порівнянні як з ЦД ( $t = -22,72$ ;  $p = 0,000$ ), так і з ТБ/ЦД ( $t = -15,37$ ;  $p = 0,000$ ), що вказує на провідну роль порушень вуглеводного обміну у розвитку хронічної гіперглікемії.

Окремо слід зазначити, що між групами ЦД та ТБ/ЦД також встановлено статистично значущу різницю ( $t = 6,88$ ;  $p = 0,000$ ), що свідчить про поглиблення метаболічних порушень при наявності коморбідного туберкульозу в пацієнтів із цукровим діабетом.

Загалом, результати t-критерію незалежних вибірок підтверджують поступове наростання рівня HbA1c у напрямку від ПЗО  $\rightarrow$  ТБ  $\rightarrow$  ЦД  $\rightarrow$  ТБ/ЦД, що відображає прогресивне посилення гіперглікемії залежно від типу патології та її поєднання.

Наступним значущим показником для оцінки ступеня метаболічного дисбалансу за рахунок вуглеводного був рівень С-пептиду (рисунок 5.2.4).



**Рисунок 5.2.4.** Діаграма рівнів С-пептиду (нг/мл) у клінічних групах дослідження (boxplot). Статистично значущі відмінності між групами визначено за допомогою t-критерію для незалежних вибірок і позначено зірочками: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.001$ .

Аналізуючи дані, отримані на рисунку 5.2.4, найвищий рівень С-пептиду зареєстровано у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що узгоджується з відомими на сьогодні механізмами гіперсекреції інсуліну на фоні інсулінорезистентності [12]. Показники коливалися в межах 3,5-6,8 нг/мл, що значно перевищує значення в інших групах. Це свідчить про активацію  $\beta$ -клітин у відповідь на резистентність периферичних тканин до інсуліну.

У пацієнтів з поєднаною патологією ТБ/ЦД рівень С-пептиду був нижчим, ніж при ізольованому ЦД, проте вищим, ніж у хворих на туберкульоз без діабету. Це підкреслює правомірність нашої гіпотези впливу інфекційного процесу туберкульозної етіології на функціонування  $\beta$ -клітин і часткову втрату здатності до інсулінової компенсації в умовах коморбідності.

У пацієнтів з ізольованим туберкульозом рівні С-пептиду були значно нижчими (1.4-2.3 нг/мл), а в частини осіб – близькими до межі гіпоінсуліемії. Це

пояснюється катаболічним характером захворювання, зменшенням маси  $\beta$ -клітин або пригніченням їх активності на фоні системного запалення, кахексії та ендокринної перебудови.

У практично здорових осіб (ПЗО) рівень С-пептиду становив у середньому 1.5-2.4 нг/мл, що відповідає фізіологічній нормі натще, слугує референтною базою для порівняння і підтверджує достовірність отриманих результатів.

**Таблиця 5.2.4.**

**t-критерій незалежних вибірок**

<b>Порівняння</b>	<b>t-значення</b>	<b>p-value</b>
ЦД vs ТБ	14.25	0.0
ЦД vs ТБ/ЦД	4.77	0.0
ЦД vs ПЗО	8.63	0.0
ТБ vs ТБ/ЦД	-9.68	0.0
ТБ vs ПЗО	0.82	0.417
ТБ/ЦД vs ПЗО	6.07	0.0

Аналіз показника С-пептиду, як маркера ендогенної секреції інсуліну, виявив значущі міжгрупові відмінності, що відображають особливості функціонування  $\beta$ -клітин підшлункової залози при різних клінічних станах, зокрема, і при туберкульозі.

Результати t-критерію незалежних вибірок виявили статистично значущі відмінності між групами, зокрема:

- ЦД ↔ всі інші групи ( $p < 0.001$ ),
- ТБ/ЦД ↔ ТБ, ПЗО ( $p < 0.01$ ).

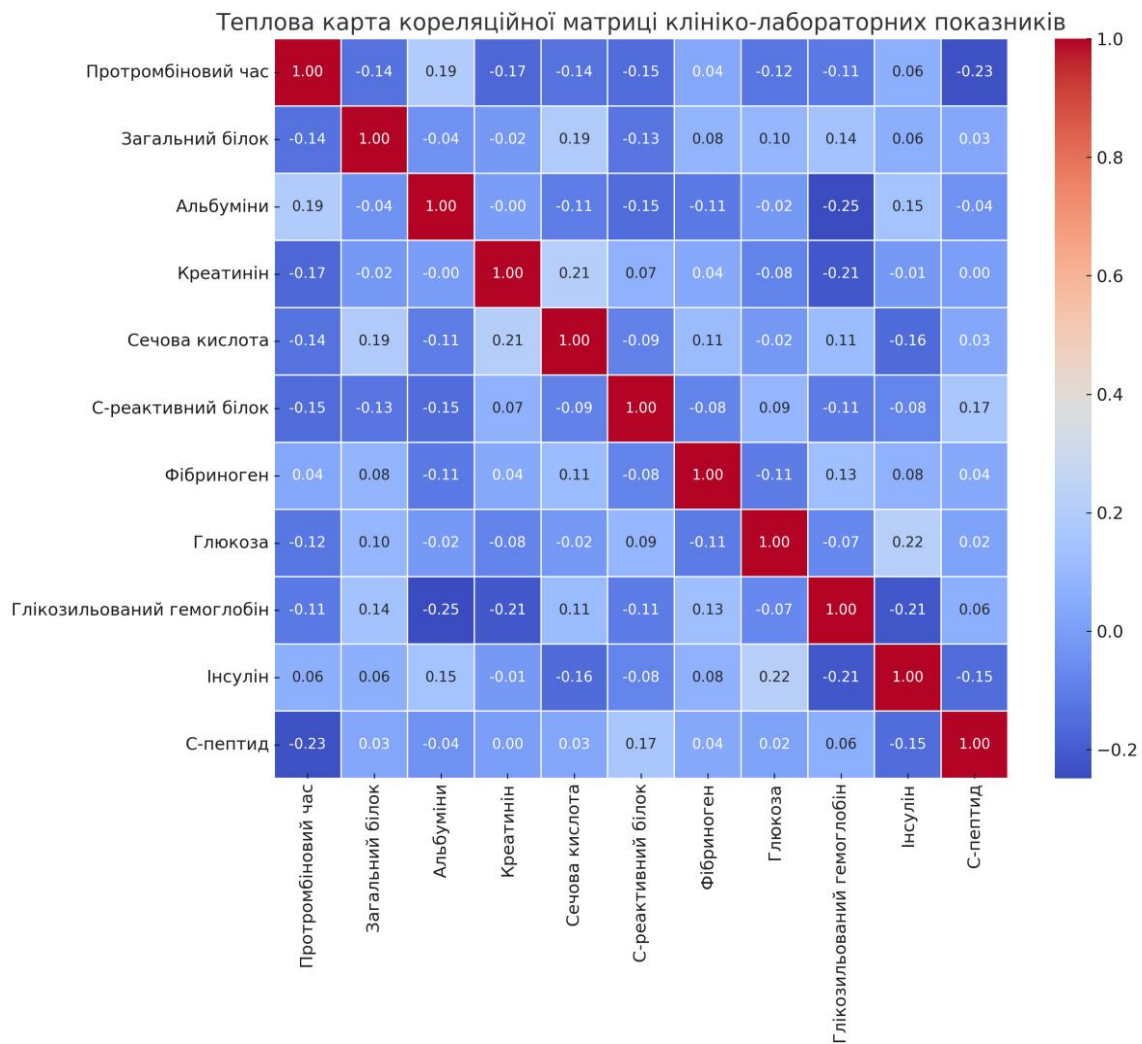
Аналізуючи отриманий результат, нами встановлено, що оцінка С-пептиду в групах дослідження дає змогу диференціювати гіперінсулінемію як компенсаторний механізм при ЦД 2 типу, виявити інсулінову недостатність при ТБ, оцінити ступінь метаболічного зсуву вуглеводного обміну при поєднаній патології.

### **5.3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між показниками коагуляційно-фібринолітичної активності, білкового та вуглеводного обміну**

Вивчення кореляційних взаємозв'язків між показниками білкового балансу, коагуляційно-фібринолітичної активності та вуглеводного обміну, у пацієнтів різних досліджуваних груп є надзвичайно важливим для глибшого розуміння патофізіологічних змін, що відбуваються за умов порушеного метаболізму на тлі запалення туберкульозної етіології. Такі порушення часто супроводжуються системною дисфункцією, яка проявляється на рівні гомеостазу глюкози, синтезу білків та активації коагуляційного каскаду, і можуть взаємно підсилювати одне одного, формуючи складні клінічні фенотипи, які потребують в подальшому персоніфікації лікування.

Проведення кореляційного аналізу дозволяє не лише виявити наявність статистично значущих взаємозв'язків між окремими біомаркерами, але й зрозуміти, як зміни одного з параметрів можуть асоціюватися з трансформаціями в інших системах. Це створює підґрунття для виявлення інтегральних діагностичних і прогностичних маркерів коморбідного перебігу захворювань, що, у свою чергу, може сприяти більш персоналізованому підходу до ведення таких пацієнтів.

У ході статистичного аналізу було проведено парний кореляційний аналіз між клініко-лабораторними показниками, які характеризують стан білкового, вуглеводного, запального та коагуляційного гомеостазу. На основі побудованої теплової карти кореляційної матриці клініко-лабораторних показників (рисунок 5.3.1) можна зробити низку важливих висновків, що свідчать про взаємозв'язки між системами обміну речовин, запаленням та гемостазом у досліджуваних групах. Загалом, сила кореляцій варіює від слабких до помірних, переважно негативного або слабкопозитивного характеру, що свідчить про складний, нелінійний характер взаємодій між цими показниками.



**Рисунок 5.3.1. Теплова карта кореляційної матриці клініко-лабораторних показників у пацієнтів з поєднаною патологією**

Найбільш виражені кореляції спостерігаються між рівнем глюкози та інсуліном ( $r = 0.22$ ), а також глікозильованим гемоглобіном ( $r = 0.37$ ), що відповідає добре відомим механізмам вуглеводного обміну та хронічної гіперглікемії [28]. Слабкий зворотний зв'язок виявлено між альбумінами та глікозильованим гемоглобіном ( $r = -0.25$ ), що може свідчити про певну залежність білкового синтезу від глікемічного статусу, ймовірно, через вплив системного запалення або порушення функції печінки [136]. Також простежується слабкий негативний зв'язок між С-пептидом та протромбіновим часом ( $r = -0.23$ ), що потенційно вказує на опосередковану роль інсулінової секреції у регуляції коагуляційного потенціалу.

Таблиця 5.3.1.

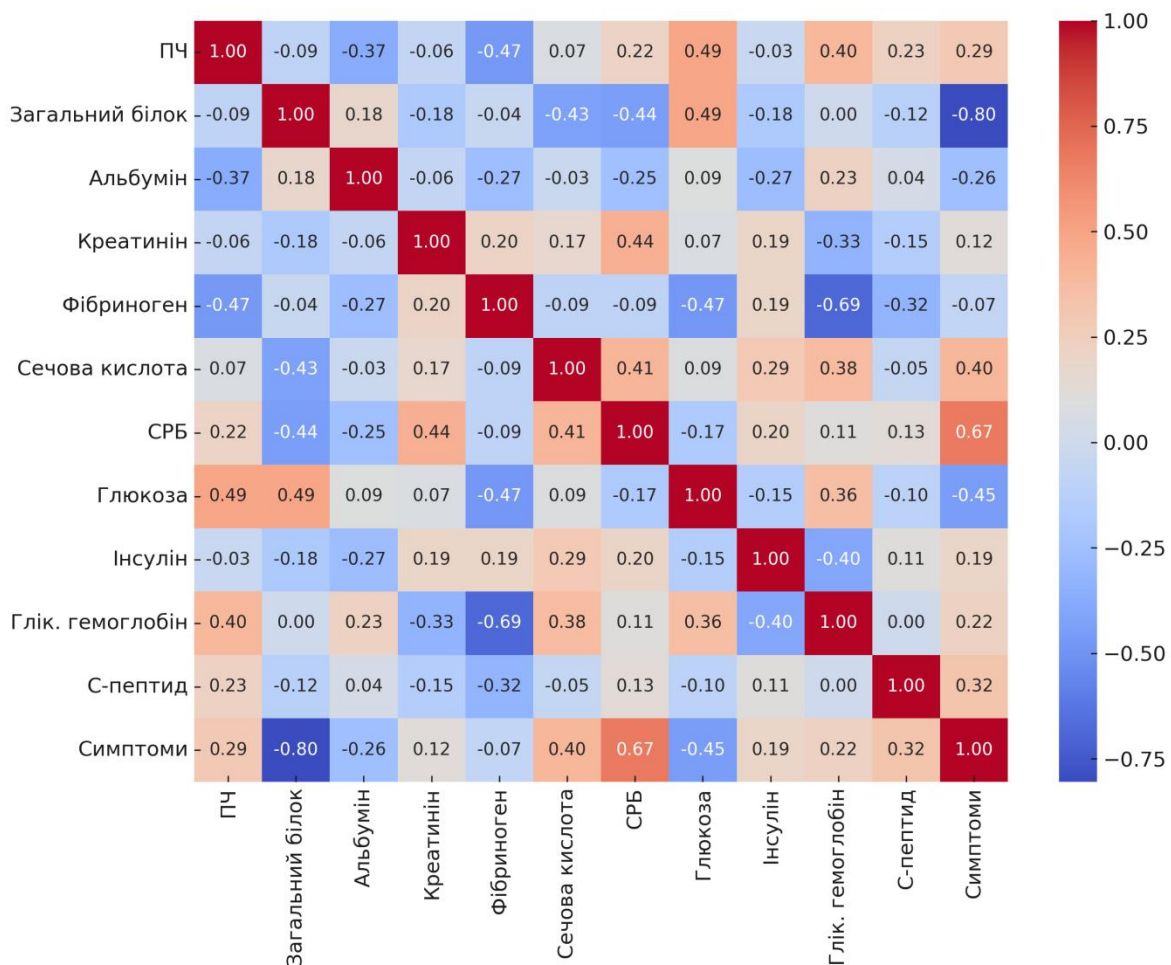
**Рівні статистичної значущості (p-value) для парних кореляцій за Пірсоном між окремими біохімічними та клініко-лабораторними показниками у досліджуваних пацієнтів**

	ПЧ	ЗБ	Альбу міни	Креат инін	Сечо ва кисл ота	СРБ	Фібрин оген	Глюк оза	НbA 1c	Інсу лін	С- пепт ид
Протромбі новий час	0.0	0.17 59	0.0572	0.0904	0.176 7	0.12 99	0.7008	0.223 6	0.25 46	0.56 07	0.01 98
Загальний білок	0.17 59	0.0	0.7175	0.8619	0.057 3	0.19 81	0.4061	0.343 3	0.15 91	0.55 75	0.74 25
Альбуміни	0.05 72	0.71 75	0.0	0.998	0.293 5	0.13 1	0.2612	0.849 7	0.01 27	0.14 43	0.68 97
Креатинін	0.09 04	0.86 19	0.998	0.0	0.032 3	0.47 3	0.6889	0.400 7	0.03 64	0.88 39	0.98 5
Сечова кислота	0.17 67	0.05 73	0.2935	0.0323	0.0	0.37 83	0.2572	0.865 3	0.25 78	0.11 39	0.73 78
СРБ	0.12 99	0.19 81	0.131	0.473	0.378 3	0.0	0.4092	0.349 4	0.28 87	0.43 59	0.09 03
Фібриноге н	0.70 08	0.40 61	0.2612	0.6889	0.257 2	0.40 92	0.0	0.288 7	0.20 12	0.44 49	0.68 82
Глюкоза	0.22 36	0.34 33	0.8497	0.4007	0.865 3	0.34 94	0.2887	0.0	0.50 04	0.03 14	0.86 74
НbA1c	0.25 46	0.15 91	0.0127	0.0364	0.257 8	0.28 87	0.2012	0.500 4	0.0	0.03 2	0.55 75
Інсулін	0.56 07	0.55 75	0.1443	0.8839	0.113 9	0.43 59	0.4449	0.031 4	0.03 2	0.0	0.12 7
С-пептид	0.01 98	0.74 25	0.6897	0.985	0.737 8	0.09 03	0.6882	0.867 4	0.55 75	0.12 7	0.0

Загалом, отримані результати підтверджують доцільність подальшого поглибленого аналізу взаємозв'язків між метаболічними та запальними ланками

патогенезу, з урахуванням коморбідного статусу пацієнтів, для ідентифікації ключових мішеней діагностики та лікування.

Для глибокої оцінки зв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз між основними метаболічними параметрами та ступенем вираженості симптомів у пацієнтів із синтропією. З метою об'єктивного порівняння використано два підходи: лінійний (Пірсона) та ранговий (Кендалла) аналіз (рис. 5.3.2, табл. 5.3.2).



**Рисунок 5.3.2. Теплова карта кореляційної матриці клініко-лабораторних показників у пацієнтів з поєднаною патологією**

Найбільш суттєвий зворотний кореляційний зв'язок з вираженістю симптомів виявлено для загального білка, що підтверджується високими за модулем коефіцієнтами:  $-0,805$  (Пірсона),  $-0,740$  (Кендалла). Це може свідчити про те, що зниження білкового обміну супроводжується зростанням клінічної симптоматики, що характерно для системного запалення та кахексії. Навпаки, С-

реактивний білок виявив прямий зв'язок з тяжкістю клінічних проявів ( $r = 0,67$  за Пірсоном), що вказує на вагому роль системного запалення у формуванні клінічного фенотипу захворювання.

Інші показники, зокрема рівень глюкози ( $r = -0,45$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $r = 0,22$ ) та С-пептиду ( $r = 0,32$ ), продемонстрували слабкі або помірні кореляційні зв'язки. Це свідчить про багатофакторний характер симптомоутворення, де домінуюче значення мають білковий обмін та запальні реакції. Отримані результати доцільно враховувати при стратифікації ризику, прогнозуванні перебігу захворювання та персоналізованому підході до лікування.

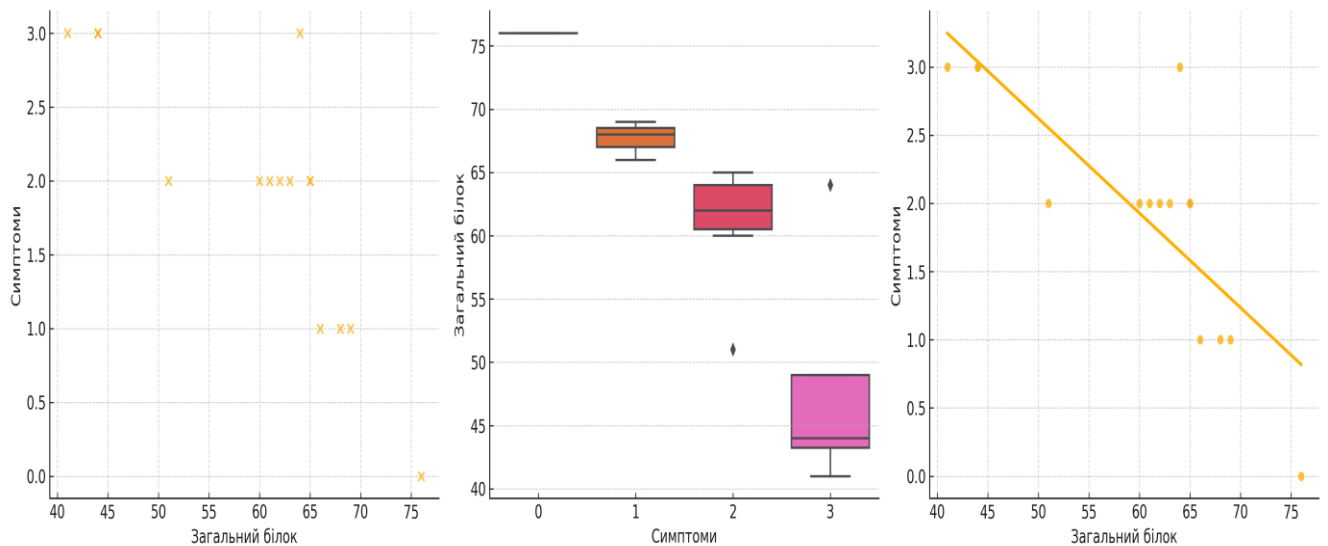
**Таблиця 5.3.2.**

**Кореляційний аналіз клініко-лабораторних показників із вираженістю симптомів**

<b>Клініко-лабораторний показник</b>	<b>Коефіцієнт кореляції Пірсона з вираженістю симптомів</b>	<b>Коефіцієнт кореляції Спірмена з вираженістю симптомів</b>	<b>Коефіцієнт кореляції Кендалла з вираженістю симптомів</b>
ПЧ	0.293	0.172	0.103
Загальний білок	-0.805	-0.832	-0.74
Альбумін	-0.261	-0.097	-0.056
Креатинін	0.12	0.2	0.136
Фібриноген	-0.068	-0.057	-0.046
Сечова кислота	0.402	0.483	0.394
СРБ	0.673	0.708	0.575
Глюкоза	-0.451	-0.458	-0.364
Інсулін	0.192	0.235	0.195
Глік. гемоглобін	0.218	0.146	0.115
С-пептид	0.32	0.495	0.381

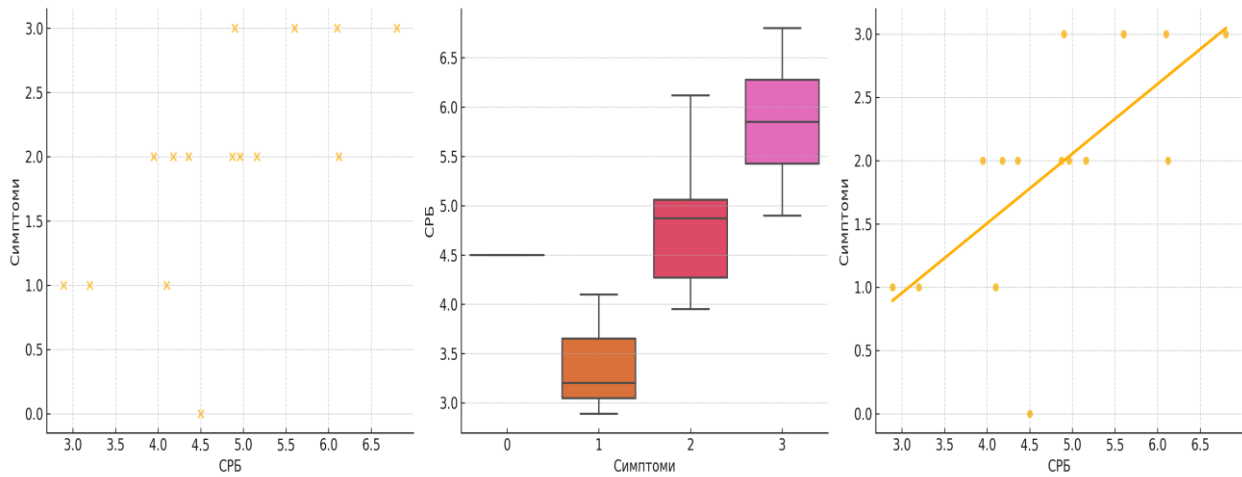
Для кращої візуалізації даних важливої кореляції, ми побудуємо діаграму розсіювання (scatter plot) – відображає розподіл індивідуальних значень і дає змогу оцінити загальну тенденцію взаємозв'язку між змінними, boxplot – демонструє розподіл значень показника в межах кожної градації симптомів (0-3), вказуючи на медіану, міжквартильний розмах і наявність потенційних викидів та графік лінійної регресії – відображає напрям і силу кореляційного зв'язку між показником та симптомами, з побудовою прямої тренду для оцінки залежності.

Таке поєднання графіків дозволяє комплексно проаналізувати як розподіл даних, так і потенційні закономірності між рівнем лабораторного маркера та тяжкістю клінічного стану, що є цінним для виявлення прогностичних біомаркерів.



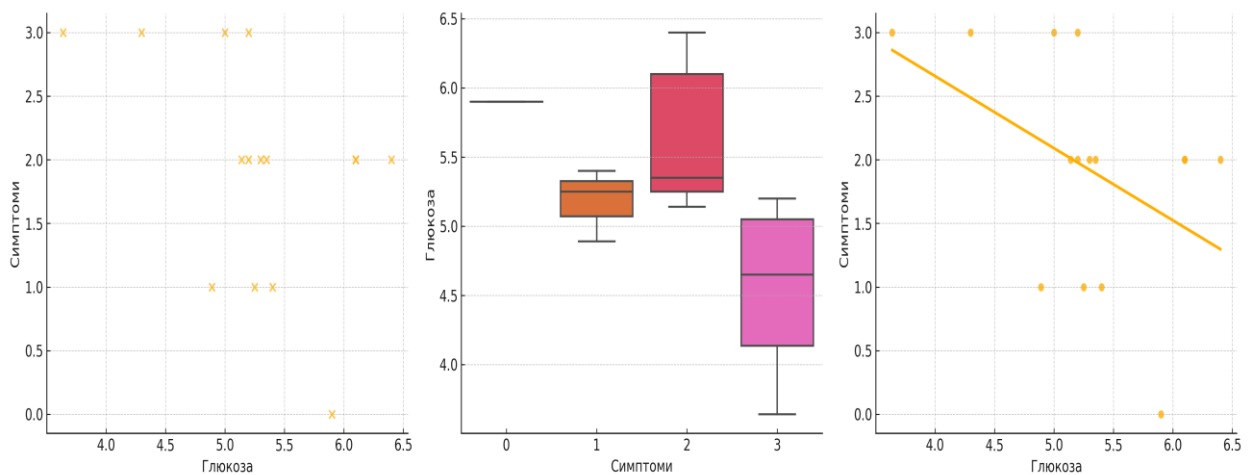
**Рисунок 5.3.3. Графічне представлення зв'язку між рівнем загального білку та вираженістю клінічних симптомів у пацієнтів із поєднаною патологією. Зображено діаграму розсіювання, boxplot та регресійну лінію**

На представлених графіках ілюстровано статистично значущий зворотний зв'язок між рівнем загального білка та вираженістю симптомів ( $p < 0,001$ ), що свідчить про тенденцію до зниження білкового обміну із наростанням клінічної симптоматики. Boxplot підтверджує градаційне зменшення рівня загального білка від групи безсимптомних до пацієнтів із максимально вираженими симптомами.



**Рисунок 5.3.4. Графічне представлення зв'язку між рівнем С-реактивного білка та вираженістю клінічних симптомів у пацієнтів із поєднаною патологією. Зображено діаграму розсіювання, boxplot та регресійну лінію**

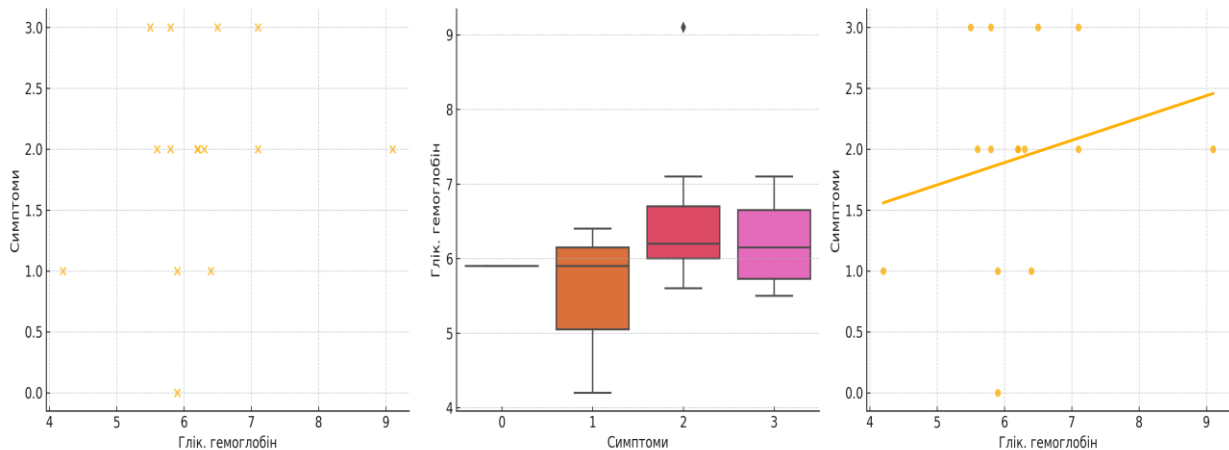
На рисунках візуалізовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем С-реактивного білка та вираженістю симптомів, що підтверджується статистично достовірною позитивною асоціацією ( $p < 0,01$ ). Зі збільшенням градації симптомів відзначається послідовне підвищення рівня СРБ, що відображає наростання системного запального процесу.



**Рисунок 5.3.5. Графічне представлення зв'язку між рівнем глюкози та вираженістю клінічних симптомів у пацієнтів із поєднаною патологією. Зображено діаграму розсіювання, boxplot та регресійну лінію**

На графіках представлено слабкий зворотний зв'язок між рівнем глюкози в крові та вираженістю симптомів: при наростанні клінічної симптоматики

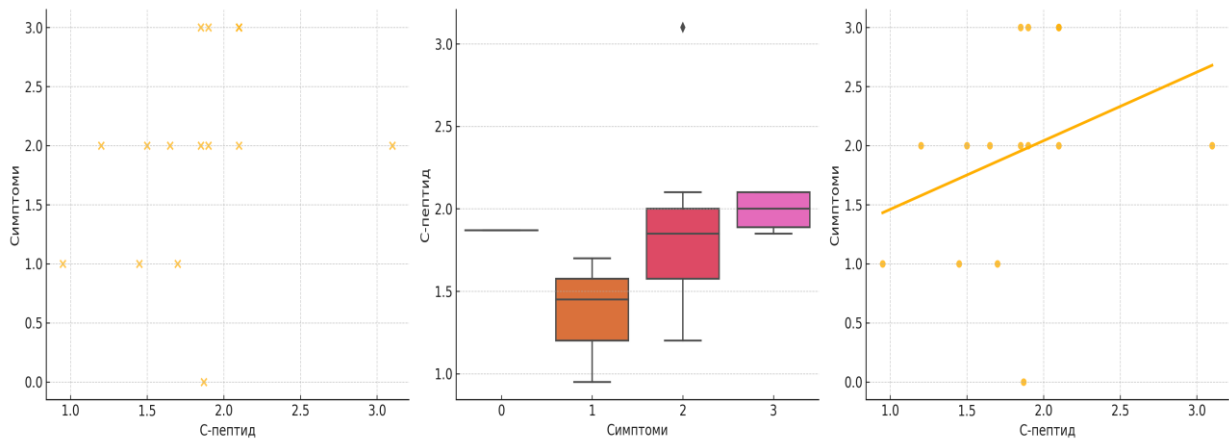
спостерігається тенденція до зниження глікемії. Попри наявність статистично незначущої кореляції, boxplot свідчить про більшу варіабельність рівня глюкози в групі з максимальними симптомами, що може вказувати на складну взаємодію компенсаторних і патофізіологічних механізмів у пацієнтів із коморбідною патологією.



**Рисунок 5.3.6. Графічне представлення зв'язку між рівнем глікозильованого гемоглобіну та вираженістю клінічних симптомів у пацієнтів із поєднаною патологією. Зображено діаграму розсіювання, boxplot та регресійну лінію**

На графіках відображено слабкий позитивний зв'язок між рівнем HbA1c та вираженістю симптомів, що підтверджується помірним зростанням показника у групах із вищим ступенем клінічних проявів. Boxplot демонструє поступове підвищення медіан HbA1c зі збільшенням балів симптомів, що може свідчити про роль хронічної гіперглікемії як фонові метаболічної основи тяжкого клінічного перебігу.

На графіках візуалізовано слабкий, але статистично підтверджений прямий зв'язок між рівнем С-пептиду та вираженістю симптомів. Boxplot демонструє зростання медіан значень С-пептиду відповідно до підвищення симптоматичності, що може вказувати на активацію компенсаторної інсулінової відповіді у пацієнтів з більш тяжким клінічним станом або ознаками інсулінорезистентності.



**Рисунок 5.3.7. Діаграма розсіювання, boxplot та регресійна лінія між рівнем С-пептиду та вираженістю клінічних симптомів у пацієнтів із поєднаною патологією**

Таким чином підводячи підсумок отриманих нами результатів дослідження стану окремих ланок метаболічного гомеостазу при туберкульозі на тлі цукрового діабету можна сформулювати висновки, які дозволяють підтвердити гіпотезу щодо взаємообтяження при досліджуваній коморбідності.

#### Висновки

Багатофакторний характер метаболічного впливу на симптомоутворення при туберкульозі легень у поєднанні з цукровим діабетом на основі застосування машинних технологій системного аналізу, підтверджується наявністю зворотного кореляційного зв'язку з рівнем глюкози ( $r = -0,45$ ), глікозильованим гемоглобіном ( $r = 0,22$ ) та С-пептидом ( $r = 0,32$ ). Важливими ланками, що впливають на динаміку специфічного запалення є білковий та вуглеводневий дисбаланси, що підтверджується наявністю зворотного зв'язку слабкої сили між рівнем альбуміну і глікозильованим гемоглобіном ( $r = -0,25$ ). Клінічний перебіг туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом супроводжується зниженням глікемії, поступовим збільшенням медіани глікозильованого гемоглобіну на тлі зростання балів симптомів, що підтверджується статистично вірогідною прямою кореляцією між рівнем С-пептиду та вираженістю симптомів ( $r = 0.70$  ( $p = 0.0013$ )).

Застосування теплової карти кореляційної матриці клініко-лабораторних показників при туберкульозі на тлі цукрового діабету підтверджує, що важливою

ланкою взаємообтяження перебігу двох захворювань є рівень запального білку (зворотня кореляція з вираженістю симптомів  $-0,805$  (Пірсона)  $-0,740$  (Кендела)); достовірна гіпопротеїнонемія ( $53,6 \pm 1,23$ ;  $p=0,05$ ) вказує на гіперкатаболізм білку, що супроводжується наростанням клінічних симптомів, С-реактивний білок виявив прямий зв'язок з тяжкістю перебігу синтропії ( $r = 0,67$  за Пірсона), що вказує на системний фенотип запальної реакції у випадку коморбідності ТБ/ЦД.

Мультифакторним індикатором метаболічної нестабільності з системним реагуванням є достовірне зростання у пацієнтів з ТБ і ЦД рівня креатиніну та сечової кислоти. Синергічна дія інфекційного та метаболічного компонентів у формуванні надмірної прозапальної відповіді при ТБ/ЦД супроводжується зростанням рівня фібриногену на тлі високих середніх значень протромбінового часу з високою варіабельністю цього показника на користь гіперкоагуляційного стану на тлі ендотеліальної дисфункції.

Оскільки результати пост-хок аналізу свідчать про глікемічну декомпенсацію за рівнем глікозильованого гемоглобіну, що супроводжується проміжними значеннями інсуліну, а результати t-критерію незалежних вибірок підтверджують наростання рівня глікозильованого гемоглобіну при туберкульозі легень на тлі цукрового діабету рекомендується, за умов наявності коморбідності туберкульозу на тлі цукрового діабету визначення глікозильованого гемоглобіну та інсуліну у таких пацієнтів за стандартними методиками.

Використання результатів машинного аналізу значимості різних факторів при синтропії ТБ/ЦД, зокрема, оцінка С-пептиду, який є маркером ендогенної секреції інсуліну в досліджуваних групах, дає змогу диференціювати гіперінсулінемію, як компенсаторний механізм при ЦД 2 типу, виявити інсулінову недостатність при ТБ, оцінити ступінь метаболічного зсуву при поєднаній патології, також може бути рекомендовано для практичного застосування у сфері охорони здоров'я при наявності такої коморбідності.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

[164] Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, Baiceanu D, Dragomir R, Semianiv I, et al. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine.

- Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27[11]:816-21. doi: [10.5588/ijtld.22.0667](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0667) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2].
- [236] Shevchenko OS, Todoriko LD, Pohorelova OO, Semianiv IO, Ovcharenko IA, Shevchenko RS, et al. Functional state of the liver in pulmonary tuberculosis in the dynamics of pathogenetic treatment with a complex of amino acids. *Wiad Lek.* 2023;76[2]:352-9. doi: [10.36740/wlek202302116](https://doi.org/10.36740/wlek202302116) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [251] Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Niguleanu A. The Impact of the Risk Factors on Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2024;4:5-11. doi: [10.30978/TB2024-4-5](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-5) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [254] Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. *Infusion & Chemotherapy.* 2020;3[3]:27-34. doi: [10.32902/2663-0338-2020-3-27-34](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-27-34) [фахове видання України, категорія Б].
- [376] Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Особливості перебігу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. *Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ.* *Infusion & Chemotherapy.* 2020;3[1]:78. [Фахове видання України, категорія Б].

## **РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЇЇ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЗАГАЛЬНОГО СИНДРОМУ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ПРИ ПОЄДНАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

Перебіг і результат лікування ТБ значною мірою залежить від імунної реактивності організму пацієнта, яка є комплексом взаємопов'язаних реакцій, що виникають при впливі провокуючого фактору [158]. Системна запальна відповідь є універсальною та неспецифічною захисною реакцією організму при впливі на нього інфекційного чинника, якому вдалося подолати локальні захисні бар'єри організму [261].

Формування системної запальної відповіді залежить від багатьох метаболічних систем організму, порушення в яких, на початкових стадіях, мають захисний характер, проте з наростанням тривалості і сили інфекційного процесу можуть спричинювати негативну дію на стан пацієнта [11, 148]. Про виразність системної запальної відповіді за умов дії інфекційного агенту можна судити за рівнями показників ендогенної інтоксикації, та цитокінового профілю.

У даному розділі наведено результати дослідження окремих показників цитокінового профілю та основних індексів ендогенної інтоксикації, як маркерів системної запальної відповіді, з наступним проведенням аналізу їх впливу на перебіг та результати лікування пацієнтів різних груп дослідження.

Метою фрагменту наукового дослідження є вивчення окремих показників імунно-цитокінового профілю та проявів системної запальної відповіді організму при поєднанні туберкульозу та цукрового діабету.

Як встановлено нами при ретроспективному епідеміологічному дослідженні, ЦД 2 типу зустрічається значно частіше ЦД 1 типу в пацієнтів з ТБ, тому в даному розділі для отримання більш валідних даних, нами було вивчено групу пацієнтів виключно із супутнім ЦД 2 типу.

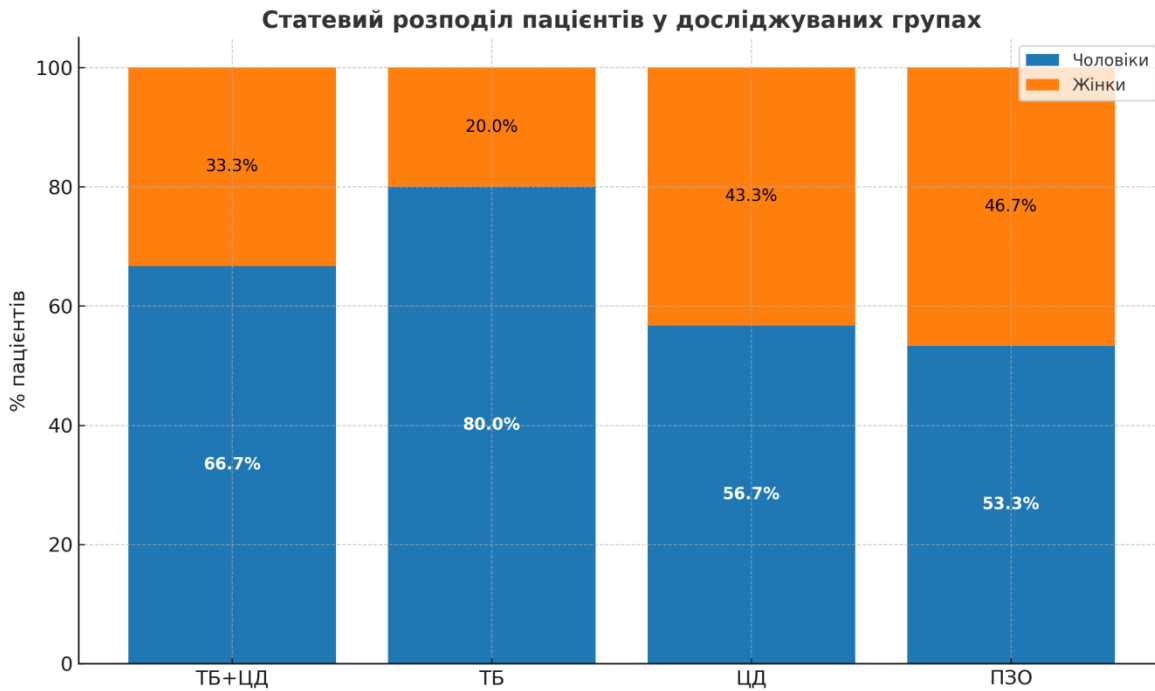
Для досягнення мети дослідження всі обстежені особи були розподілені на чотири групи відповідно до наявності або відсутності туберкульозу органів

дихання та цукрового діабету. Розподіл груп і кількість обстежених осіб подано в таблиці 6.1.

**Таблиця 6.1**  
**Групи дослідження**

<b>Групи пацієнтів</b>	<b>Характеристика груп</b>	<b>Кількість пацієнтів (n)</b>	<b>Мета формування групи</b>
1	Пацієнти з поєднаною патологією ТБ/ЦД	30	Аналіз взаємного впливу ТБ та ЦД 2 типу на перебіг та результат лікування
2	Пацієнти з легеневим ТБ без супутнього ЦД	30	Вивчення особливостей системного запалення при ТБ без супутнього ЦД
3	Пацієнти з ЦД без супутнього ТБ	30	Оцінка змін, зумовлених виключно метаболічними порушеннями без супутнього ТБ
4	Практично здорові особи (ПЗО)	10	Контрольна група для порівняння показників

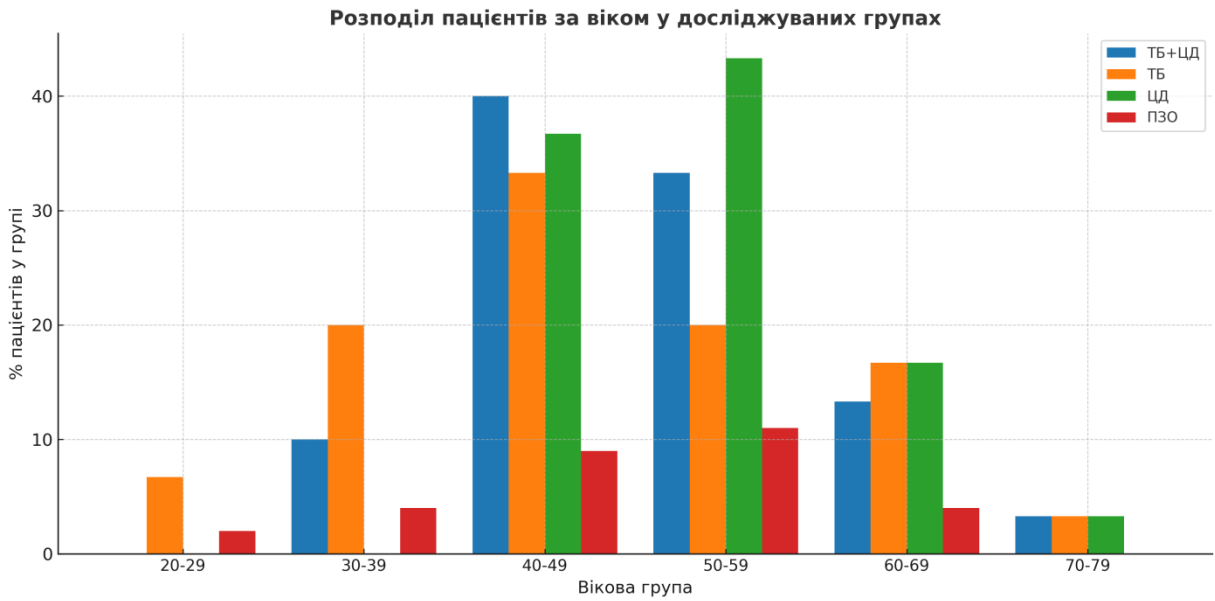
Такий розподіл обстежуваних забезпечував можливість проведення об'єктивного порівняльного аналізу та виявлення специфічних особливостей перебігу патології залежно від наявності чи відсутності супутнього захворювання.



**Рисунок 6.1. Статевий розподіл пацієнтів досліджуваних груп**

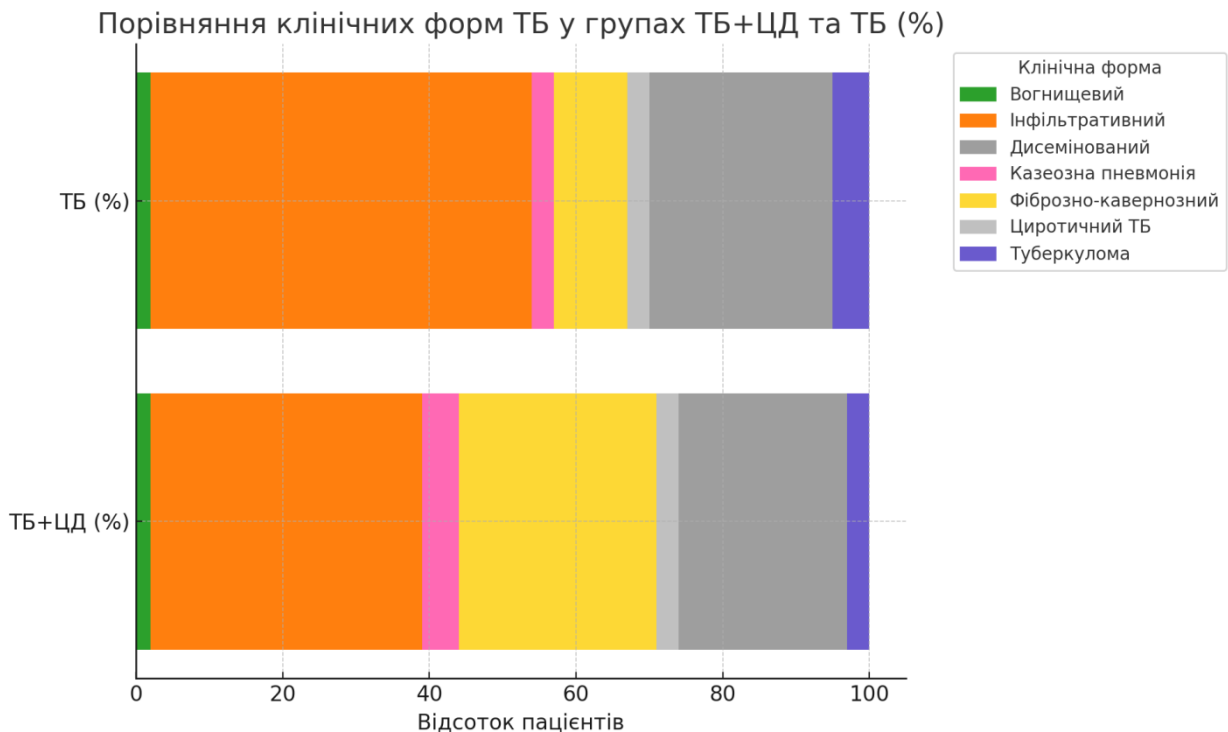
Статевий розподіл нами представлено у вигляді відсоткового співвідношення. У досліджуваних групах переважали чоловіки, проте гендерний дисбаланс варіює. Найбільшу частку чоловіків зафіксовано в другій групі – 80 %, у групі поєднаної патології цей відсоток склав 66,7 %, проти 33,3 % – жінок. Збалансованіший розподіл виявився у 3 групі, де чоловіки становили 56,7 %, натомість жінки 43,3 %. Аналізуючи отримані дані стає очевидним, що у всіх групах дослідження переважали чоловіки, що цілком узгоджується з даними літератури.

На діаграмі 6.2 зображено відсотковий розподіл пацієнтів за віковим складом у досліджуваних групах. Найбільшу питому вагу в усіх клінічних групах становлять пацієнти віком 40-59 років. У 1 групі переважають особи віком 40-59 років (73,3 %), що цілком може вказувати на вік-асоційовану залежність до поєднаної патології. У групі ЦД також спостерігається переважання пацієнтів у віці 50-59 років (43,3 %). Натомість у 2 групі більш рівномірно розподілені між віковими категоріями 30-59 років.



**Рисунок 6.2. Розподіл за віковими групами пацієнтів з туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом та без ЦД**

Серед пацієнтів, включених у дослідження, мало місце значне розмаїття клінічних форм туберкульозу легень (рис. 6.3).



**Рисунок 6.3. Порівняльна характеристика клінічних форм туберкульозу легень у хворих 1-ї та 2-ї груп дослідження**

На рисунку представлений розподіл клінічних форм ТБ за відсотком пацієнтів у кожній групі. Встановлено, що у пацієнтів з поєднаною патологією значний відсоток складають поширені форми такі як фіброзно-кавернозний туберкульоз (27 %) та дисемінований процес – 23 %. Серед хворих другої групи найчастіше встановлювали інфільтративний туберкульоз (52 %), у той час як фіброзно-кавернозний лише в 5% випадків, а дисемінований у 13 % ( $p < 0,05$ ). Також у пацієнтів без супутньої патології дещо частіше реєструється вогнищева форма ТБ. Отримані результати свідчать про те, що при поєднанні туберкульозу з цукровим діабетом спостерігається зсув у бік формування деструктивних і поширеніших клініко-рентгенологічних форм захворювання.

При оцінці поширеності туберкульозного процесу в легенях було встановлено, що обмежені процеси (1-2 сегменти легені) частіше визначаються у другій групі: 47 % (порівняно з 31,2 % у першій групі,  $p = 0,01$ ).

**Таблиця 6.2**

**Розподіл хворих на туберкульоз у поєднанні з ЦД та без ЦД за наявності деструктивних змін у легенях пацієнтів**

Ознака	Підознака	ТБ+ЦД2 (%)	ТБ (%)
Деструкція	+	83,3	73,3
	-	16,7	26,7
Каверни	Одна	46,7	56,7
	Множинні	53,3	43,3
Розмір каверн	<2 см	16,7	33,3
	2–4 см	60	56,7
	>4 см	23,3	10

При аналізі отриманих даних установлено, вірогідно частішу наявність деструктивних змін у легеневої тканині пацієнтів з поєднаною патологією.

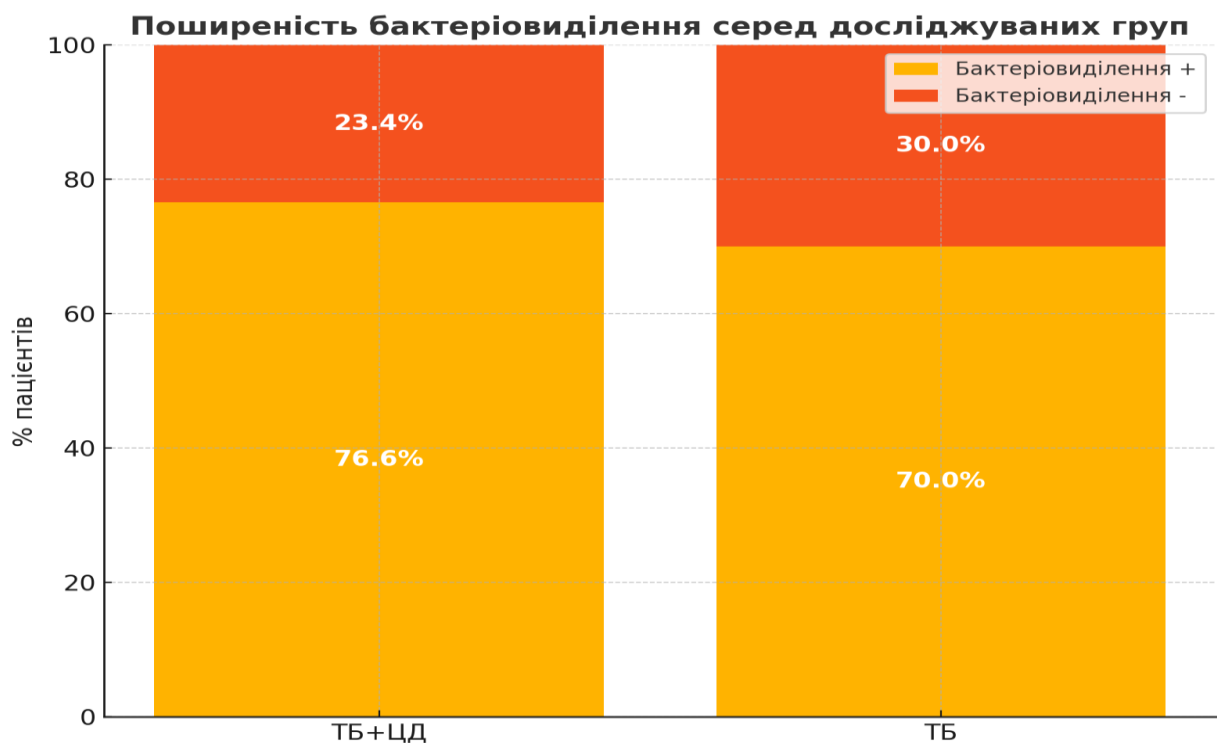
У ході аналізу рентгенологічних ознак деструкції легеневої тканини встановлено, що наявність деструктивних змін частіше реєструється у пацієнтів із

поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу (83,3 %), в порівнянні групою 2 групою (73,3 %,  $p < 0,05$ ).

Щодо кількості каверн, то у пацієнтів 1 групи частіше спостерігається множинне ураження (53,3 %), тоді як у хворих на ТБ без супутнього діабету переважають поодинокі каверни (56,7 %,  $p < 0,05$ ).

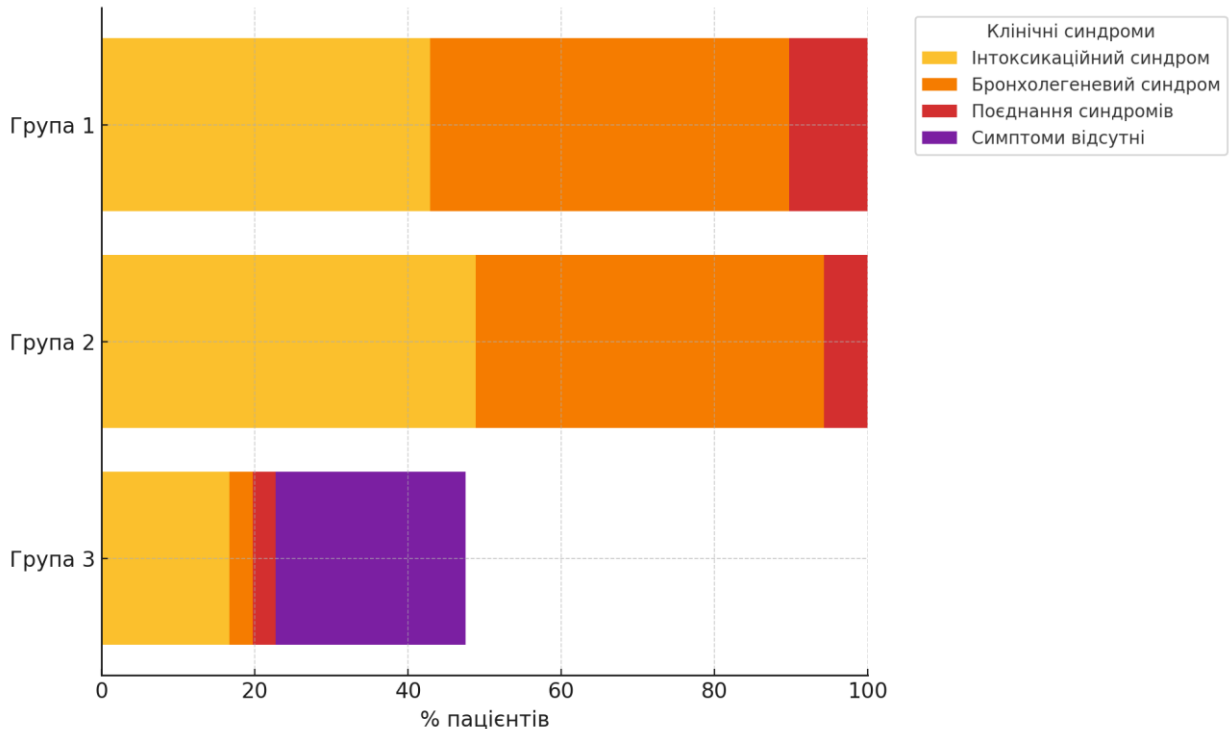
Рентгенологічний аналіз розмірів каверн засвідчив, що великі каверни (>4 см) трапляються переважно у хворих із поєднаною патологією (23,3 % проти 10 % у групі 2). В той час як у групі 2 вірогідно частіше спостерігалися каверни малого розміру (<2 см) (16,7 % проти 33,3 % у групі 1), що може свідчити про більш агресивний і прогресуючий перебіг туберкульозного процесу в умовах порушеного вуглеводного обміну. Найчастіше в обох групах спостерігалися каверни середнього розміру (2–4 см), але частота їх виявлення дещо вища в групі ТБ+ЦД (60 % проти 56,7 %).

На момент включення до дослідження більше половини пацієнтів в обох групах були бактеріовиділювачами – 76,6 % та 70,0 % відповідно (рис. 6.4).



**Рисунок 6.4.** Частота бактеріовиділення у пацієнтів з туберкульозом у поєднанні з ЦД та без ЦД

Виявлена відмінність у показнику бактеріовиділення корелює з показником деструкції легеневої тканини та можливу більшу епідеміологічну небезпеку таких пацієнтів (рис. 6.5).



**Рисунок 6.5. Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп**

Як видно з графіка у пацієнтів групи 1 переважає інтоксикаційний синдром (42,9 %), тоді як у групі 2 частіше спостерігається бронхолегеневий (45,5 %). Переважна більшість пацієнтів з цукровим діабетом без супутньої патології (80,3 %) не пред'являли скарг. Така візуалізація дозволяє швидко оцінити клінічну структуру захворювання в межах кожної досліджуваної групи.

Зміни в загальному аналізі крові, які характерні для запального процесу спостерігалися в усіх обстежуваних пацієнтів групи 1 та групи 2, лейкоцитоз (від 10,2 до 38,7 г/л) діагностовано у 77 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули крові характеризувалися паличкоядерним зсувом нейтрофілів у 65 % випадків, еозинофілією – у 18 %, еозинопенією – у 14 %, лімфопенією – у 24 %, моноцитозом – у 2 %, моноцитопенією – у 14 % хворих. Прискорення ШОЕ (від 12 до 48 мм/год) відмічалось у 63 % пацієнтів.

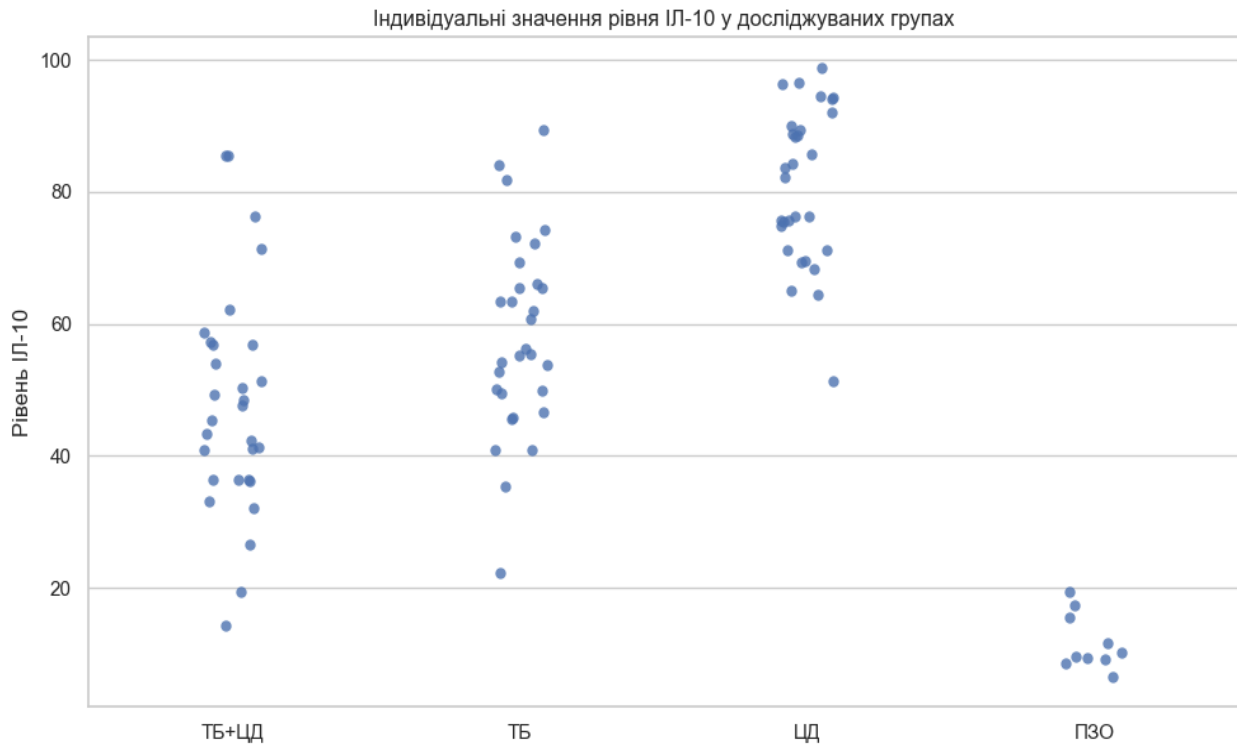
### **6.1. Цитокиновий дисбаланс як маркер перебігу поєднаної патології туберкульозу та цукрового діабету**

У нашому дослідженні зосереджено увагу на вивченні наступних маркерів системного запалення: ІЛ-10, ІЛ-6, ІNF- $\gamma$ , Е-1. Саме вони за даними літератури мають значний вплив на розвиток специфічного інфекційного та метаболічного запалення при синтропії, яку ми вивчаємо.

ІЛ-10 є ключовим протизапальним цитокином, і за даними літератури саме він відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді при туберкульозному запаленні [31]. Головна його функція це обмеження надмірного запалення через пригнічення продукції прозапальних цитокинів, таких як ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІNF- $\gamma$ , що патогенетично призводить активацію Т-хелперів типу 1, відповідно, зниження клітинної імунної відповіді, яка є критично важливою при розвитку активного туберкульозу [186].

Рівень ІЛ-10 може використовуватись не тільки як маркер активності ТБ процесу але й прогнозу щодо ефективності лікування пацієнтів з туберкульозом [211].

Як видно з рисунку наведеного вище, показники рівня ІЛ-10 у сироватці крові характеризуються значними міжгруповими відмінностями. Кожна мітка відображає індивідуального пацієнта, а візуальний розподіл забезпечує візуальне розділення значень у межах кожної групи. Візуалізація дозволяє оцінити варіативність та можливі відмінності розподілу показника у порівнюваних групах. Найвищі рівні ІЛ-10 зареєстровано у хворих на ЦД 2 типу – у більшості випадків рівень перевищував 70 пг/мл, що може свідчити про активацію компенсаторних протизапальних механізмів, які притаманні метаболічному характеру імунного запалення.



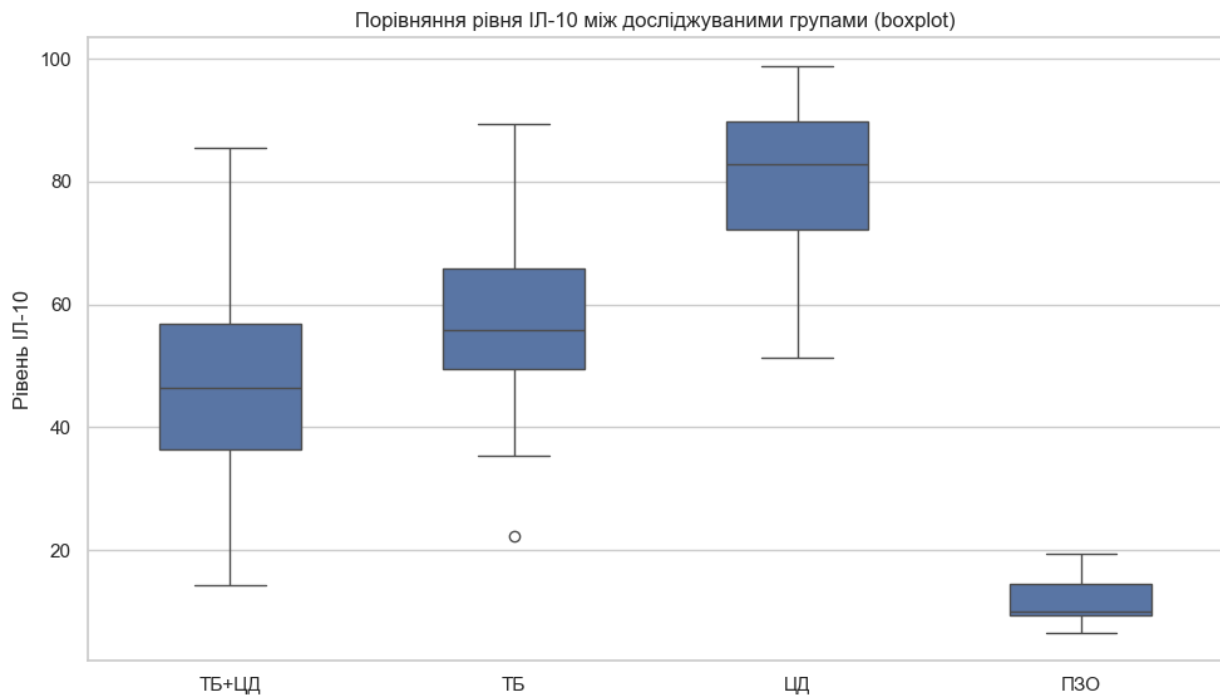
**Рисунок 6.1.1. Індивідуальні значення рівня ІЛ-10 у досліджуваних групах**

У 2й групі пацієнтів рівень ІЛ-10 був помірно підвищений і коливався в діапазоні 22-89 пг/мл. Досить схожа картина і у пацієнтів з поєднаною патологією, проте, з більш індивідуальною варіативністю та дещо нижчим середнім рівнем.

При туберкульозі легень ІЛ-10 реагує на надмірну активацію клітинного імунітету [66]. У патогенезі цукрового діабету ІЛ-10, бере участь у регуляції імунної відповіді [3]. Дані літератури чітко вказують на важливість цього маркера запалення при обох досліджуваних нами захворюваннях окремо, проте, нам було цікаво дослідити його саме при поєднанні ТБ та ЦД 2 типу, порівняти ці показники в різних групах та провести кореляцію з важливими для нашого дослідження чинниками.

Нами виявлено, що у пацієнтів з ЦД та поєднаною патологією ТБ/ЦД рівень інтерлейкіну вищий, аніж в ПЗО. Найвищі ж рівні цього показника спостерігалися в пацієнтів з поєднаною патологією, в яких виявлені поширені форми ТБ в легенях та виражена клінічна картина захворювань.

Дослідивши не тільки комплексно, рівень ІЛ-10 у пацієнтів обраних груп дослідження, а також, кожного окремо, ми зрозуміли, що підвищення рівня ІЛ-10 вказує на хронізацію запального процесу і адаптацію організму до тривалого запалення.



**Рисунок 6.1.2. Порівняння рівня ІЛ-10 між досліджуваними групами (boxplot)**

Boxplot діаграма відображає медіани, міжквартильні діапазони та крайній рівень значення показника ІЛ-10 у чотирьох групах дослідження. Найвищі медіанні значення ІЛ-10 спостерігаються у групі пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), за ними йдуть групи ТБ та ТБ+ЦД.

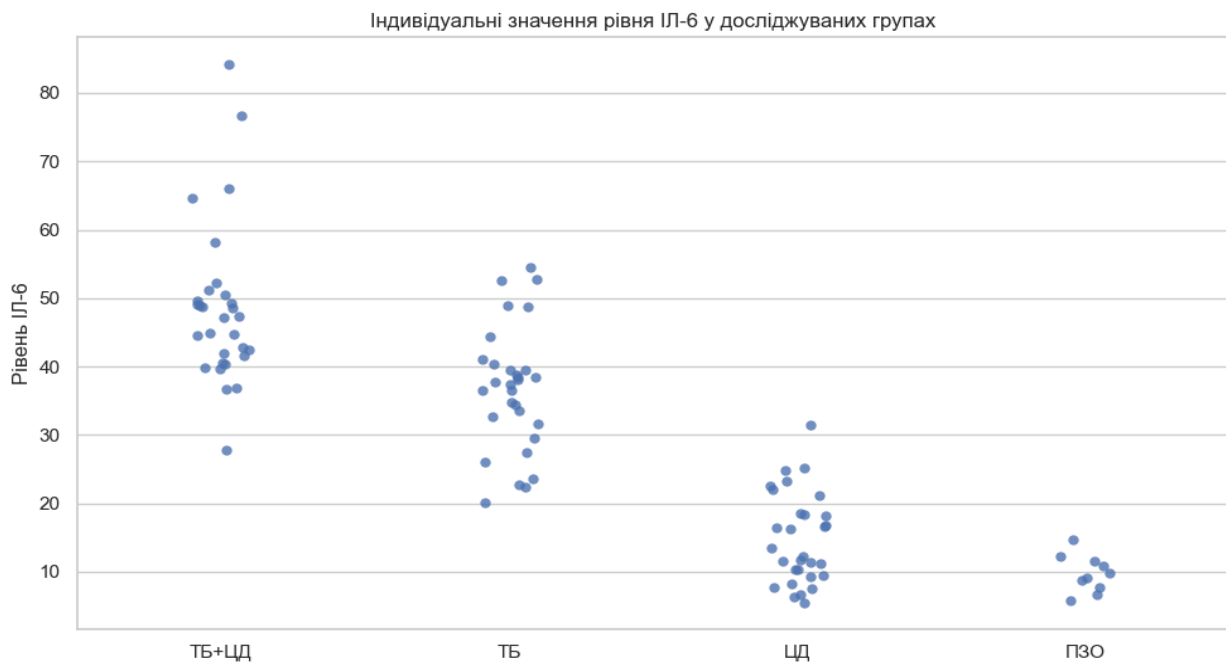
Зростання показника ІЛ-10 при ЦД 2 типу пояснюється бажанням організму стримати надмірне запалення, щоб захистити В-клітини підшлункової залози та ендотелій судин від пошкодження [218].

Важливим індикатором при дослідженні цього показника, є його підвищення у пацієнтів, у яких в подальшому буде встановлено неефективне лікування туберкульозу. Це може вказувати на неефективну відповідь імунної системи таких пацієнтів, і як наслідок, МБТ уникають знищення і є більш стійкими до виживання. Організм надмірно активує вироблення цього цитокіну, щоб локалізувати ураження легеневої тканини та стримати запалення.

На початку дослідження нами було обрано саме цей цитокін, з метою оцінки активності захворювання в різних групах пацієнтів. Дослідивши ж його, стало зрозуміло, що цілком реально використовувати його для прогнозування перебігу з розвитком неефективного лікування. Ми можемо констатувати, що підвищення рівня ІЛ-10 свідчить про активацію компенсаторних протизапальних механізмів у відповідь на хронічне системне запалення.

Комплексне вивчення цього цитокіну привело нас до висновку, що ІЛ-10 потенційно може використовуватися як терапевтична мішень при лікуванні пацієнтів з поєднаною патологією туберкульозу та цукрового діабету 2 типу.

Наступним важливим показником було обрано ІЛ-6, який є прозапальним цитокіном у патогенезі туберкульозного запалення. Як відомо з літературних джерел, його підвищений рівень сприяє активації імунної відповіді проти МБТ при ТБ, та хронічним системним запаленням при ЦД 2 типу. В той час як надмірна продукція може призводити до тканинного пошкодження.

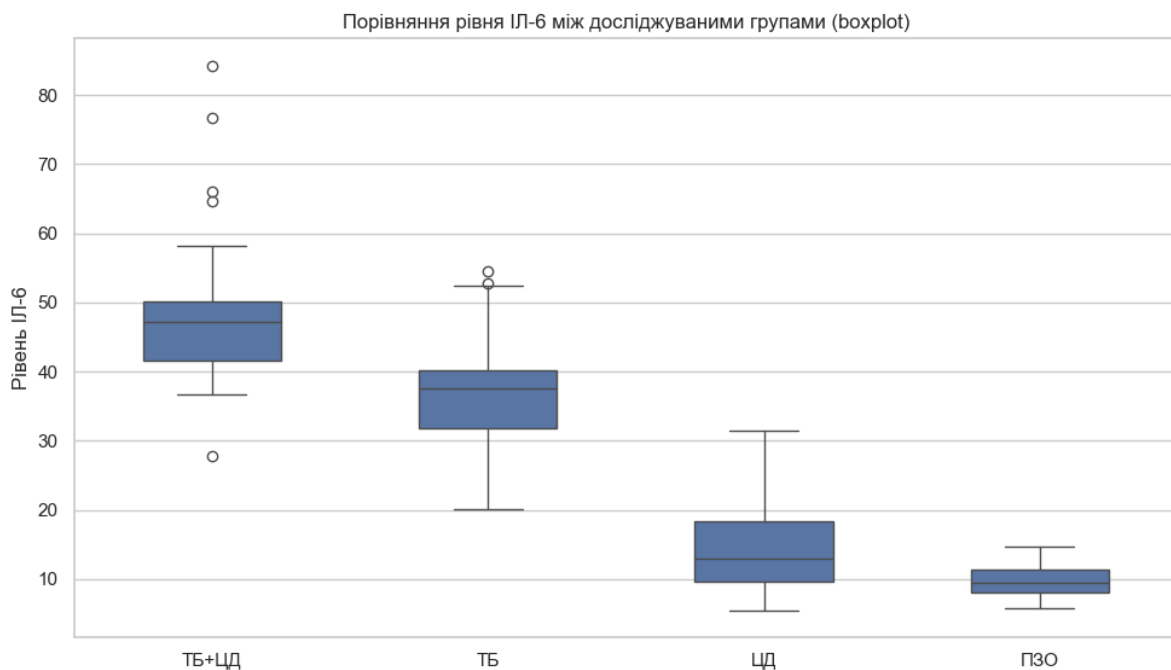


**Рисунок 6.1.3. Порівняння рівня ІЛ-6 між досліджуваними групами**

Оскільки ЦД 2 типу характеризується хронічним низькорівневим запаленням, центральним медіатором якого є ІЛ-6, наше дослідження довело важливість визначення рівня даного цитокіну. Те, що ІЛ-6 вказує на запалення при ЦД 2 типу, сприяє інсулінорезистентності та асоціюється з ризиком розвитку

серцево-судинних ускладнень відомо з чисельних міжнародних досліджень [16]. Але, нами доведено його прогностичну значущість у пацієнтів з поєднаною патологією (рисунок 6.1.3). Це прослідковується при порівнянні рівнів цього показника у всіх групах дослідження.

У пацієнтів 1 групи спостерігається підвищення рівня ІЛ-6, з коливанням від 27,8 до 84,2 пг/мл, що демонструє активну запальну відповідь при поєднанні захворювань. У 2 групі рівні ІЛ-6 варіюють від 20,1 до 54,5 пг/мл, що може вказувати в загальному на слабшу прозапальну відповідь. Найнижчі рівні спостерігались в 3 групі, де концентрація не перевищувала 25 пг/мл, та в групі ПЗО на рівні 15 пг/мл, що відповідає фізіологічній нормі.



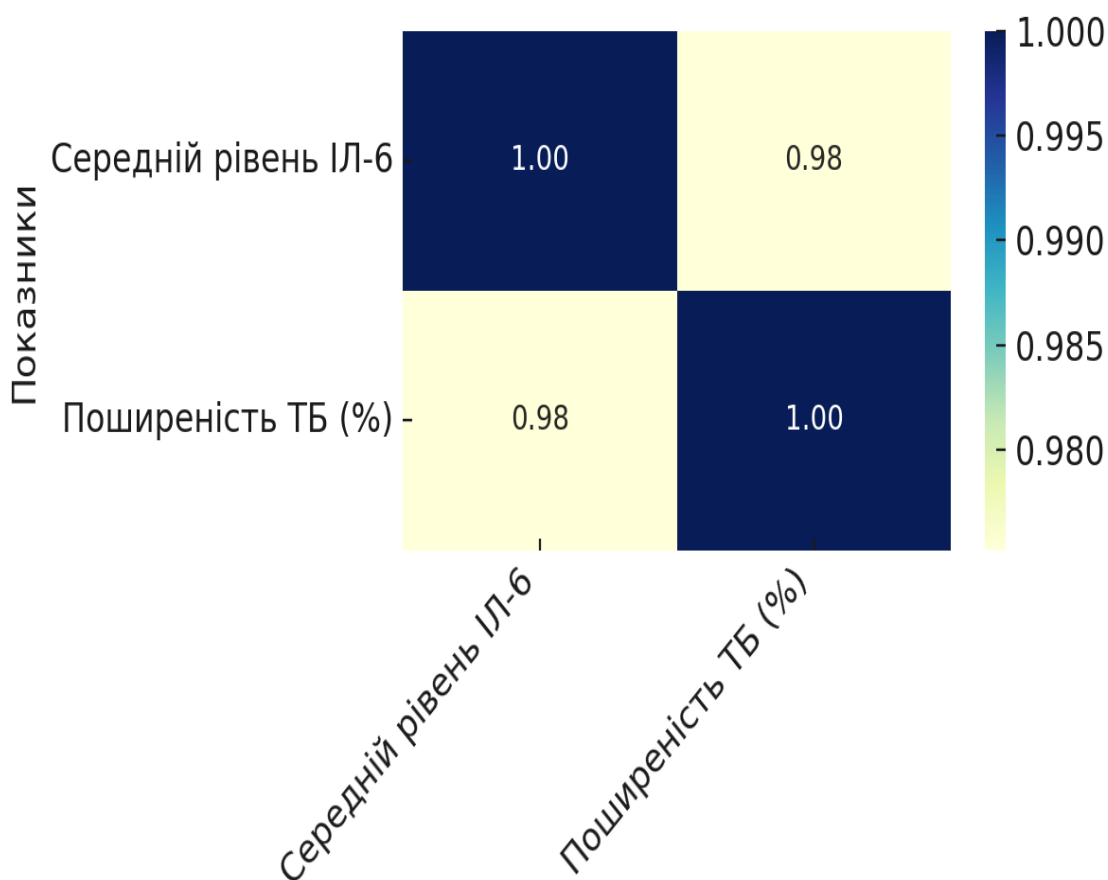
**Рисунок 6.1.4. Порівняння рівня ІЛ-6 між досліджуваними групами**

Діаграма показує розподіл рівня ІЛ-6 у чотирьох групах дослідження. Найвищі медіанні значення у групі пацієнтів з поєднаною патологією – 47 пг/мл, що свідчить про посилене запалення. У групі 2 цей показник склав – 37 пг/мл і є суттєво вищим аніж у хворих на ЦД – 16 пг/мл. У ПЗО показник відповідає фізіологічній нормі і склав – 10 пг/мл.

На діаграмі також візуалізуються аномальні значення в пацієнтів 1 групи, так звані аутлаєри, що показує різний ступінь запальної активності серед пацієнтів з поєднаною патологією. Даний статистичний аналіз підкреслює

тенденцію до зростання показника ІЛ-6, як відповідь на інфекційно-запальний процес поєднаний з метаболічними порушеннями у пацієнтів з поєднаною патологією.

Кореляційний аналіз довів, що підвищений рівень ІЛ-6 в групі 1 та групі 2 має позитивну кореляцію з поширеністю ТБ процесу в легеневій тканині (рисунок 6.1.5). В пацієнтів з фіброзно-кавернозними, міліарними формами та казеозною пневмонією, показник був вищим у 1.7-2,2 рази, порівняно з пацієнтами в яких встановлювався діагноз інфільтративного та вогнищового туберкульозу.



**Рисунок 6.1.5. Теплова діаграма кореляції між ІЛ-6 і поширеністю ТБ**

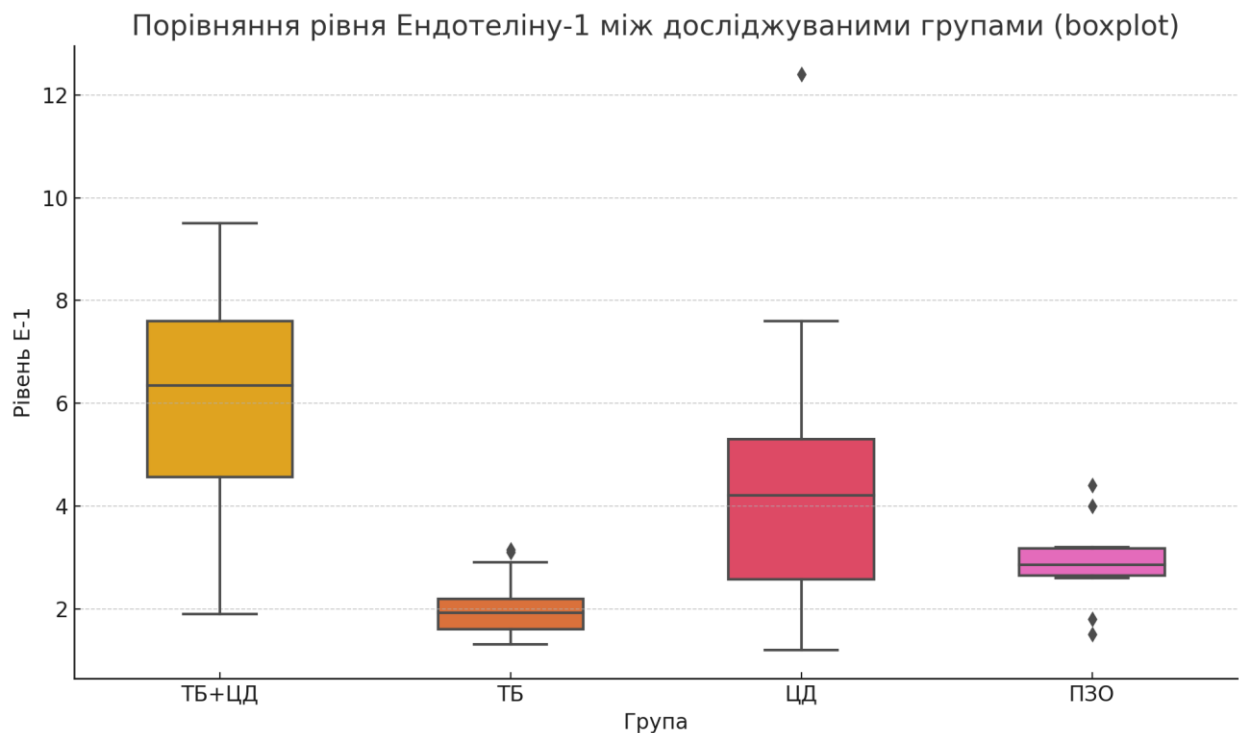
Коефіцієнт Пірсона:  $r = 0.98$ , що свідчить про майже лінійний зв'язок на рівні груп. Це може означати, що чим вищий рівень ІЛ-6, тим більш поширене ураження легень при туберкульозі, особливо в поєднанні з цукровим діабетом.

Провівши поглиблене вивчення можливості використання ІЛ-6 як прогностичного маркера, виявлено, що у пацієнтів з високими рівнями цього



рівні ендотеліну-1 спостерігаються у 1 групі, зі значеннями вище – 6 пг/мл. Досить цікавим є той факт, що у пацієнтів з ізольованим туберкульозом рівень Е-1 стабільно знижений, менш варіабельний із середнім значенням – 2,1 пг/мл. У 3й групі дослідження виявлено широкий розкид значень, включаючи поодинокі екстремальні рівні – 12,5 пг/мл, що може бути проявом судинних ускладнень і декомпенсацією процесу. ПЗО мають найнижчі рівні, що цілком узгоджується з фізіологічною нормою.

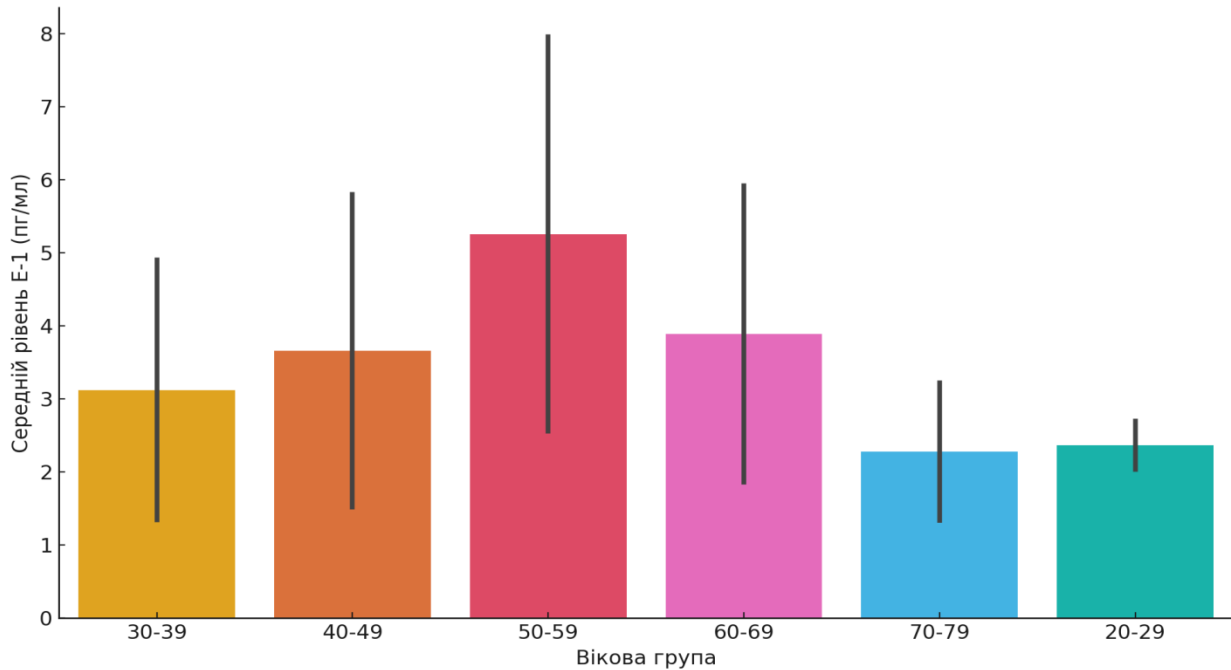
У пацієнтів з ТБ виявлено його підвищений рівень та незначну кореляцію з тяжкістю перебігу основного захворювання. Патофізіологічно це можна пояснити його вазоконстрикторною дією та сприяння запаленню, що посилює ураження легеневої тканини.



**Рисунок 6.1.7. Порівняння рівня Е-1 між досліджуваними групами**

Як видно з boxplot – діаграми, найбільший розмах та медіанні значення рівня Е-1 спостерігаються у групі з поєднаною патологією.

Таким чином, встановлено достовірне зростання рівня Е-1 у пацієнтів із поєднаною патологією ТБ/ЦД у порівнянні з іншими групами дослідження, що підкреслює важливість моніторингу ендотеліальної дисфункції у таких пацієнтів.



**Рисунок 6.1.8. Середні показники рівня Е-1 у різних вікових групах. Значення подано як середнє  $\pm$  стандартне відхилення**

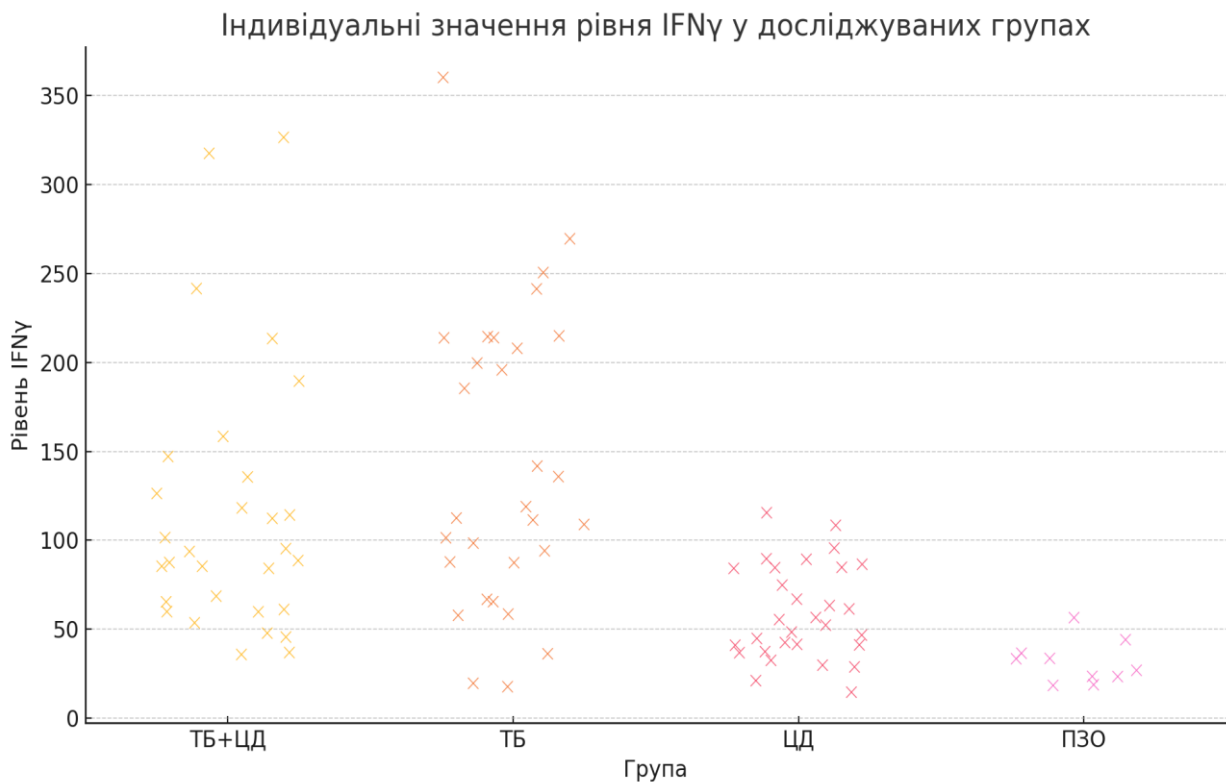
Нам було цікаво прослідкувати середні рівні показника Е-1 в різних вікових групах наших пацієнтів. Найвищі середні рівні зафіксовано у віковій категорії 50-59 років, що вказує на максимальний ступінь ендотеліальної дисфункції саме в цьому віковому проміжку. Пацієнти молодших вікових груп та старше 70 років, мають найнижчі значення цього показника. Отримані дані узгоджуються з літературними, щодо вікових змін судинного ендотелію [53].

Отже, резюмуючи отримані результати по даному цитокіну, ми дійшли висновку, що підвищення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету підкреслює його роль як потенційного біомаркера ендотеліальної активації та системного запалення при коморбідній патології.

Наступним маркером, який ми обрали для дослідження, був рівень інтерферону – гамма (INF- $\gamma$ ), який відіграє важливу роль у формуванні імунної відповіді на потрапляння МБТ в організм. Проте, нами не знайдено ґрунтовних досліджень, які б проаналізували вплив INF- $\gamma$  на перебіг та ефективність лікування при поєднаній патології ТБ та ЦД 2 типу.

Відомо, що саме цей цитокін посилює мікробіцидну активність макрофагів і контролює поширення інфекції [178]. Проведений метареґресійний аналіз показав асоціацію між високими рівнями INF-у та прогресуванням латентної туберкульозної інфекції в активний туберкульозний процес [25].

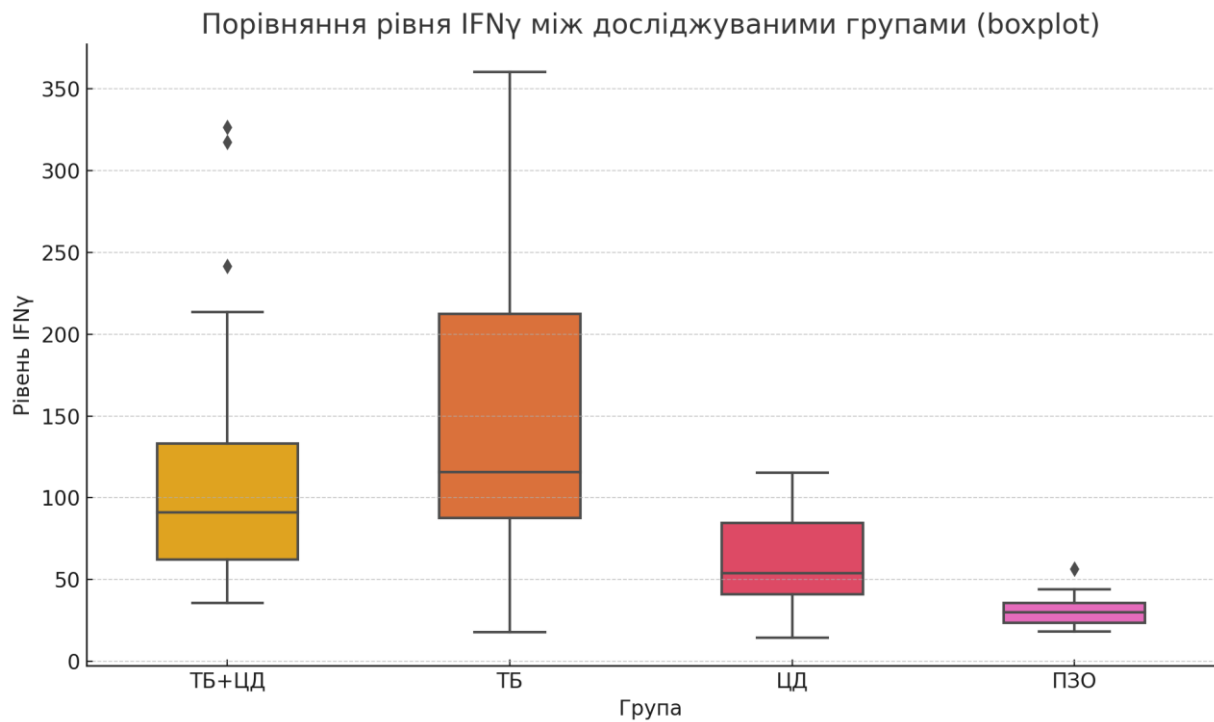
Вплив, який чинить ЦД 2 типу на рівень INF-у на пряму пов'язаний з реактивацією та перебігом ТБ процесу в організмі. При проведенні нашого дослідження встановлено, що у пацієнтів з ЦД рівень INF-у достовірно нижчий ніж у інших групах дослідження (рисунок 5.1.9). Розуміючи патофізіологію та цитокінову регуляцію при інфекційному та метаболічному запаленні можна дійти висновку, що зниження рівня INF-у при ЦД 2 типу знижує опірність організму до розмноження МБТ та є одним з чинників переходу ЛТІ в активний ТБ процес.



**Рисунок 6.1.9. Індивідуальні значення рівня IFN- $\gamma$  у досліджуваних групах**

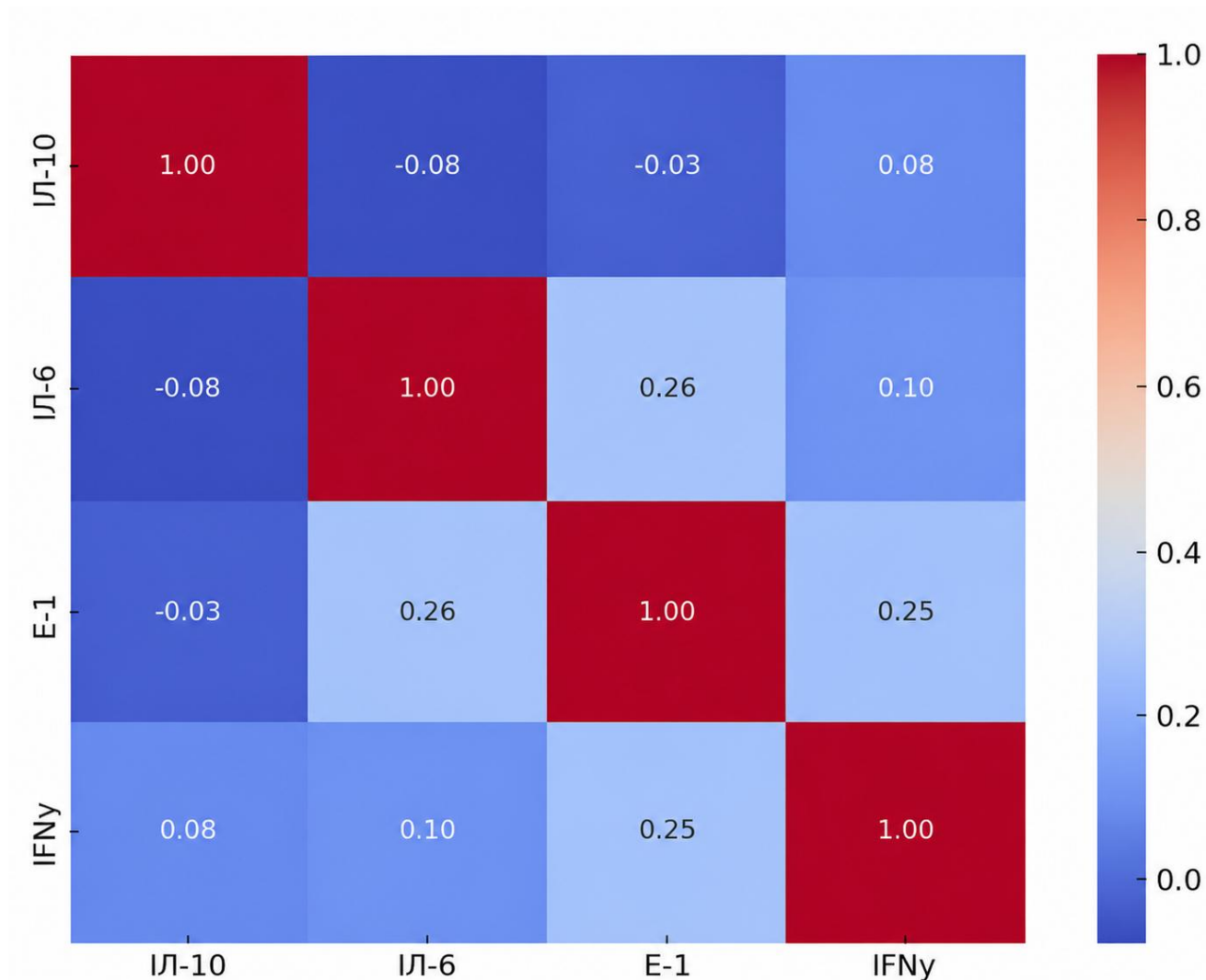
На графіку подано індивідуальні рівні IFN- $\gamma$  у чотирьох досліджуваних групах. Найвища варіабельність та пікові значення спостерігаються в групі 2, що вказує на посилену імунну відповідь при туберкульозному запаленні. У пацієнтів

1 групи рівні IFN- $\gamma$  теж переважно високі, але достовірно нижчі, ніж при туберкульозі без супутньої патології. Це можна пояснити системною запальною відповіддю на фоні поганого глікемічного контролю при поєднаній патології. Пацієнти ж з цукровим діабетом мали нижчі показники, аніж в інших групах. Рівень IFN- $\gamma$  в ПЗО відповідає фізіологічній нормі.



**Рисунок 6.1.10. Порівняння рівня IFN $\gamma$  між досліджуваними групами (boxplot)**

На даному рисунку можна побачити розподіл значень IFN- $\gamma$  з урахуванням медіани, кuartилів та екстремальних значень. 2 група дослідження має найвищу медіану IFN- $\gamma$ , група 1 – дещо нижчу, а групи ЦД та ПЗО мають найнижчі рівні. Це свідчить про домінування імунної активації при активному ТБ без метаболічних порушень.



**Рисунок 6.1.11. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями ІЛ-10, ІЛ-6, Ендотеліну-1 (Е-1) та IFN $\gamma$  у пацієнтів з ТБ+ЦД**

- Позитивні кореляції (відтінки червоного), де значення ростуть разом.
- Негативні кореляції (відтінки синього), де одне значення зростає, інше – падає.
- Значення ближчі до 1 або -1 свідчать про сильніші зв'язки.

Теплова карта демонструє кореляційну матрицю між чотирма імунологічними біомаркерами, визначеними у групі пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету. Стовпці та рядки відображають біомаркери, а числові значення – коефіцієнти парної кореляції Пірсона. Для ефективної боротьби з ТБ інфекцією організм намагається збалансувати прозапальну відповідь для запобігання надмірного запалення, що чітко

візуалізується в позитивних кореляційних зв'язках між показником INF-у та ІЛ-10.

Виявлені помірні позитивні кореляції між ІЛ-10 і IFN $\gamma$ , а також між ІЛ-10 і ІЛ-6 можуть свідчити про злагоджену взаємодію прозапальних і протизапальних цитокінів при коморбідному процесі. Відсутність сильної кореляції з рівнем Ендотеліну-1 вказує на можливу автономність судинного компонента запалення в контексті імунної відповіді.

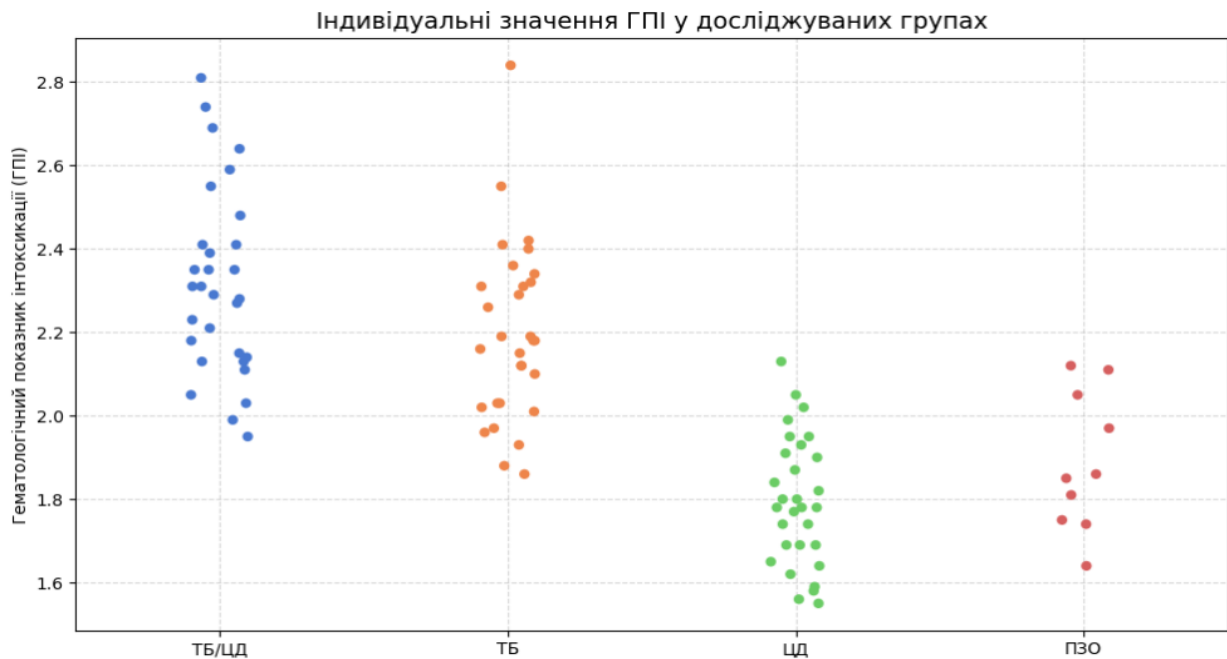
## **6.2. Порівняльний аналіз рівнів ендогенної інтоксикації у пацієнтів з туберкульозом, цукровим діабетом та їх поєднанням**

Фундаментом патогенезу значної кількості інфекційних та неінфекційних хвороб є синдром ендогенної інтоксикації [12]. Шляхів формування ЕІ декілька, серед них: порушення процесів виведення з організму кінцевих продуктів метаболізму, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу та накопичення в організмі вторинних метаболітів, масивне утворення та подальша резорбція в організмі продуктів тканинного розпаду, дія токсичних чинників інфекційного походження [47].

У такий важкий час для економічної складової країни, та медичної галузі зокрема, важливими є прості, доступні, які легко проводити на рівні лікувального закладу та не вимагають додаткових витрат, методи оцінки інтоксикації в пацієнтів інфекційного профілю. Саме таким методом є розрахунок інтегральних формалізованих показників. Основою цих показників є досвід клініцистів та науковців, завдяки яким були встановлені різні форми залежності кількісних співвідношень показників крові від проявів ендотоксикозу [178].

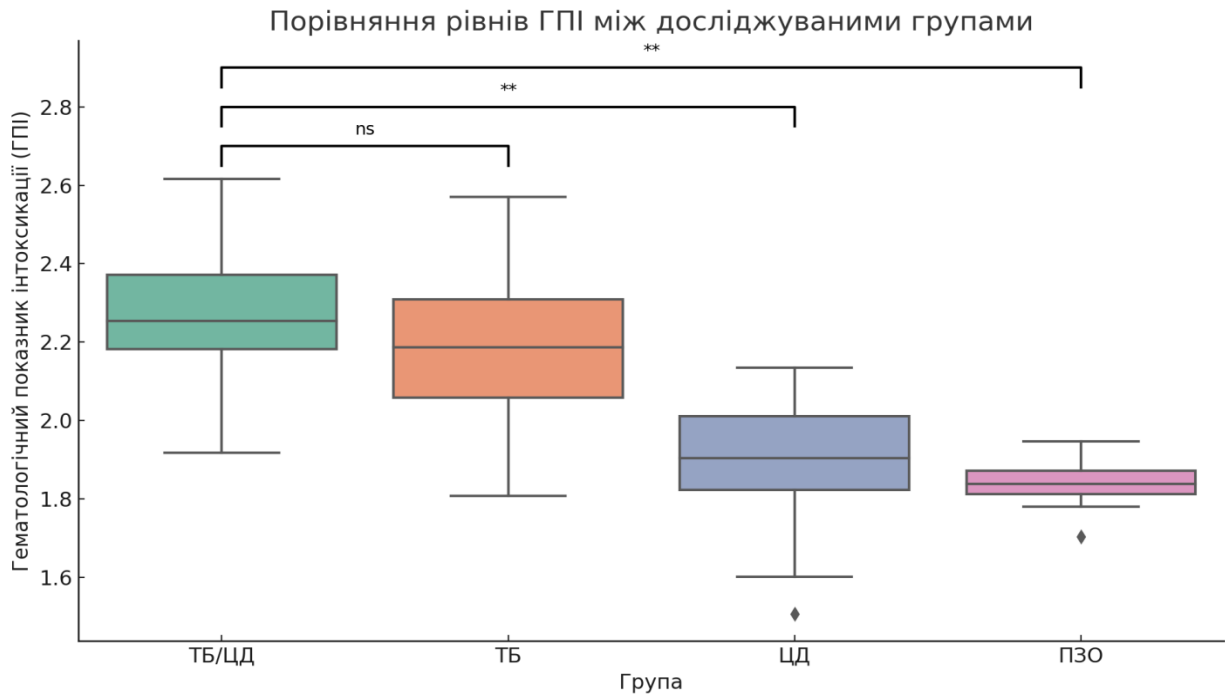
У нашому дослідженні вираховувались десять основних показників ендогенної інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), ядерний індекс (ЯІ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ), індекс співвідношення

лейкоцитів і ШОЕ (ЛШОЕ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), загальний індекс (ЗІ), лімфоцитарний індекс (Лім).



**Рисунок 6.2.1. Індивідуальні значення гематологічного показника інтоксикації у досліджуваних групах**

Аналізуючи отримані дані гематологічного показника інтоксикації встановлено найвищі рівні у групі поєднаної патології  $2.26 \pm 0.18$ . Хоча, група пацієнтів із туберкульозом без супутньої патології суттєво не відрізнялась –  $2.18 \pm 0.19$ , також з широким діапазоном значень. У пацієнтів 3ї і 4ї груп, цей показник не відрізнявся і наближений до фізіологічної норми.

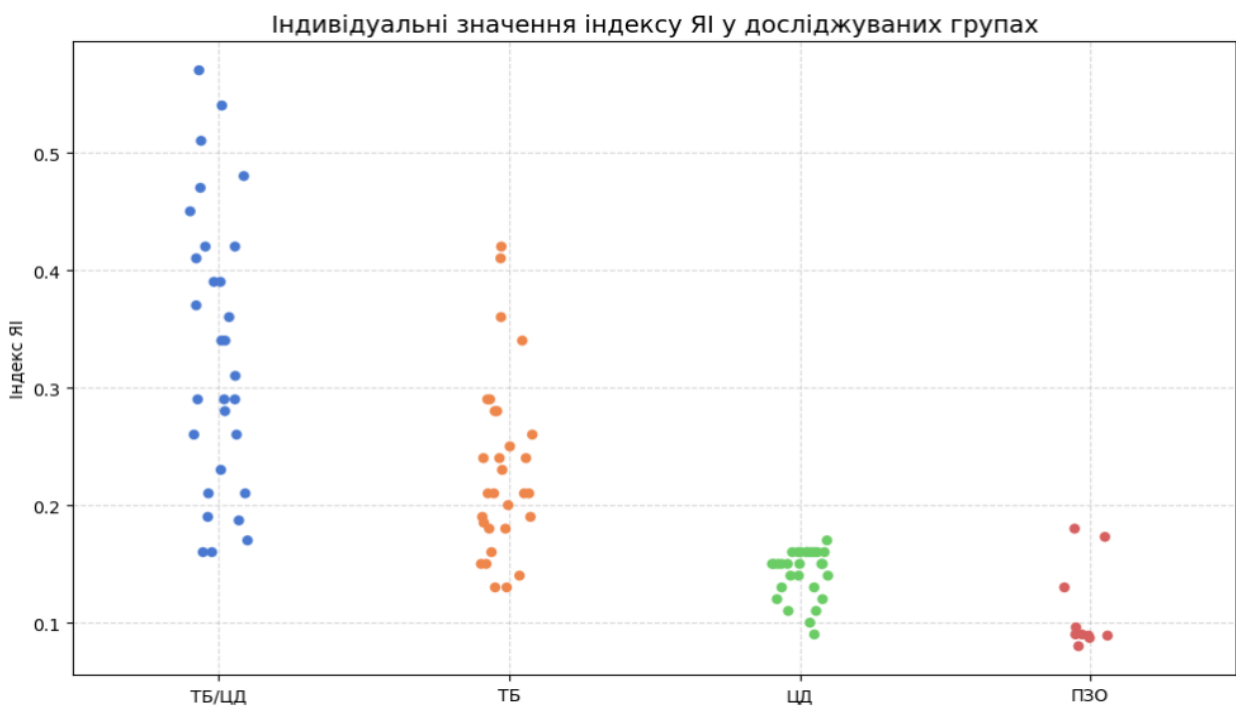


\*\* – статистично значуща різниця

ns – різниця не є статистично значущою

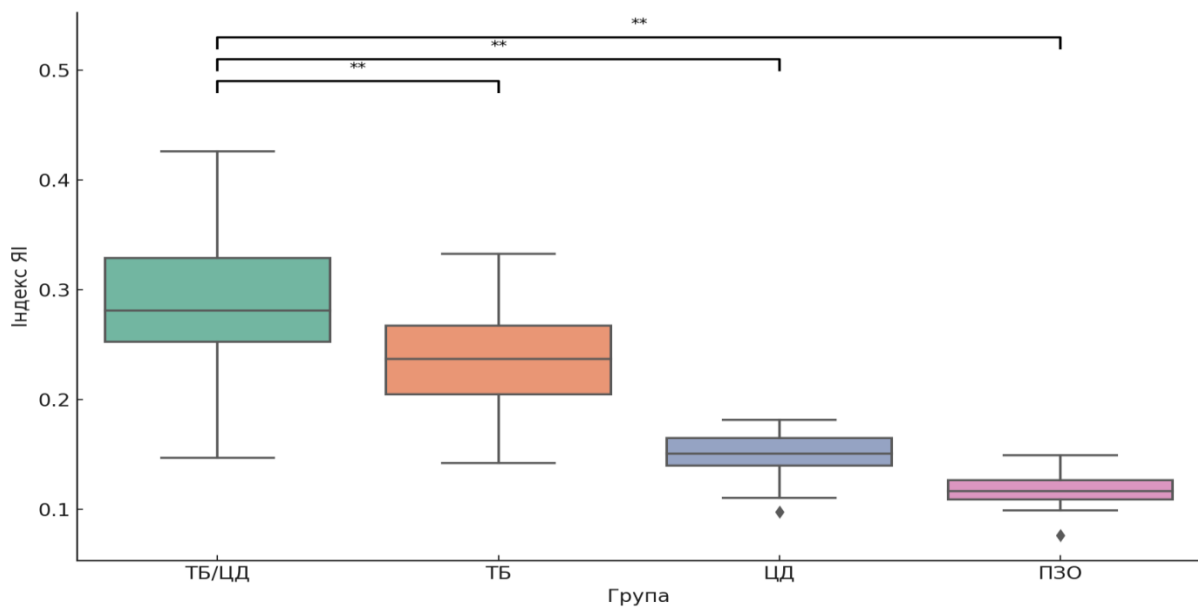
**Рисунок 6.2.2. Графік порівняння boxplot та рівні значущості (\*\* та ns) між досліджуваними групами**

Наступним індексом було досліджено ЯІ (рис. 6.2.3).



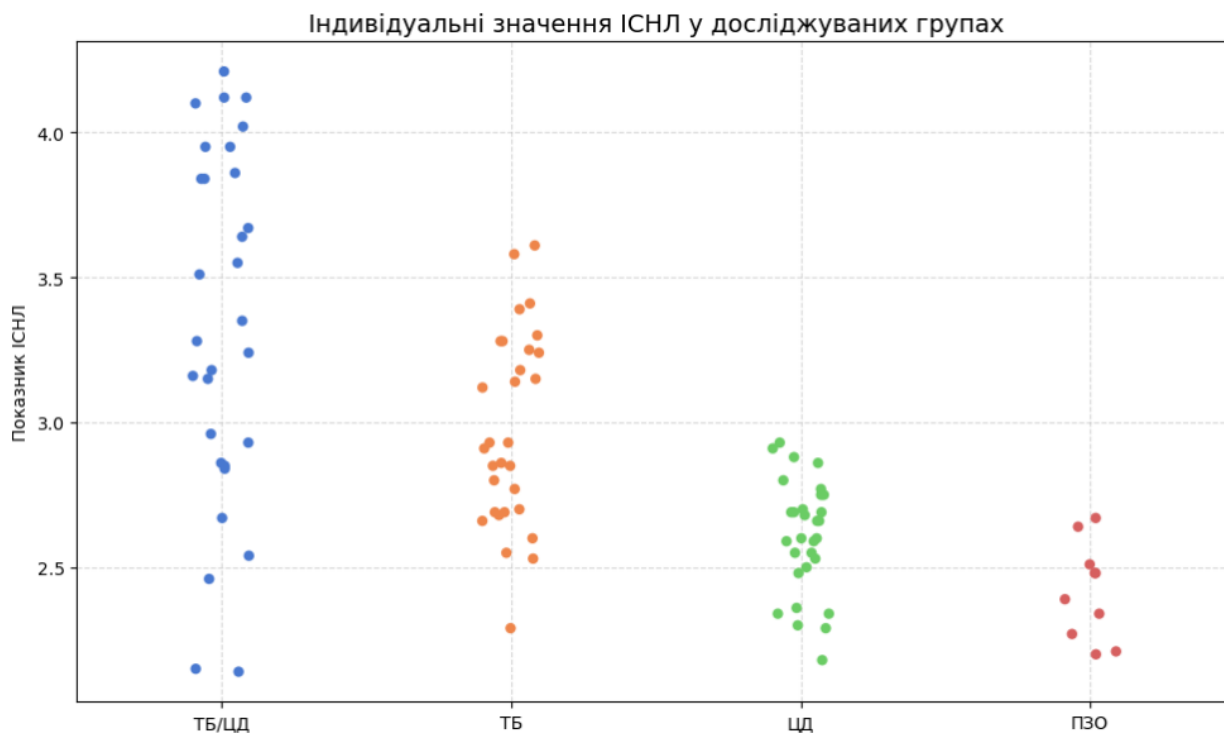
**Рисунок 6.2.3. Індивідуальні значення ЯІ у досліджуваних групах**

На рисунку зображено розподіл індивідуальних значень ядерного індексу в обстежених пацієнтів. Найвищі значення показника спостерігаються в групі пацієнтів з поєднаною патологією, що свідчить про посилену запальну активність клітин крові в умовах метаболічних порушень пов'язаних із цукровим діабетом 2 типу. У групі 2, рівень дещо підвищений, але менш варіативний. У групах пацієнтів з ізольованим ЦД та ПЗО значення індексу є низькими, з максимумом нижче 0.2 у більшості випадків, що може підтверджувати відсутність вираженого запального процесу у даних осіб.



**Рисунок 6.2.4. Діаграма розмаху та рівні значущості показника ЯІ у досліджуваних групах за (boxplot)**

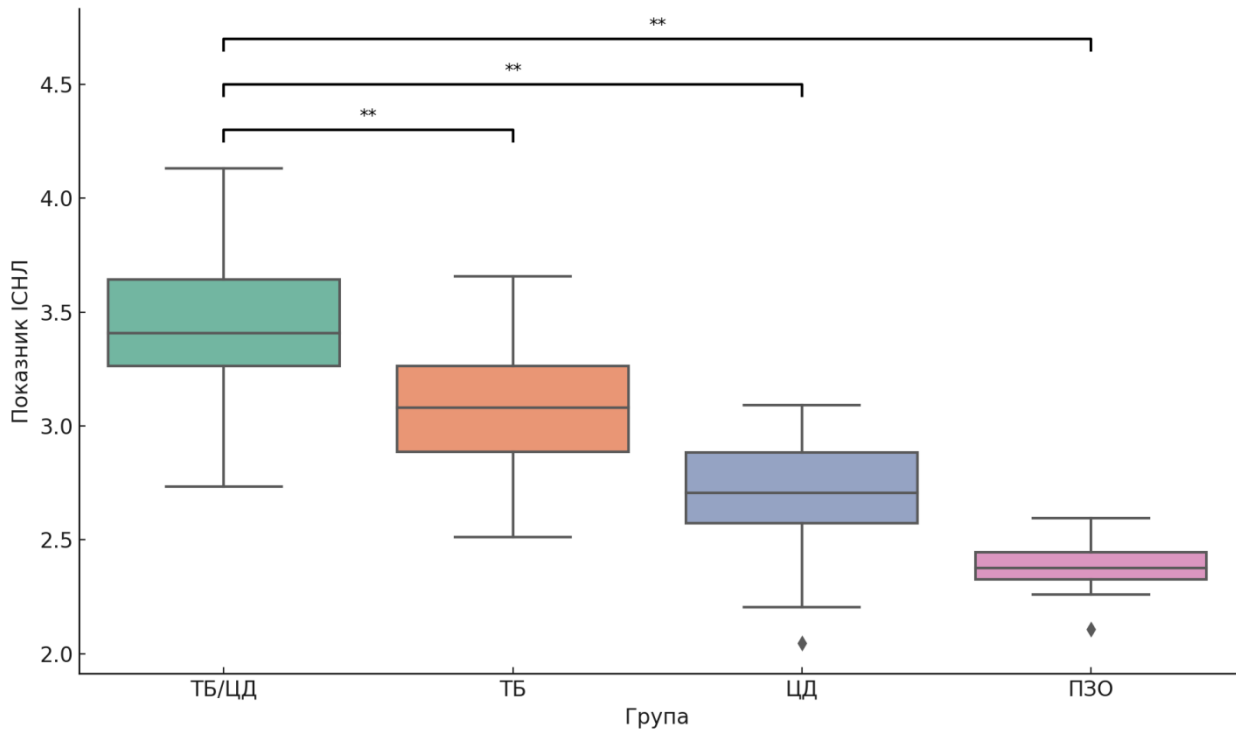
Проведено парні порівняння за допомогою t-тесту показали, що існує вірогідна різниця між пацієнтами 1ї та 2ї груп –  $t = 3.258$ ,  $p = 0.00188$ ; між 1ю та 3ю групами –  $t = 9.878$ ,  $p < 00001$ .



**Рисунок 6.2.5.** Індивідуальні значення співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів у досліджуваних групах

Перехід білого паростка крові на антигенну і цитокінову стимуляцію відображається підвищенням ЯІ та вказує на запальну реакцію середнього ступеня тяжкості [318]. Таке підвищення вказує на інтоксикацію та порушення здатності нейтрофілів виводити антиген що є причиною підвищення показника в пацієнтів з поєднаною патологією.

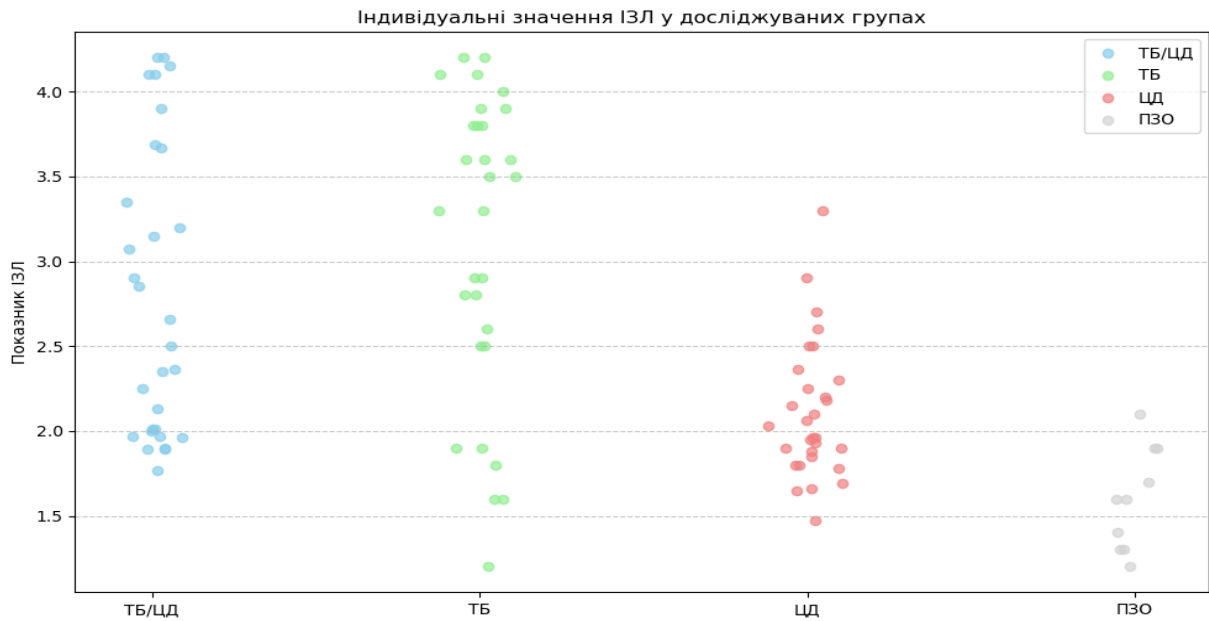
Досліджуючи індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) нами виявлено найвищі значення в групі пацієнтів із коморбідною патологією, з численними індивідуальними рівнями  $> 4.0$ , що свідчить про високий ступінь ендогенної інтоксикації, яка вірогідно зумовлена запальною і метаболічною активністю нейтрофілів у відповідь на обидва захворювання.



**Рисунок 6.2.6. Графік порівняння за boxplot та рівні значущості показника співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів у досліджуваних групах**

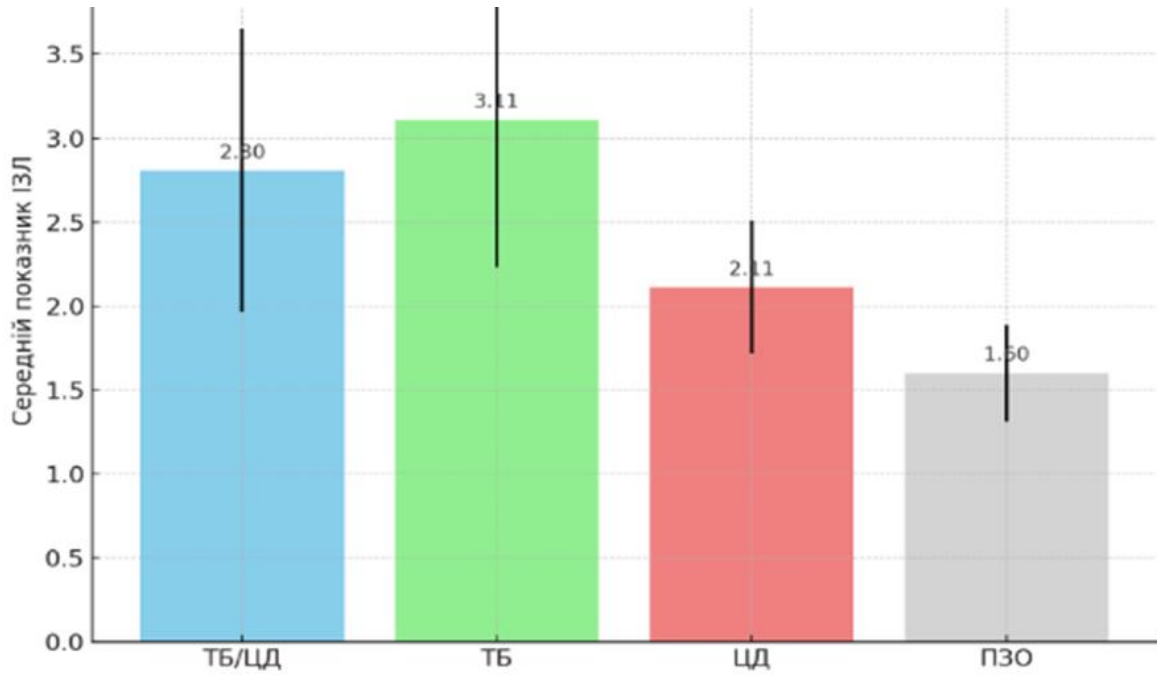
При проведенні парного порівняння виявлено достовірні відмінності між групою пацієнтів з поєднаною патологією та 2ю групою дослідження –  $t = 4.340$ ,  $p=0.00006$ ; 3ю групою –  $t = 9.040$ ,  $p<00001$ . Дані значення доводять, що коморбідність туберкульозу та цукрового діабету значно підсилює нейтрофільно-залежну інтоксикацію.

Наступним досліджуваним індексом був індекс зсуву лейкоцитів крові (рисунок 6.2.7)



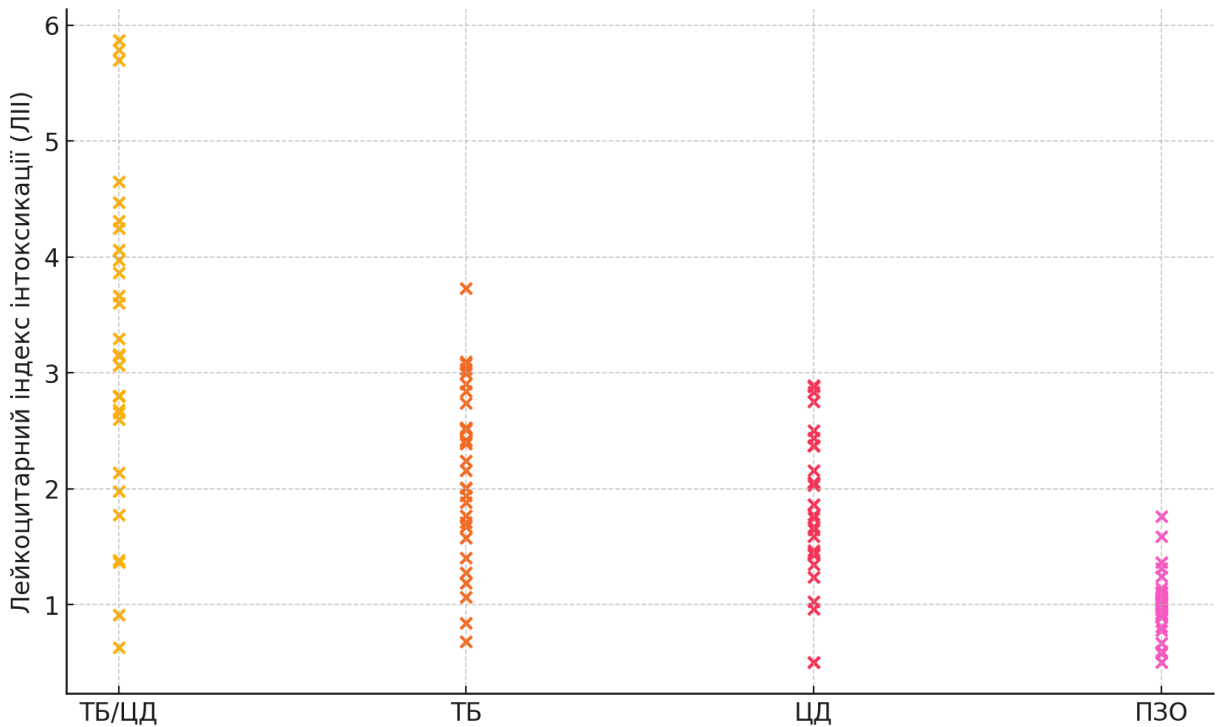
**Рисунок 6.2.7.** Індивідуальні значення індекс зсуву лейкоцитів у досліджуваних групах

На рисунку 6.2.7 представлені індивідуальні значення показника ІЗЛ у чотирьох групах обстеження. Чітко спостерігається зростання показника від 4ї групи до 1ї. Найбільша варіабельність показників спостерігається в групі поєднаної патології – від 1.9 до понад 4.2. Більшість значень сконцентровано в діапазоні 2.0-3.5, що свідчить про виражений запальний процес, обумовлений синергічним впливом обох патологій. У 2й групі показники вірогідно не відрізняються від першої і коливаються в діапазоні 2,5-3,5, що відповідає даним інших дослідників. Пацієнти ж 3ї групи мали достовірно нижчі показники, що показано на рисунку 6.2.8.



**Рисунок 6.2.8. Графік порівняння середніх значень показника індекс зсуву лейкоцитів у досліджуваних групах**

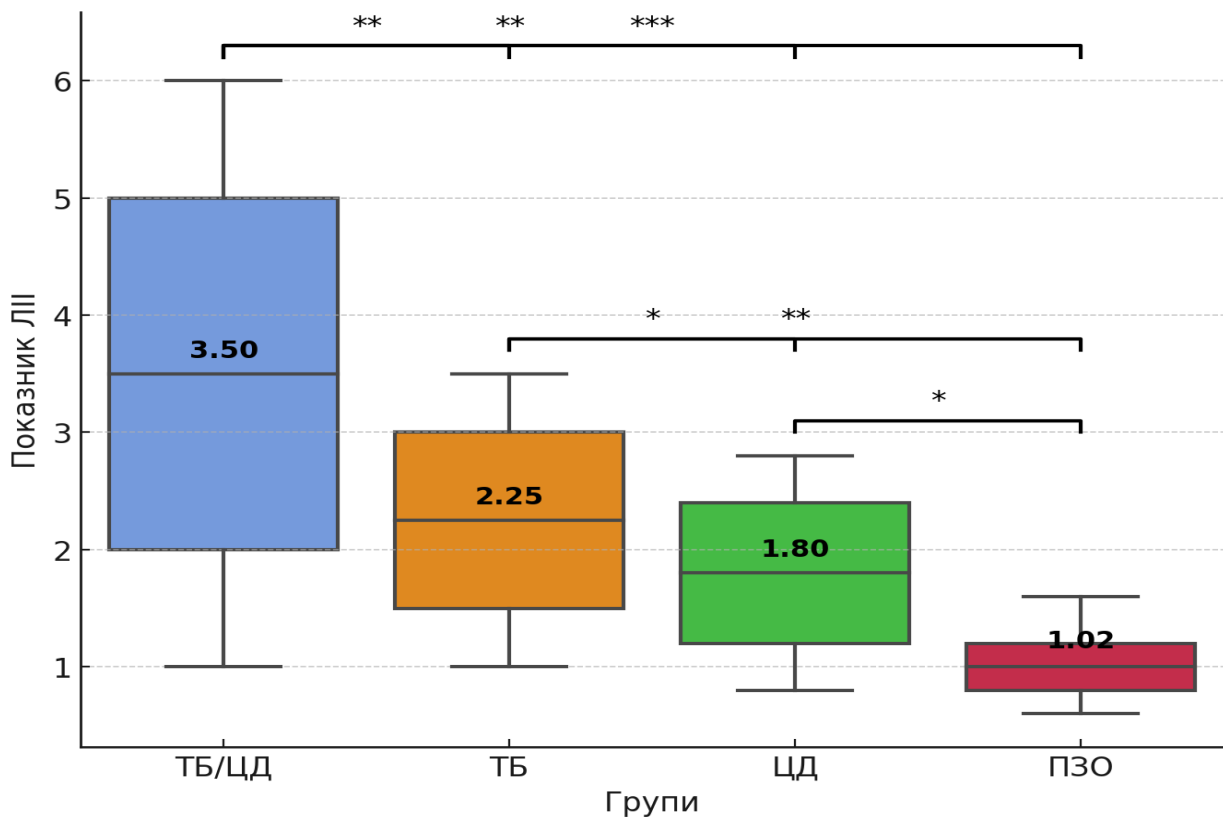
Загалом отримані дані підкреслюють роль ІЗЛ як маркера ступеня запальної відповіді в різних клінічних групах.



**Рисунок 6.2.9. Індивідуальні значення ЛІІ у досліджуваних групах**

Одним з найбільш досліджуваних показників ендогенної інтоксикації є показник ЛШ (рис. 6.2.9). За даним показником можна прослідкувати активацію нейтрофільного пулу в крові, оцінку тяжкості та перебігу захворювання.

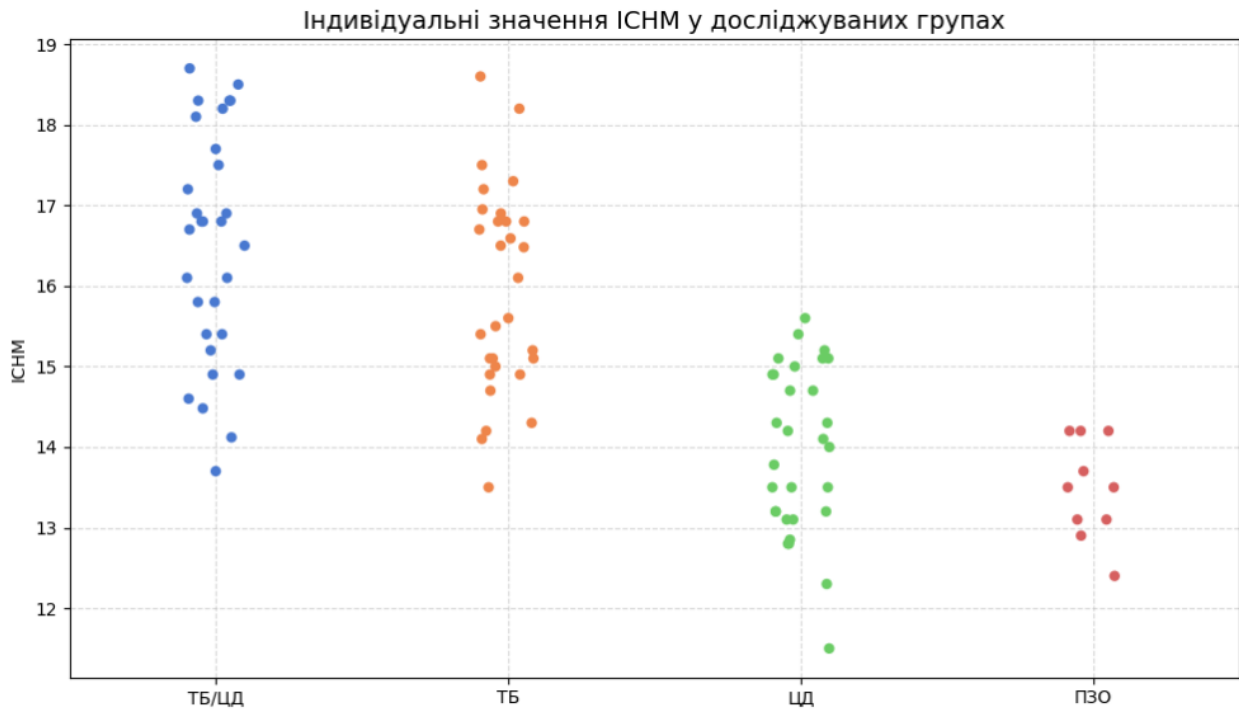
На рисунку візуалізується розподіл показника лейкоцитарного індексу інтоксикації в чотирьох групах дослідження. Найвищі значення виявлені в групі 1, що свідчить про виражену інтоксикацію внаслідок поєданого впливу активного туберкульозного процесу та порушень при цукровому діабеті. Показники 3ї групи були відносно низькими, що може вказувати на наявність хронічного субклінічного запалення. У групі ПЗО показники в межах реферативних значень.



**Рисунок 6.2.10. Графік порівняння boxplot та рівні значущості показника ЛШ у досліджуваних групах**

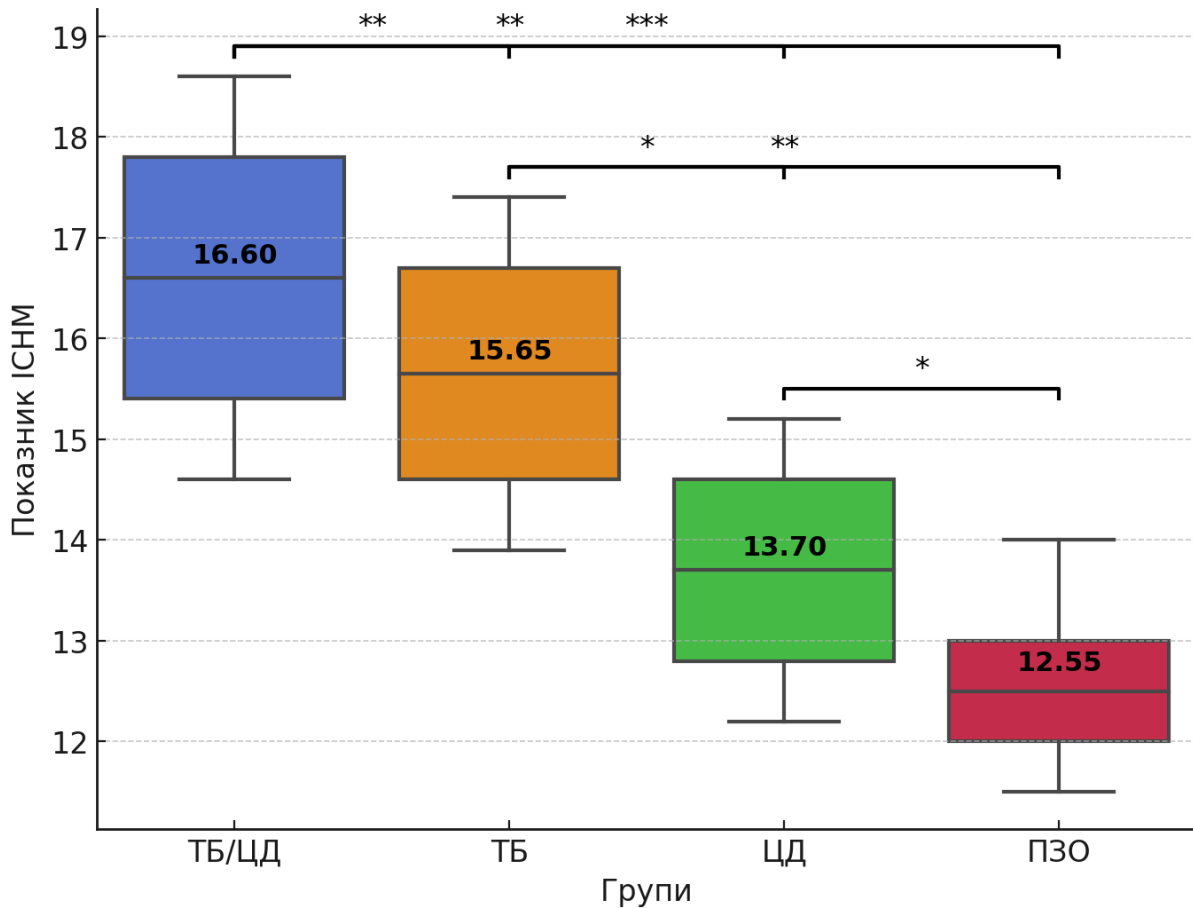
Аналізуючи отримані вище дані, встановлено достовірне підвищення показника ЛШ у всіх клінічних група порівняно з ПЗО. Також виявлено достовірне підвищення показника у групах з туберкульозом легень, в порівнянні, з пацієнтами 3ї групи ( $p < 0,05$ ).

Ще одним показником, який було нами обрано для оцінки запального процесу в організмі та імунної відповіді пацієнта був ІСНМ (рис. 6.2.11). Він допомагає встановити гостру фазу запалення та прогноз тяжкості перебігу захворювань.



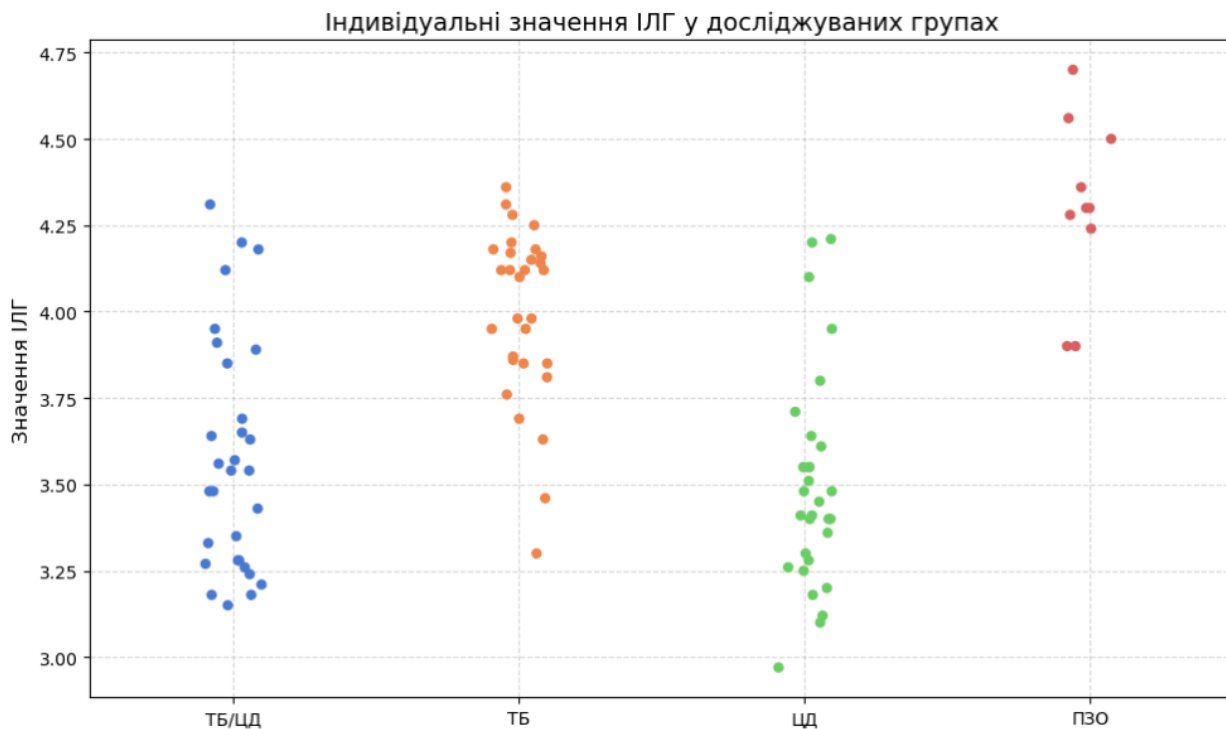
**Рисунок 6.2.11. Індивідуальні значення ІСНМ у досліджуваних групах**

На рисунку представлено розподіл показника ІСНМ у чотирьох групах дослідження. Найвищі значення спостерігаються у 1й та 2й групі дослідження, тобто в пацієнтів з посиленою активацією нейтрофільної ланки імунної відповіді в умовах бактеріальної інфекції. Група пацієнтів з цукровим діабетом демонструвала помірно підвищені значення ІСНМ, що може бути наслідком хронічного запального навантаження, яке притаманне метаболічному синдрому.



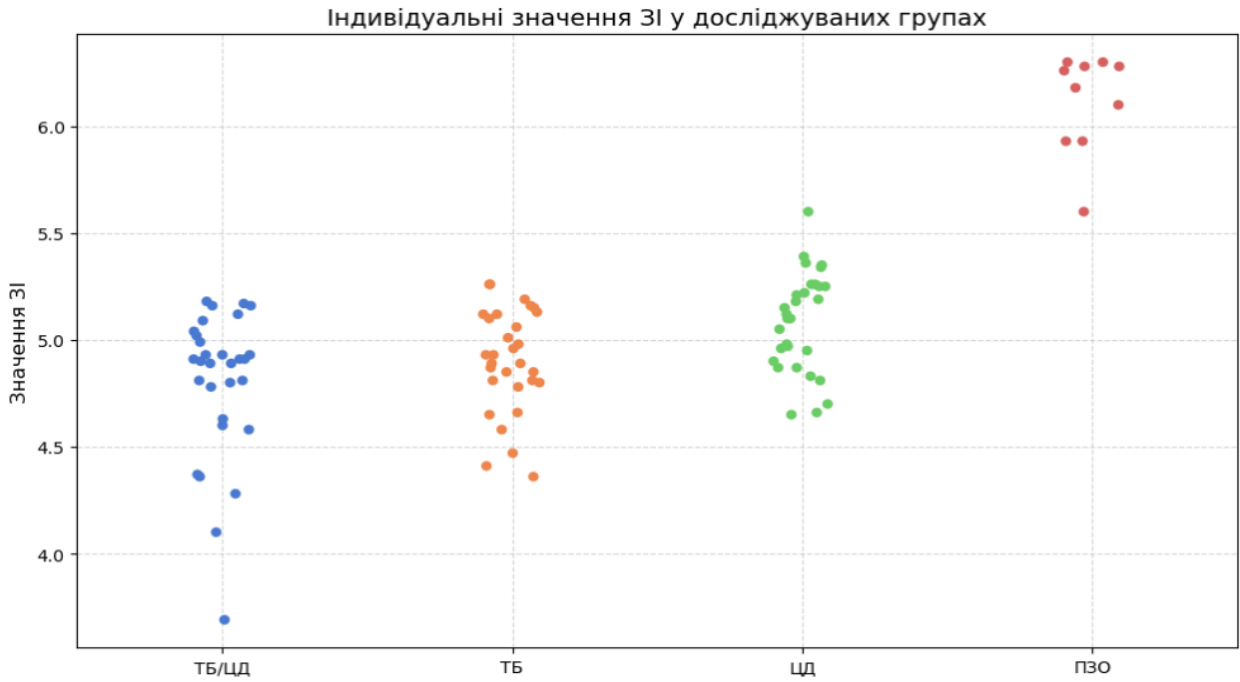
**Рисунок 6.2.12. Діаграми розмаху та рівні значущості показника ІСНМ у досліджуваних групах**

При проведенні парного порівняння виявлено достовірні відмінності між групою пацієнтів з поєднаною патологією та 3ю групою дослідження –  $t = 3.250$ ,  $p=0.0004$ ,  $p<00001$ . Результати показали, що даний індекс може використовуватись як простий і доступний маркер оцінки ступеня активації нейтрофільної і моноцитарної ланок імунітету у пацієнтів з поєднаною патологією.



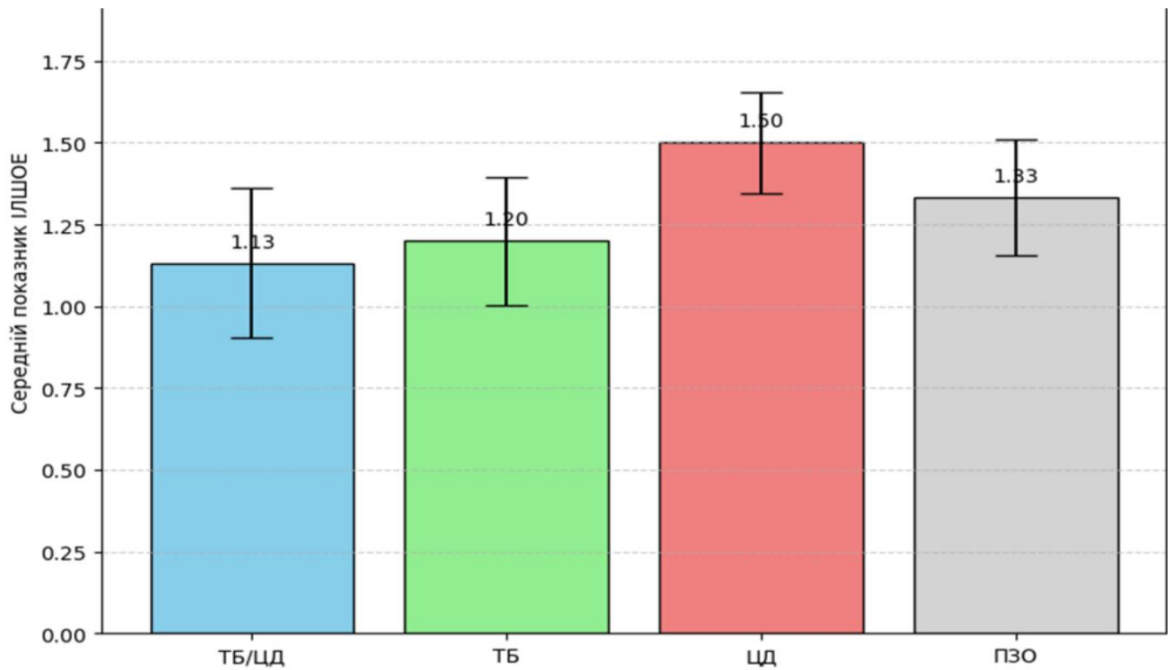
**Рисунок 6.2.13. Індивідуальні значення ІЛГ у досліджуваних групах**

Деякі показники, такі як ІЛГ (рис. 6.2.11), ЗІ (рис. 6.2.12) та ІЛШОЕ (рис. 6.2.13) не показали значущих відмінностей в групах дослідження. Незначні відхилення і розбіжності у цих показниках виявлено, проте, достовірної різниці між групами дослідження встановлено не було, що також корелює з деякими дослідженнями цих показників у пацієнтів з туберкульозом та вказує на незначущість їх при дослідженні поєднаної патології туберкульозу та цукрового діабету.



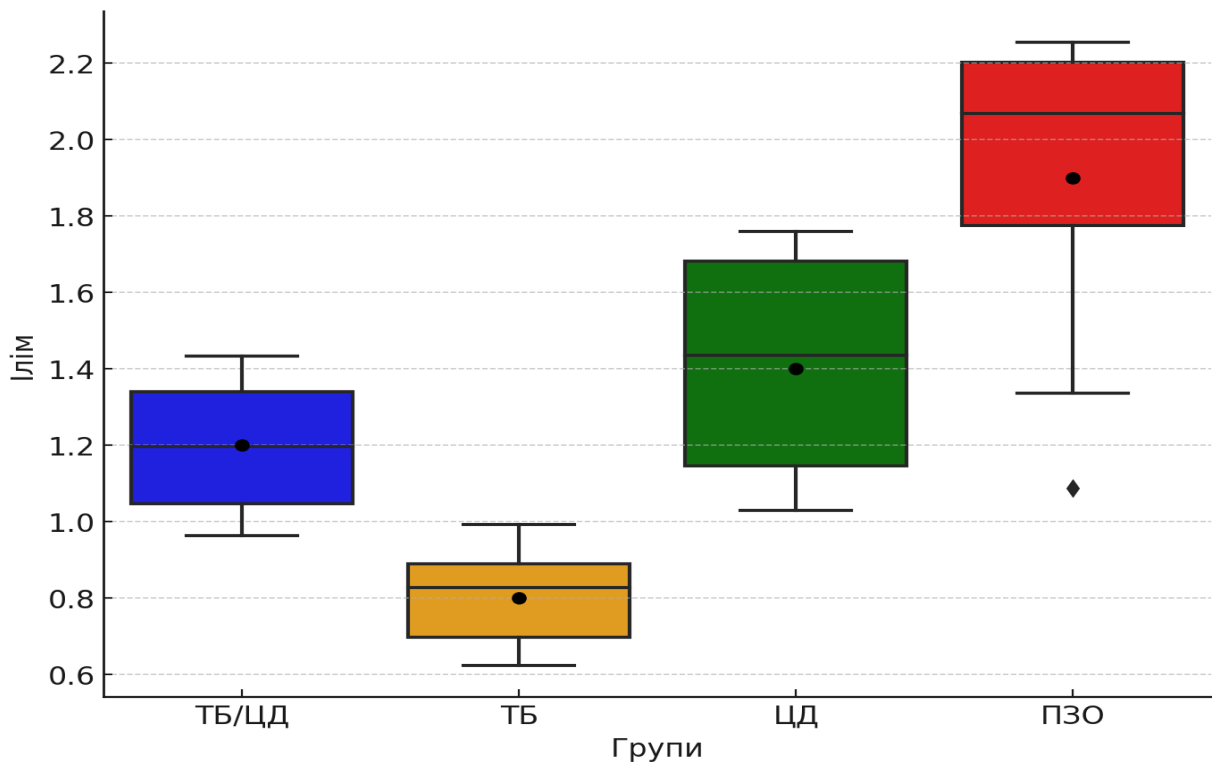
**Рисунок 6.2.14. Індивідуальні значення ЗІ у досліджуваних групах**

На рисунку вище представлено розподіл показника загального індексу в чотирьох досліджуваних групах. Показники виявились підвищеними, але відносно стабільними у всіх групах дослідження.



**Рисунок 6.2.15. Середні значення показника ІЛШОЕ у досліджуваних групах**

На рисунку 5.2.13 представлено середні показники індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ в чотирьох досліджуваних групах. Показники не мали вірогідної відмінності в різних групах і не були значущими в нашому дослідженні.



**Рисунок 6.2.16. Середні значення показника Ілім у досліджуваних групах**

Останнім показником ендогенної інтоксикації який ми вивчали, був лімфоцитарний індекс. Достовірно найнижчі значення цього показника спостерігаються в 1й і 2й групі дослідження ( $p < 0,05$ ), що вказує на пригнічення клітинної ланки імунітету на фоні активного інфекційного запалення.

Отримані результати вказують що своєчасна і рання корекція виявлених порушень дозволить досягнути кращого ефекту в комплексному лікуванні хворих з поєднаною патологією.

Резюмуючи отримані результати можна стверджувати, що у пацієнтів з поєднаною патологією ТБ/ЦД інтенсивність варіацій імунних захисних реакцій в подібних клінічних ситуаціях виявилась нижчою, ніж у пацієнтів без супутньої патології.

Отже, асоціація між цукровим діабетом та туберкульозом являє собою загрозливу синергію для імунної системи організму і характеризується одночасним інфекційним та метаболічним типами запалення, а несвоєчасна корекція викликаних порушень призводить до погіршення загального стану пацієнтів та зниження ефективності лікування основного захворювання.

Достовірно встановлено кореляцію показників системної запальної відповіді та порушень вуглеводного обміну різного ступеня, та як наслідок, дисфункцію захисних механізмів організму при гіперглікемії.

У даному розділі нами доведено, що під реактивністю можна розуміти комплекс взаємопов'язаних реакцій, що виникають під впливом пошкоджуючого фактора, (власне ТБ процес та супутнє приєднання цукрового діабету) наслідком чого є формування системної запальної відповіді організму. Кінцевою ж метою є розробка науково доведених індивідуалізованих підходів до патогенетичної терапії пацієнтів з поєднаною патологією ТБ/ЦД, шляхом вивчення ендогенної інтоксикації організму як складової системної запальної відповіді. Ефективність лікування туберкульозного процесу залежить від імунної реактивності організму пацієнта та варіанту коморбідної патології, що визначають характер системної запальної відповіді.

Провівши поглиблене вивчення можливості використання ІЛ-6 як прогностичного маркера, виявлено, що у пацієнтів з високими рівнями цього показника вірогідно подовжуються терміни бактеріовиділення  $\pm 0,8$  місяців; частіше виявлення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати  $\pm 1,65$  рази; відсутність регресії на рентгенограмі в кінці інтенсивної фази лікування  $\pm 2,18$  разів. Такі дані дозволяють використовувати його в якості прогностичного маркера неефективного лікування пацієнтів, особливо, за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. Підвищення рівня ІЛ-10 вказує на хронізацію запального процесу і адаптацію організму до тривалого запалення.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

[153] Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Ghinda S. The Role of Cell-Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis

- Associated with HIV Infection. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:16-23. doi: [10.30978/TB2023-4-16](https://doi.org/10.30978/TB2023-4-16) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [222] Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. The prevalence and influence of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023; 41[Suppl 3]: e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1].
- [224] Semianiv I. Adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the 2nd International E-conference Aspects of Microbiology in Healthcare Sectors; 2022 Jan 30; Dhaka, Bangladesh. Primeasia University; 2022, p. 66-7.
- [250] Todoriko LD, Lesnic EV, Semianiv IO, Pankiv VI, Shevchenko OS, Domanchuk TI. The peculiarities of thiol-disulfide metabolism in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21[1]:17-22. doi: [10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486](https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [256] Todoriko L, Semianiv I, Yeremenchuk I, Pidverbetska O. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024.
- [370] Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету: монографія. Чернівці: БДМУ; 2022. 130 с.
- [377] Тодоріко ЛД, Фещенко ЮІ, Сем'янів ІО, Кужко ММ, Шевченко ОС, Любевич РЛ. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та прогноз щодо патоморфозу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2022;30[2-3]:12-22. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) [фахове видання України, категорія Б].

## РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Отримані нами результати досліджень, описані у попередніх розділах, створюють передумови для візуалізації теоретичних даних до практичного застосування через проведення та оцінку морфологічних змін легеневої тканини у пацієнтів з коморбідністю туберкульоз на тлі цукрового діабету.

Останніми роками у науковій спільноті активно дискутується питання про зміни морфологічної структури при ТБ, та все більше досліджень вказують на зміни патогенетичного перебігу запальної реакції у пацієнтів з туберкульозом легень на тлі супутніх захворювань [1, 28]. Патоморфологічні зміни легень при туберкульозному запаленні мають складний і багатоступеневий характер [11, 210]. Вони варіюються від утворення гранульом і некротичних процесів до розвитку каверн і фіброзу, що разом формують комплекс деструктивних змін у легеневій тканині [56 143]. Ці зміни мають важливе значення для формування клінічної картини, впливаючи на її перебіг та ускладнюючи процес лікування.

Морфологічні зміни структури легеневої тканини при цукровому діабеті характеризуються комплексом структурних і функціональних порушень, пов'язаних з довготривалими наслідками порушення вуглеводного обміну різної складності та формуванням інсулінорезистентності, зокрема, на рівні периферичних тканин [19].

Іншими особливостями будови гемомікросудин бронхолегеневої тканини є значне потовщення та розшарування базальних мембран, які оточують ендотеліальні клітини, що погіршує трансендотеліальне перенесення речовин [8]. На сьогодні є небагато досліджень, присвячених вивченню взаємообтяжувального впливу цукрового діабету на патоморфологічні зміни в легенях під час формування активної туберкульозної інфекції.

Зважаючи на результати, які були отримані у попередніх розділах нашого дослідження, науково обґрунтованим було проведення патоморфологічного

дослідження для більш глибокого розуміння взаємообтяжуючого впливу досліджуваних патологій на клітинному рівні.

Отже, метою даного розділу дослідження було вивчення патоморфологічних змін легеневої тканини у пацієнтів з туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом.

Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 випадків смерті пацієнтів, які померли з різних причин. В остаточному клінічному та патологоанатомічному діагнозі цих випадків як основне захворювання фігурував туберкульоз легень та/або цукровий діабет 2 типу.

З метою проведення порівняльного аналізу, а також визначення патогістологічних особливостей перебігу ізольованої та поєднаної патології, всі випадки були стратифіковані на три групи порівняння:

Група 1 (n = 20) – туберкульоз легень без супутнього діагнозу ЦД. Основними критеріями включення були наявність підтвердженого діагнозу туберкульозу легень та відсутність ознак цукрового діабету.

Група 2 (n = 20) – туберкульоз легень із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Основними критеріями включення були наявність підтвердженого діагнозу туберкульозу легень та встановленого діагнозу цукрового діабету 2 типу відповідно до критеріїв ВООЗ.

Група 3 (n = 20) – пацієнти зі встановленим діагнозом цукрового діабету 2 типу без будь яких ознак активного туберкульозного процесу.

Рандомізація та стратифікація пацієнтів дозволили забезпечити співставність груп за основними показниками (вік, стать), що дозволяє оцінювати дані як достовірні та дає можливість провести коректну оцінку взаємного впливу досліджуваних патологій.

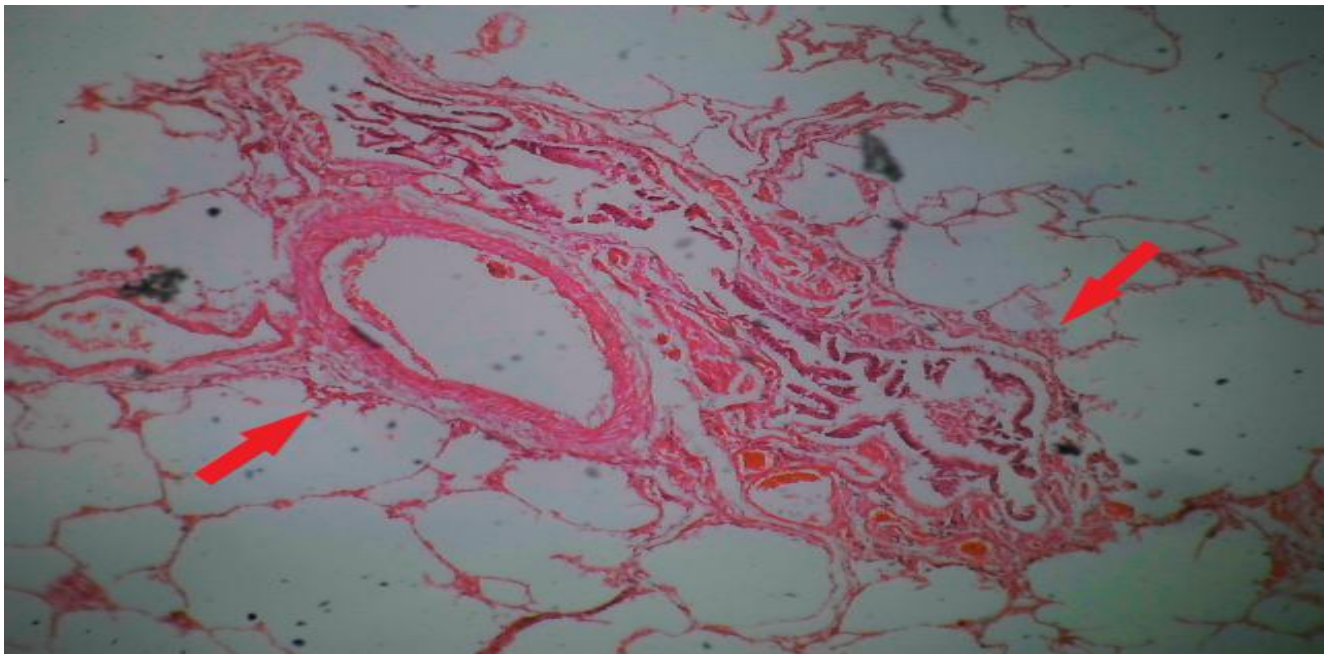
Вивчалася первинна медична облікова документація: медичні картки стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о). Забір автопсійного матеріалу проводився на базі ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» / Чернівецької обласної

патологоанатомічної клініки протягом 2021-2024 рр.. Процедура проводилася з огляду на Закон України «Про поховання та похоронну справу» зі змінами.

Матеріал для дослідження збирався не пізніше ніж через 6-12 годин після настання біологічної смерті. Матеріал фіксували 48 годин у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів і проводили парафінову заливку при температурі 54 °С. Забарвлення проводилося такими методами:

- Гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою).
- Хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента стромы).

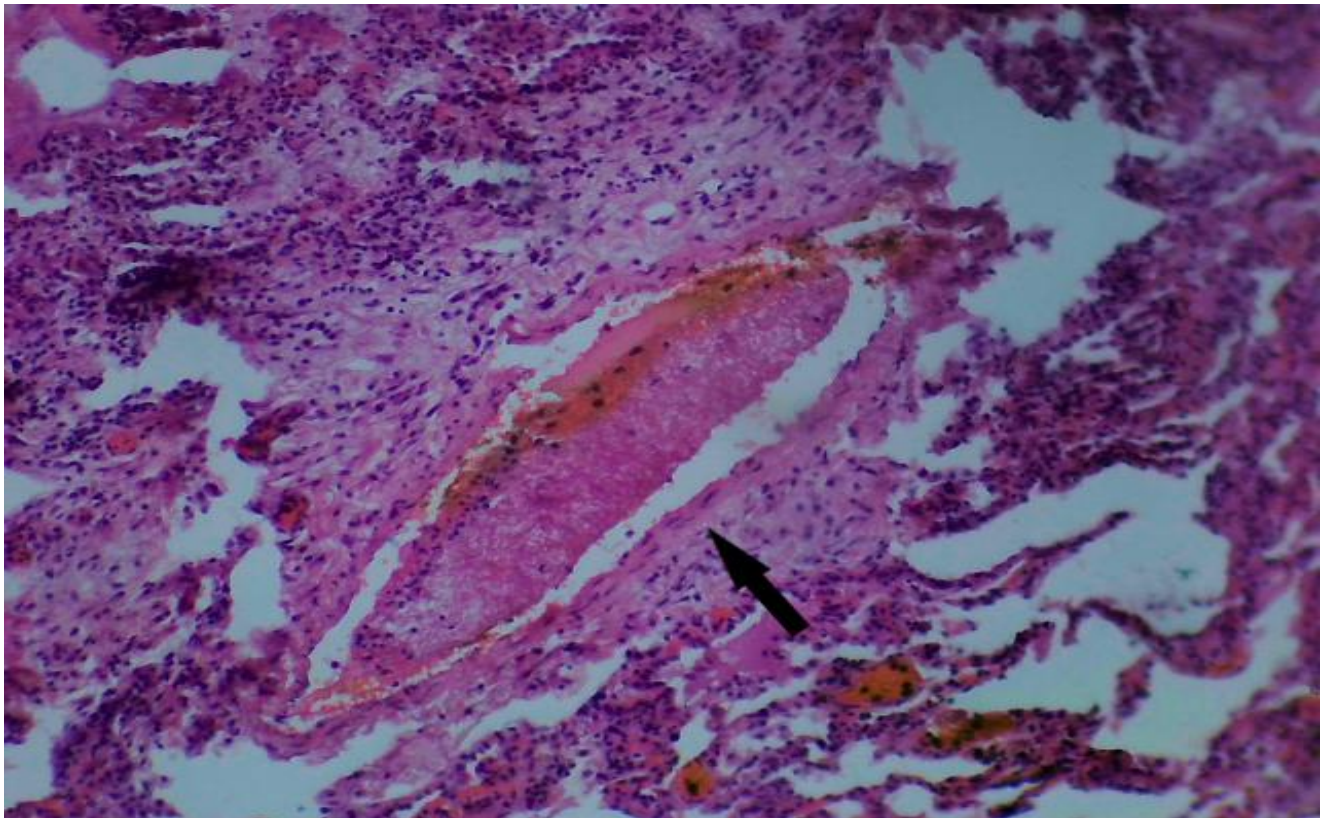
Гістологічні дослідження виконувались за допомогою мікроскопа біологічного Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED зі збільшенням  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 600$ ,  $\times 1000$ . Цифрові копії оптичного зображення отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ, використовуючи різні об'єктиви залежно від мети аналізу.



**Рисунок 7.1.** Гістологічний мікропрепарат. Тонкостінні капіляри, нормальна структура стінок альвеол та прилеглих капілярів. Стінка бронхіоли тонка, вистелена респіраторним (циліндричним однорядним епітелієм), змін не виявлено. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 40$ .

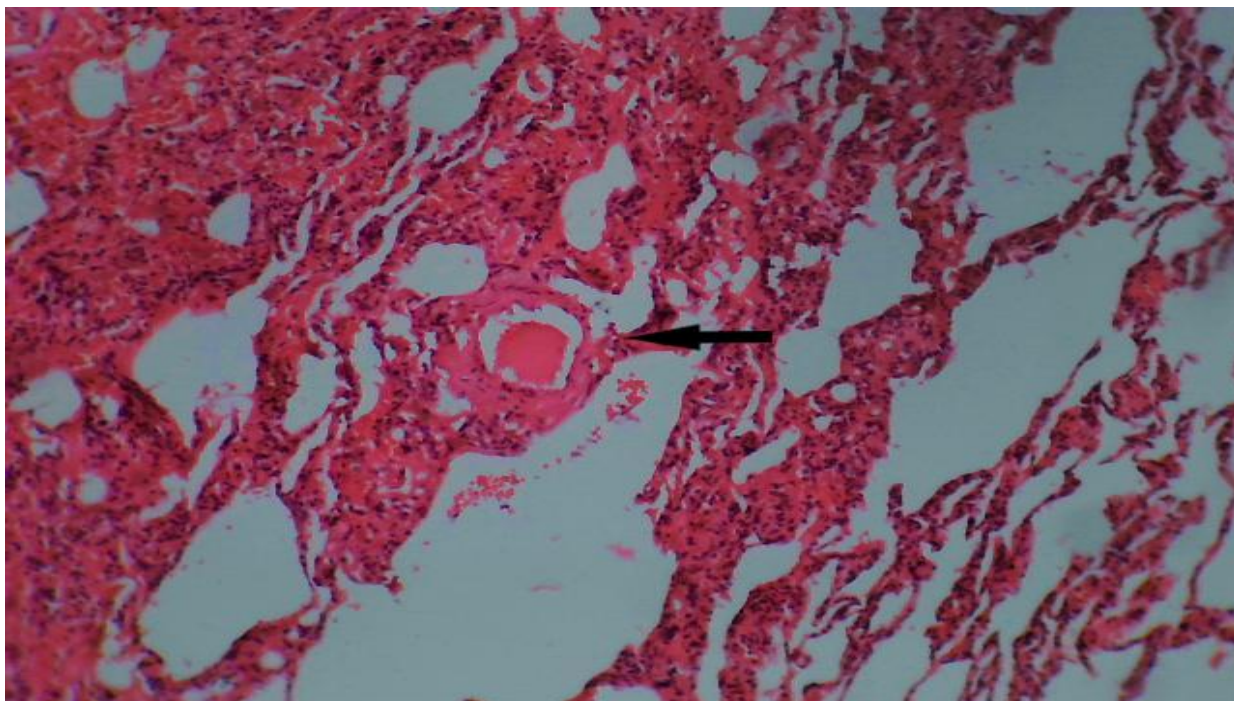
Результати патоморфологічного дослідження легеневої тканини показали значні відмінності між досліджуваними групами. В деяких пацієнтів (рис. 7.1) не відмічалось виражених змін як в легеневій паренхімі, так і судинному компоненті.

Випадки відсутності патології судинного компоненту зустрічались вкрай рідко і були скоріше виключенням. Померлі 3ї групи дослідження в переважній більшості мали зміни мікроциркуляторного русла, які найчастіше характеризувались потовщенням базальних мембран капілярів, склерозом та зменшенням кількості базальних капілярів (рис. 7.2).

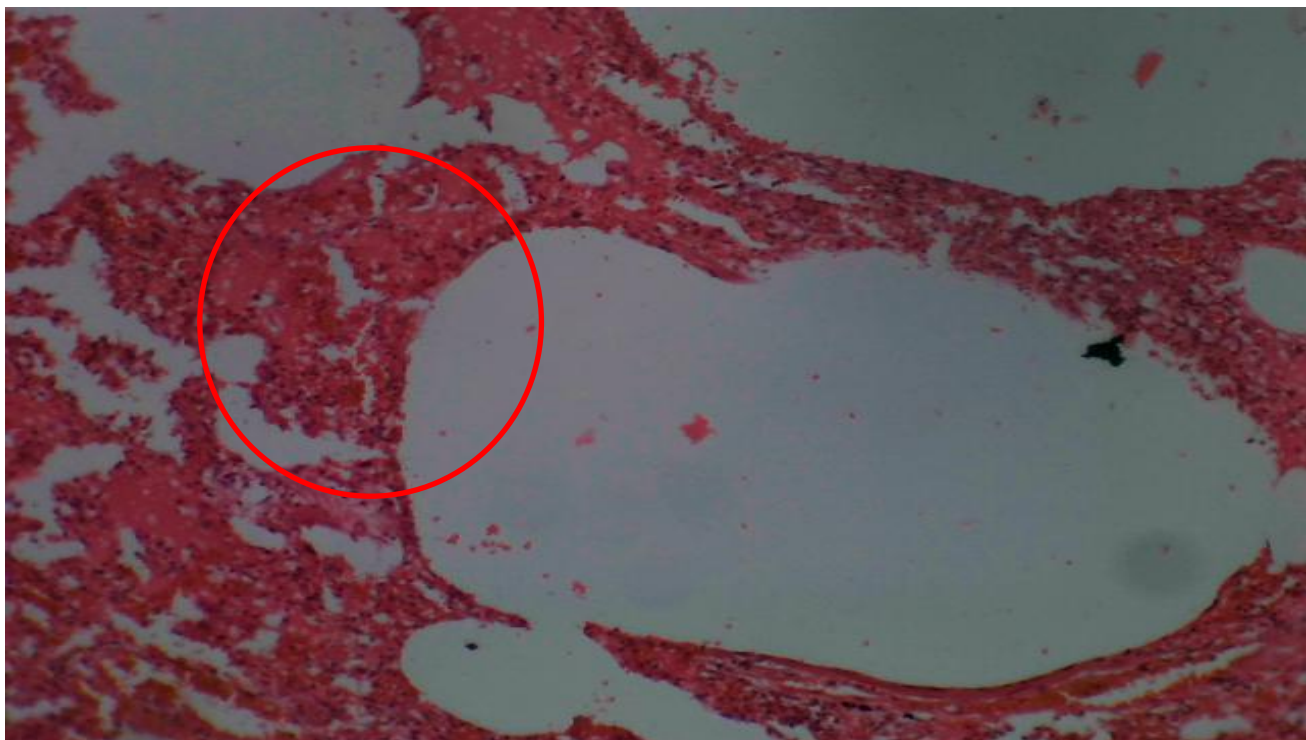


**Рисунок 7.2.** Гістологічний мікропрепарат. Потовщення стінки капіляра, склероз, вогнищева проліферація ендотелію, повнокрів'я. Забарвлення гематоксилін-еозин, x 100.

При проведенні патоморфологічного дослідження легеневої тканини пацієнтів з туберкульозом без супутнього цукрового діабету в 90 % випадків капіляри паренхіми не змінені (рис. 7.4), окрім тих, які були залучені до специфічного туберкульозного запалення (рис. 7.5).

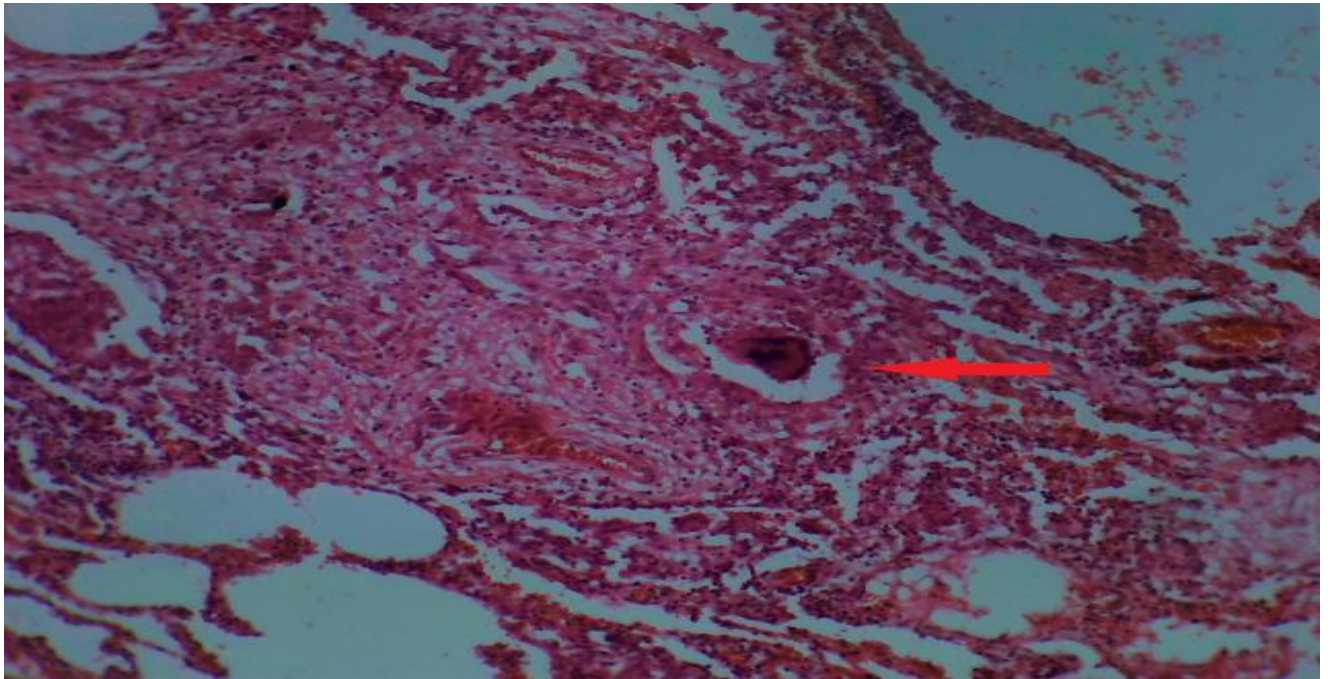


**Рисунок 7.3.** Гістологічний мікропрепарат. Капіляр зі збереженим м'язевим шаром ендотелію, повнокрів'я, в просвітах скупчення еритроцитів. Забарвлення гематоксилін-еозин, х 100.



**Рисунок 7.4.** Гістологічний мікропрепарат. Клітина Пирогова-Лангханса – епітеліоїдно-лімфоїдний горбик (скупчення клітин), візуалізується сполучна тканина різних ступенів зрілості. Забарвлення гематоксилін-еозин, х 100.

У свою чергу, ремоделювання сполучнотканинної строми легеневої тканини, що сприяє виникненню залишкових змін у легенях, частіше виявлялось в пацієнтів 1ї групи (95 %) проти (5 %) пацієнтів 3ї групи (рисунок 7.5).

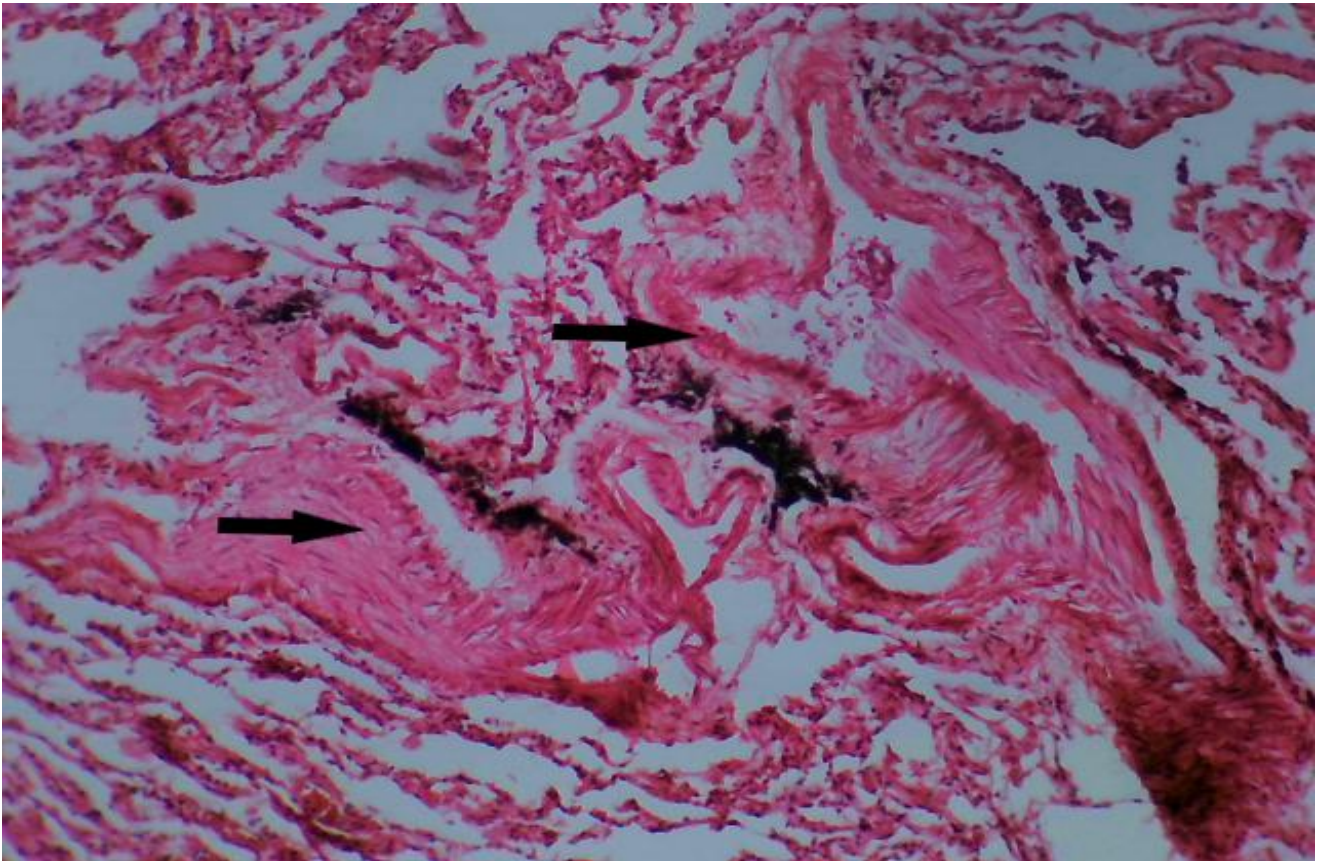


**Рисунок 7.5. Гістологічний мікропрепарат. Склероз стінки капілярів, зменшення кількості гладких м'язових клітин, гіаліноз стінки, сплющення ендотелію. Клітина Пирогова-Лангерганса, собою скупчення клітин та сполучна тканина різних ступенів зрілості. Забарвлення гематоксилін-еозин, x 100.**

Вогнищевий склероз та гіаліноз стінки судини, сплющення ендотелію, вогнищеві ділянки запалення, поодинокі лімфоцити, нерівномірне потовщення стінки капілярів – усі ці зміни характерні для більшості пацієнтів 2-ї та 3-ї досліджуваних груп.

Слід зауважити, що у пацієнтів 3ї групи вірогідно ( $p < 0,05$ ) частіше 85 % проти 15 % у 1й групі, спостерігали дегенеративні зміни в альвеолярному епітелії (рис. 7.6).

Зміна архітекτονіки в альвеолярному ацинусі патогенетично здатне викликати порушення газообміну і зниження дихальної функції легень у вигляді зниження здатності до оксигенації крові і зростання рівня вуглекислого газу в організмі, формується феномен цитотоксичної гіпоксії [236].

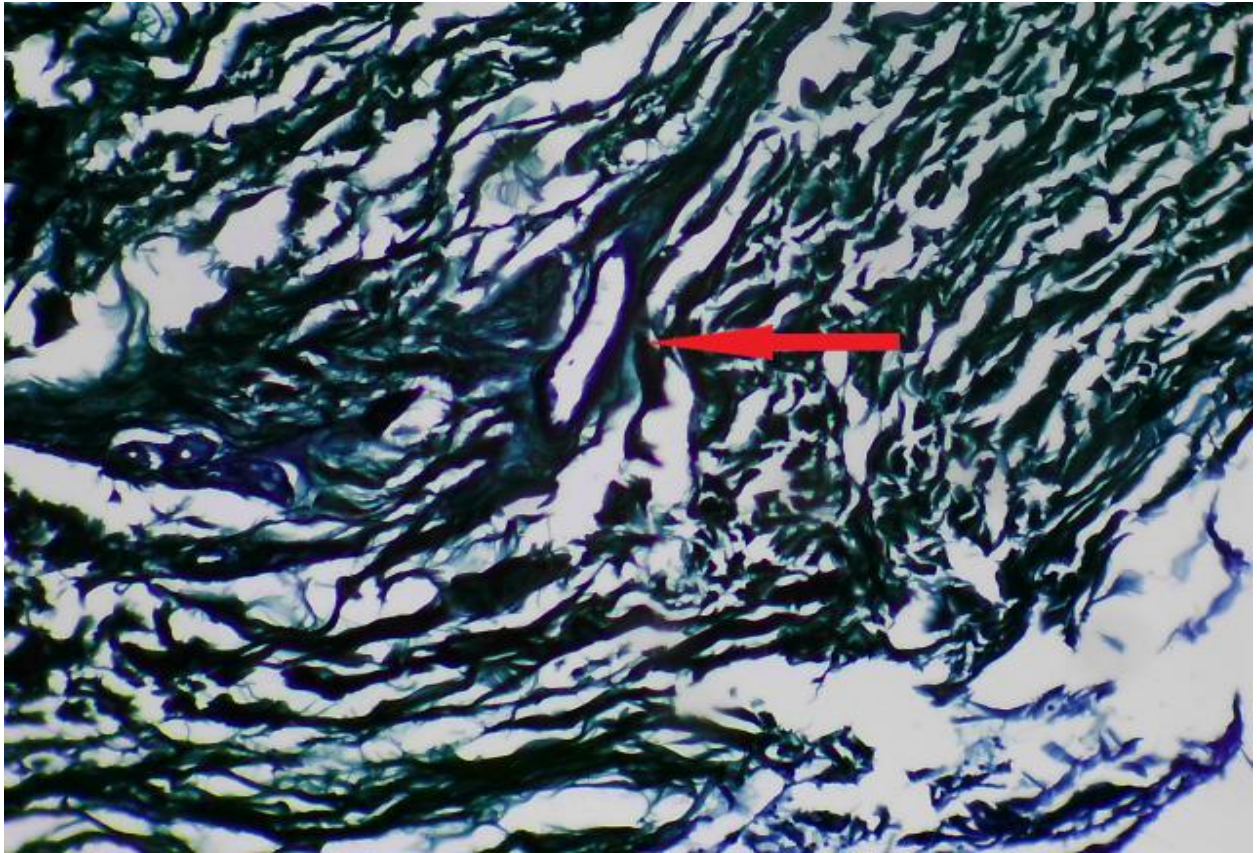


**Рисунок 7.6. Гістологічний мікропрепарат. Потовщення стінки капілярів, склероз, вогнищева проліферація ендотелію, повнокров'я. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100.**

Аналіз автопсійного морфологічного матеріалу показав гістологічну картину зміни структури капілярного русла: з'являються зони повної облітерації капілярів, спостерігається нерівномірність калібру мікросудин, зменшується кількість функціонуючих капілярів. Зміни, що були виявлені, включали збільшення розмірів і склероз капілярів, а також накопичення колагену в стінках судин, що, як відомо, спричиняє зниження їхньої еластичності та порушення кровообігу. Виявлені зміни були відзначені у 7 пацієнтів (35 %) 1-ї групи, 19 пацієнтів (95 %) 2-ї групи та 13 пацієнтів (65 %) 3-ї групи дослідження, і можна припустити, що ці зміни зумовлюють розвиток масивного легеневого фіброзу, який порушує функціональну здатність легень при туберкульозному запаленні на тлі діабету.

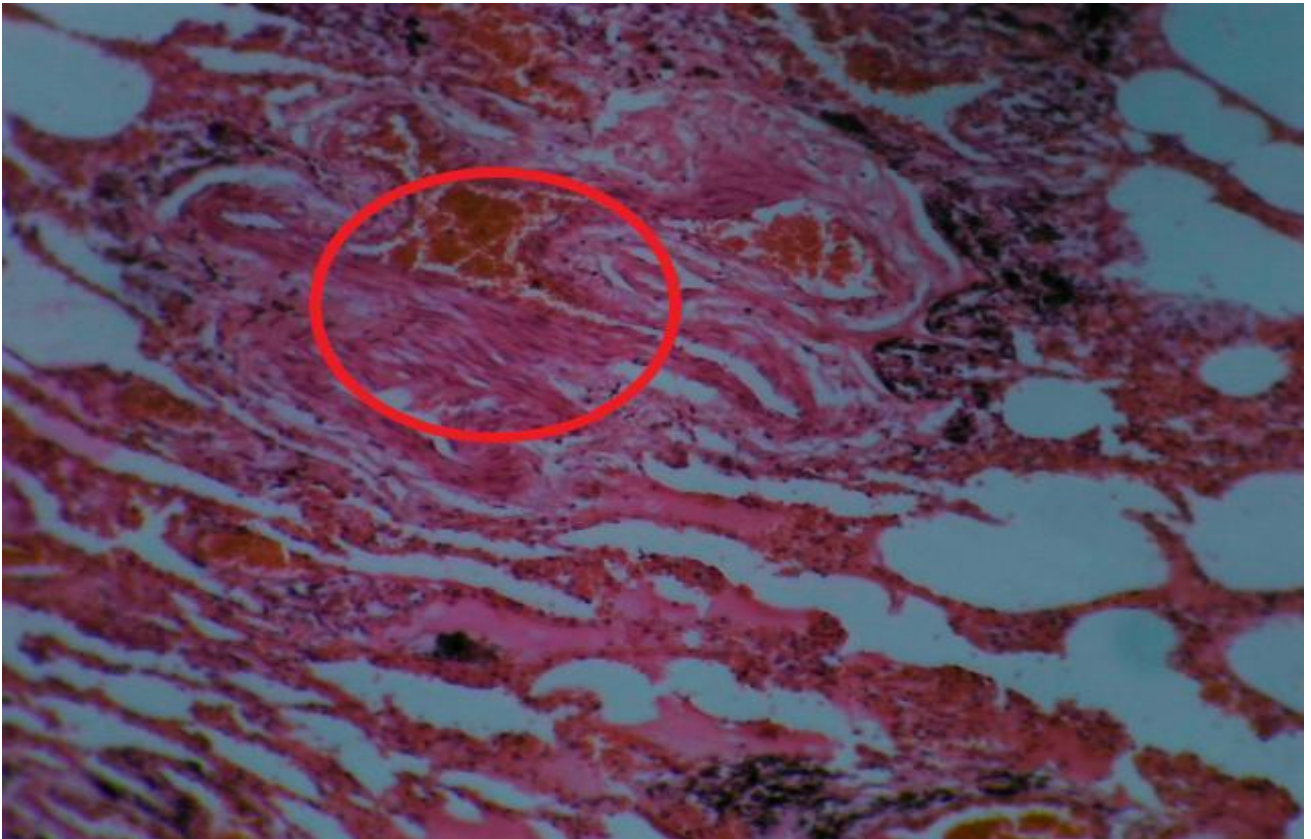
Натомість, судинний компонент у пацієнтів 1ї групи характеризувався наявністю м'язового шару в судині з ендотеліоцитами нормального розміру та

відсутність, у переважній більшості випадків, надлишку сполучної тканини в стінці судини (рисунок 7.7).



**Рисунок 7.7. Гістологічний мікропрепарат. Фарбування на виявлення сполучної тканину стінки капілярів негативне, змін капіляра немає. Забарвлення за Слінченко, x100.**

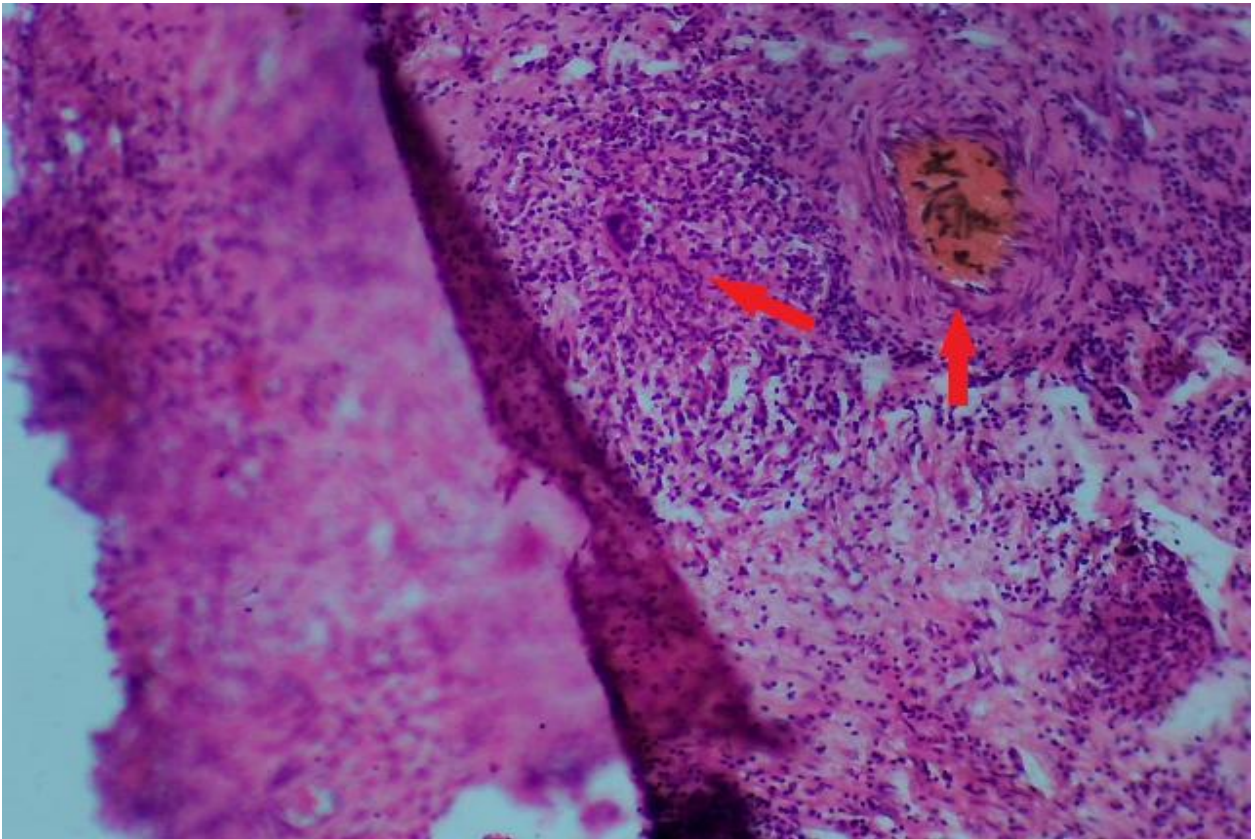
Основними ж змінами залишались формування типової туберкульозної гранульоми, яка складалась з епітеліоїдних клітин, гігантських клітин Пирогова-Лангханса та лімфоцитарного валу. Центральною морфологічною особливістю залишався казеозний некроз (рис. 7.8).



**Рисунок 7.8. Гістологічний мікропрепарат. Клітина Пирогова-Лангханса, епітеліоїдно-лімфоїдний горбок, являє собою скупчення клітин, також візуалізується сполучна тканина різного ступеня зрілості. Фарбування гематоксиліном та еозином x 100.**

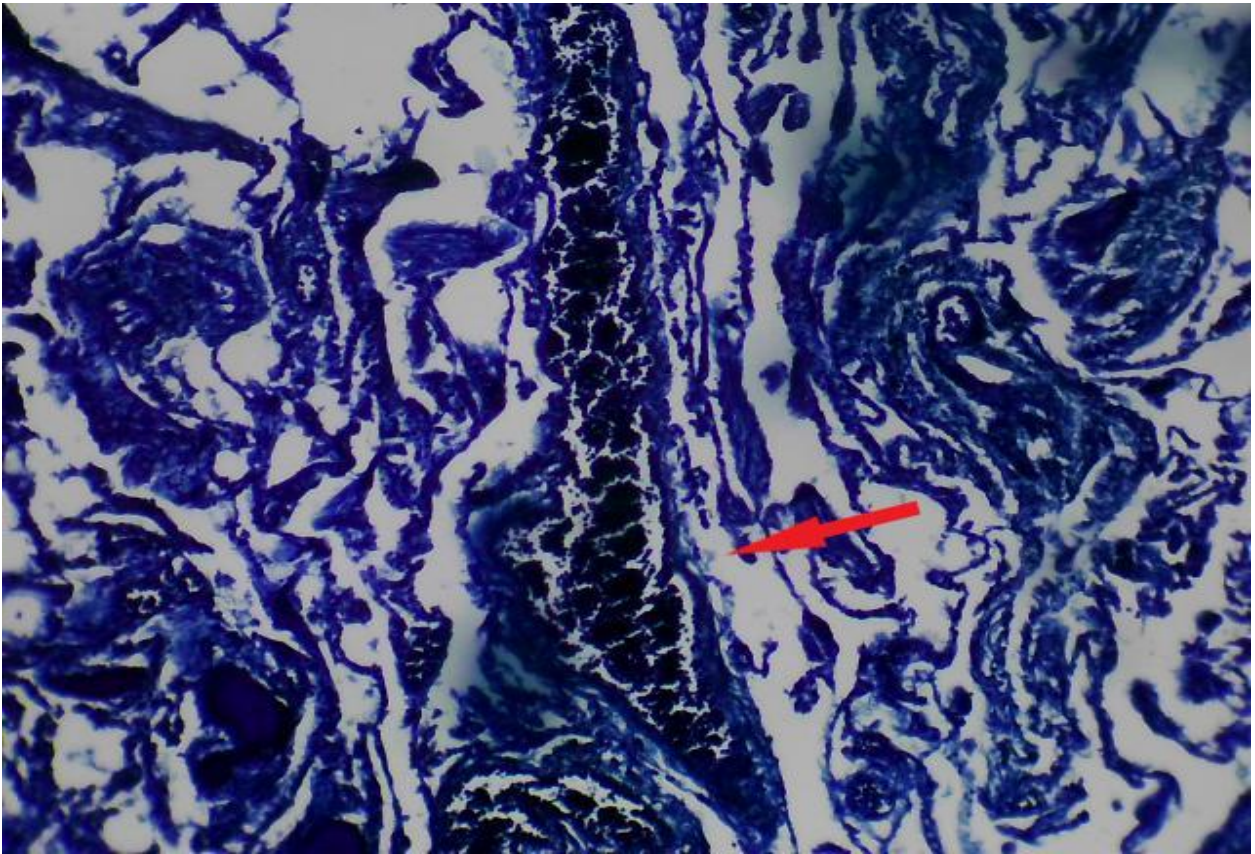
Згідно з результатами дослідження гістологічного матеріалу другої групи пацієнтів з поєднаною патологією, однією з ключових патоморфологічних змін є розвиток легеневої мікроангіопатії. Це характеризувалося вираженим порушенням структури дрібних кровоносних судин мікроциркуляторного русла легень (рис. 7.9), що не так часто можна спостерігати у пацієнтів з туберкульозом та без коморбідної патології.

У тканині легень виявлялись явища васкуліту, тромбозу дрібних судин, некротичних змін ендотелію та периваскулярних інфільтратів, що супроводжувалось руйнуванням альвеолярної структури та формуванням каверн.



**Рисунок 7.9. Гістологічний мікропрепарат. Клітина Пирогова-Лангханса, безструктурні ділянки розпаду. Змінені капіляри, які втягнуті в специфічний запальний процес. Фарбування гематоксиліном та еозином х 100.**

Під час морфологічного дослідження нами виявлено різний ступінь дегенеративних процесів в альвеолярних клітинах, які патогенетично є причиною порушень газообміну та зниження дихальної функції легень, у тому числі у вигляді зниження здатності насичувати кров киснем та підвищення парціального тиску вуглекислого газу в крові. З однієї сторони, без супутнього цукрового діабету, при забарвленні за методикою Н.З. Слінченко, для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми, не втягнуті в специфічне запалення капіляри зберігали належну структуру та м'язевий шар не був змінений (рис. 7.10).

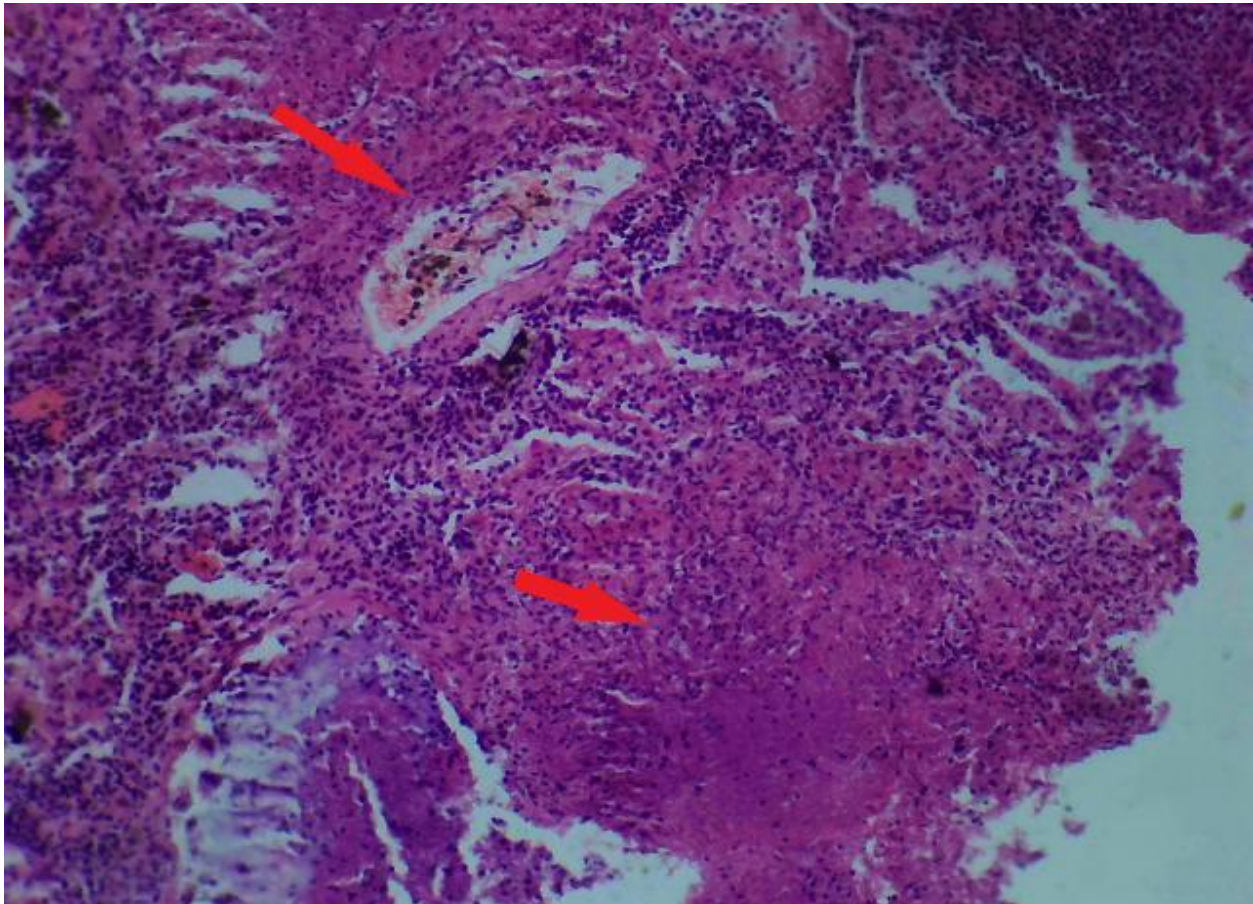


**Рисунок 7.10.** Гістологічний мікропрепарат. Капіляр зі збереженим м'язовим шаром ендотелію, цільна кров, еритроцити в просвіті, патологічних змін у капілярах немає. Фарбування гематоксилином та еозином x 100.

У той же час, досліджуючи капіляри, які залучені в специфічне туберкульозне запалення, навіть у пацієнтів без супутнього цукрового діабету, виявлені характерні зміни (рис. 7.10). Фокальний склероз і гіаліноз стінки судини, сплюснення ендотелію, фокальні ділянки запалення, поодинокі лімфоцити, нерівномірне потовщення стінки капіляра є типовими для більшості пацієнтів другої групи.

У пацієнтів третьої групи, так само як і в другій групі, спостерігалися патоморфологічні зміни легень, які включають мікроангіопатію та дегенерацію альвеолярного епітелію. Зміни в альвеолярному епітелії спостерігалися достовірно ( $p < 0,05$ ) на 85 % частіше порівняно з 15 % у першій групі. Зміни структури капілярного русла, такі як зони повної облітерації, нерівномірність калібру, зменшення кількості функціонуючих капілярів, збільшення розмірів і

склероз капілярів, накопичення колагену в стінках судин, також були встановлені у пацієнтів третьої групи. Ці зміни були відзначені у 13 пацієнтів (65 %) третьої групи.



**Рисунок 7.10. Гістологічний мікропрепарат. Капіляр знаходиться у вогнищі специфічного туберкульозного запалення, але стінка в основному збережена, з однієї сторони запалення вражає мязевий шар. Ендотелій сплюснений. Фарбування гематоксиліном та еозином, х40.**

Аналіз морфометричних показників виявив, що показник СПС (стромально-паренхіматозного співвідношення) у групі 1 та 2 достовірно вищий відповідно – у 2,5 та 5,3 рази порівняно з групою 1 ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити прогресивним збільшенням площі сполучної тканини з одночасним зменшенням показника площі незмінених альвеолоцитів у хворих із поєднаною патологією. Індекс фіброзу (за Е. Brunt) у першій групі склав –  $3,3 \pm 8 \pm 0,259$ ; у другій –  $4,3 \pm 1,072$  ( $p < 0,05$ ); у третій –  $1,7 \pm 0,041$  ( $p < 0,05$ ) (таблиця 7.1).

Таблиця 7.1.

**Морфометрична характеристика тканини легень у досліджуваних групах**  
**X±Sx)**

Показники	Групи дослідження		
	Група 1 (n=20)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=20)
Індекс гістологічної активності	10,71 ±1,841**	15,74 ±2,712#	4,34 ±0,281*
Кількість незмінених пневмоцитів	141,35 ±11,618**	65,41 ±6,329#	252,84 ±15,623*
Площа незмінених пневмоцитів, мкм <sup>2</sup>	168,35 ±5,485**	117,48 ±8,216#	225,23 ±7,191*
Кількість пневмоцитів в зміненому стані	124,17 ±8,301**	167,09 ±11,419#	61,33 ±5,023*
Кількість пневмоцитів в стані фіброзу	44,23 ±3,087**	79,04 ±5,171#	19,48 ±2,006*
Питома площа пневмоцитів у стані фіброзу, %	18,34 ±3,017**	25,09 ±2,561#	9,71 ±2,037*
Коефіцієнт нормалізації паренхіми	0,99 ±0,019**	0,47 ±0,006#	2,78 ±1,014*
Питома площа уражених пневмоцитів, %	47,95 ±5,208**	61,47 ±6,317#	29,11 ±3,019*
Площа сполучної тканини, мкм <sup>2</sup>	45,81 ±4,501**	68,42 ±5,903#	27,01 ±2,089*
Індекс фіброзу	3,3±8 ±0,259**	4,28 ±1,072#	1,74 ±0,041*
Стромально-паренхіматозне співвідношення	0,27 ±0,003**	0,58 ±0,009#	0,11 ±0,002*

Примітка: 1.\*Достовірно в порівнянні з групою 2 при p<0,05.

2. \*\*Достовірно в порівнянні з групою 2 при  $p < 0,05$ .

3. #Достовірно в порівнянні з групою 1 при  $p < 0,05$ .

Виявлені зміни у пацієнтів другої та третьої груп, зокрема мікроангіопатія, дегенерація альвеолярного епітелію та, як наслідок, легеневий фіброз, можуть спричиняти розвиток масивного легеневого фіброзу, що погіршує функціональну здатність легень. Дегенеративні процеси в альвеолярних клітинах є патогенетичною причиною порушення газообміну та зниження дихальної функції легень, включаючи зниження здатності до оксигенації крові та підвищення парціального тиску вуглекислого газу в крові/збільшення рівня вуглекислого газу в організмі.

Проведений морфологічний аналіз дозволив виявити істотні відмінності в характері ушкоджень легеневої тканини у хворих із туберкульозом легень, цукровий діабет 2 типу, а особливо, при поєднаній патології.

Поєднання туберкульозу та цукрового діабету призводило до формування найбільш тяжких структурних порушень. У легеневій тканині спостерігалися масивні гранульоми із значними зонами казеозного некрозу та множинними осередками гнійно-некротичних процесів. Інтерстиційний фіброз був вираженішим, ніж при ізольованому туберкульозі, та супроводжувався грубим порушенням архітекtonіки легеневої тканини. Судинні зміни поєднували ознаки васкуліту та мікроангіопатії з тяжкими порушеннями мікроциркуляції. Морфологічно відзначено денудацію ендотелію, пролонговану наявність запальних клітинних елементів, осередкові некрози та знижену регенераторну здатність альвеолярного епітелію.

Таким чином, виявлені нами, у ході морфогістологічного дослідження, зміни в обстежуваних пацієнтів сприяють розвитку серйозних ускладнень і потребують особливої уваги при лікуванні пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ЦД для запобігання подальшому структурному ремоделюванню бронхолегеневої архітекtonіки.

Виявлені нами зниження ефективності імунної відповіді при поєднаній патології сприяло меншій організації гранульом, посиленому запаленню, частим

рецидивам та хронічному перебігу захворювання. Ці дані підтверджують, що поєднання туберкульозу та цукрового діабету значно ускладнює перебіг захворювання та формує специфічну морфологічну картину, яка характеризується як максимально виражена деструктивна форма ураження легеневої тканини, що призводить досить часто до функціонального розладу - легеневої недостатності.

Отже, у підсумку завершення виконання даного фрагменту досліджень можна дійти наступних висновків:

Причиною зниження функціональної спроможності респіраторної системи при коморбідності ТБ/ЦД є поява різних варіантів залишкових змін у легенях за рахунок активації сполучнотканинної стромы та ремоделювання бронхоальвеолярної архітекτονіки. Патоморфогістологічні зміни в легенях включають мікроангіопатію, легеневий фіброз та різного ступеню дегенерації альвеолярного епітелію.

Досліджено, що у структурі капілярного русла у пацієнтів з коморбідністю з'являються зміни у вигляді збільшення розміру та склерозу капілярів аж до формування зон повної їх облітерації, спостерігається нерівномірність калібру мікросудин, зменшується загальна кількість функціонуючих капілярів, зростає накопичення колагену у стінках судин. Морфологічно відзначено денудацію ендотелію, пролонговану наявність запальних клітинних елементів, осередкові некрози та знижену регенераторну здатність альвеолярного епітелію.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

- [215] Todoriko LD, Lesnic E, Semianiv IO. The influence of risk factors and the pandemic COVID-19 on the evolution of tuberculosis with multiple drug resistance against the background of immunosuppression and diabetes: monograph. Chernivtsi; 2024. 217 p. Chapter II. Semianiv IO. Dynamics of the main indicators of the epidemiology of tuberculosis in bukovina, the influence of the COVID-19 pandemic and the conditions of the war; p. 31-44; Chapter VI. Semianiv IO. The impact of the risk factors on generalisation of tuberculosis infection during COVID-19 pandemic; p. 98-114.

- [216] Semianiv I Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:44-8. doi: [10.30978/TB2024-4-44](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-44) [фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4].
- [219] Semianiv I, Toderika Y, Shivansh G, Semianiv M. Development of adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellites. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference Dynamics of the development of world science; 2020 May 13-15; Vancouver, Canada. Vancouver: Perfect Publishing; 2020, p. 167-71.
- [221] Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Restricted proteolysis and oxidizing modification of proteins in hepatocytes of patients with diabetes and tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023;41[Suppl 3]:e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1].
- [361] Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Сливка ВІ, Стефанчук ВІ. Патогістологічні особливості легеневої тканини в пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету. Infusion & Chemotherapy. 2025;8[2]:12-4. doi: [10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14](https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14) [фахове видання України, категорія Б].
- [380] Федорук ВО, Сем'янів ІО. Небезпека поєднання туберкульозу шкіри та цукрового діабету. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2024; 2024 Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2024;2024:168.

## **РОЗДІЛ 8. ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ЕТІОТРОПНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

В попередніх розділах нашого дисертаційного дослідження доведено, що ЦД значно погіршує перебіг туберкульозу. Саме ЦД, як медичний фактор ризику, найбільш часто викликає загострення туберкульозного процесу і є причиною низької ефективності лікування [23]. Внаслідок порушення обмінного метаболізму змінюється проникність всіх біологічних мембран [61]. Ці порушення проявляються їх підвищеною проникністю та переважанням явищ ексудації, внаслідок безперешкодного виходу в зону ураження медіаторів запалення. Саме за таким механізмом реактивуються старі вогнища туберкульозної інфекції [145].

Важливу роль у реактивації посттуберкульозних залишкових змін відіграють не тільки порушення обмінних процесів та толерантності до глюкози, а й аутосенсibiliзація до власних тканин, що характерно для ЦД. Патофізіологічні зміни, що виникають в організмі при ЦД сприяють швидкому, переважно, гематогенному поширенню збудника, внаслідок чого виникають генералізовані форми туберкульозного процесу [231].

Проаналізувавши всі отримані дані в попередніх розділах і маючи робочу гіпотезу щодо синтропії туберкульозу та цукрового діабету, із застосуванням методологій штучного інтелекту для інтерпретації складних моделей машинного навчання ми дійшли висновку, що двома основними шляхами, які дозволять персоніфікувати лікування пацієнтів із супутньою патологією, є порівняння різних режимів антимікобактеріальної хіміотерапії пацієнтів з МЛС-ТБ та ЦД, а також, удосконалення патогенетичного лікування пацієнтів з чутливим туберкульозом на тлі цукрового діабету 2го типу відповідно до ключових маркерів порушення метаболічного обміну та системного запалення.

### **8.1. Порівняльна характеристика ефективності схем лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю у поєднанні з ЦД 2 типу**

За останні роки дослідники зі всього світу намагаються підібрати максимально безпечну, ефективну, короткотривалу, доступну, сумісну з іншими патологіями схему лікування МЛС-ТБ [4, 78, 211]. Пацієнти закладів боротьби з туберкульозом протягом останніх 5 років отримували різні схеми лікування: довготривалу 18-20 місячну схему з ін'єкційними препаратами, стандартизований короткостроковий режим лікування ЛС-ТБ, інноваційну схему ВРaL/ВРaLMM, схеми з даламанідом при стійкості до бедаквіліну, індивідуалізовані режими при туберкульозі із широкою лікарською стійкістю.

Існує достатня кількість публікацій які демонструють переваги ВРaL/ВРaLMM над іншими схемами, проте, немає досліджень щодо порівняння різних схем лікування МЛС-ТБ при супутній патології цукрового діабету 2 типу.

Метою даного підрозділу є детальний аналіз із застосуванням штучного інтелекту показників вуглеводного та білкового обмінів, коагуляційно-фібринолітичної активності, клінічно-рентгенологічної динаміки, маркерів ефективності лікування та частоти розвитку побічних дій на ПТП у динаміці лікування туберкульозу на тлі цукрового діабету.

Для даного підрозділу нами було обрано дві досліджувані групи: в першій групі було 15 пацієнтів з поєднаною патологією МЛС-ТБ та ЦД 2 типу, які отримували 6-ти місячне лікування за схемою ВРaL/ВРaLM (комплексний режим лікування Vdq+Pa+Lzd), в другій групі 15 пацієнтів з поєднаною патологією МЛС-ТБ та ЦД 2 типу, які приймали сКРЛ (стандартизований короткостроковий режим лікування ЛС-ТБ).

Існує ряд протипоказань, які впливали на вибір тієї чи іншої терапії при лікуванні пацієнтів з поєднаною патологією:

1. Наявність резистентності або прогнозованої неефективності лікарського засобу, що входить до складу сКРЛ;
2. Анамнез застосування одного або декількох АМБП 2 ряду, що входять у склад сКРЛ довше 1 місяця;

3. Непереносимість або ризик виникнення токсичності внаслідок застосування будь-якого АМБП зі складу сКРЛ (у тому числі взаємодія препаратів).

Для того, щоб адекватно порівнювати групи між собою, в першу чергу досліджено гендерно-вікове співвідношення, обидві групи достовірно не відрізнялися за цими показниками, в обох групах переважали пацієнти чоловічої статі (80 % гр.1 проти 86,7 % в гр.2), зрілого віку (66,7 % гр.1 проти 60 % в гр. 2). Усі пацієнти проходили щомісячний моніторинг основних показників.

Одними з основних індикаторів, які цікавлять нас в розрізі використання різних схем лікування МЛС-ТБ/ЦД, є клінічно-рентгенологічні прояви.

Клінічні прояви на початку лікування визначались за інтоксикаційним синдромом, бронхолегеневим синдромом та їх поєднанням (рисунок 8.1.1).

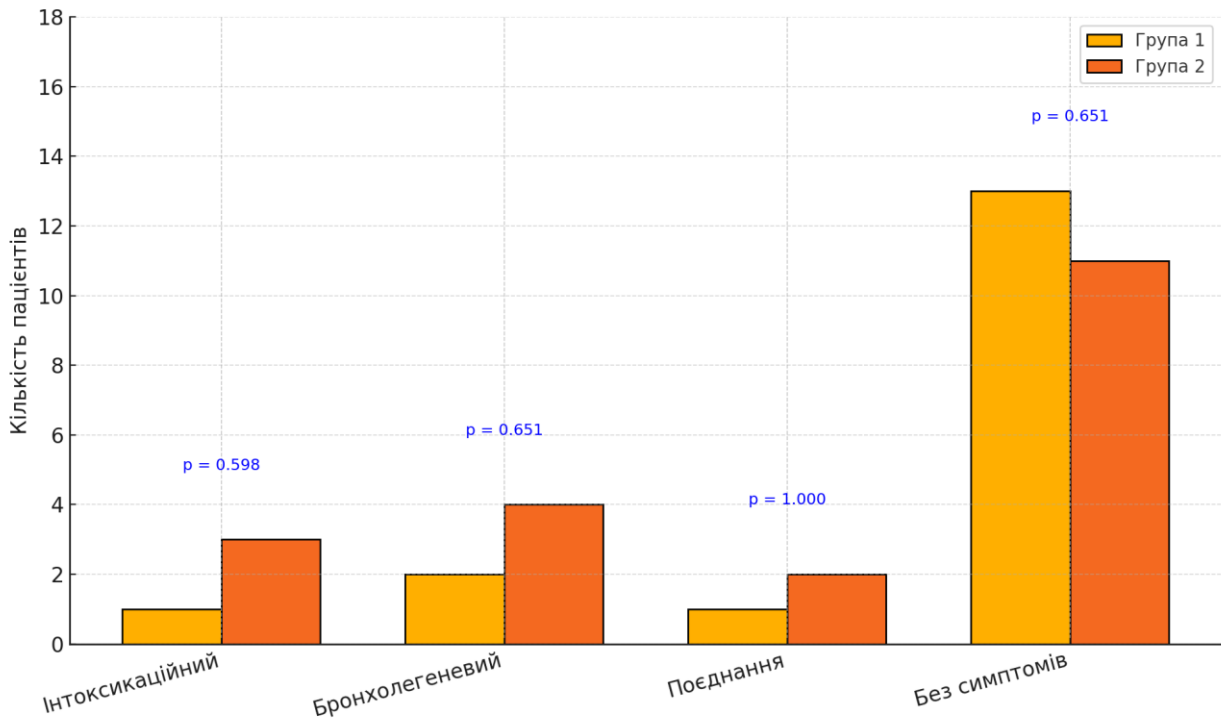
**Таблиця 8.1.1.**

**Порівняння клінічної симптоматики пацієнтів на початку лікування МЛС-ТБ**

	Інтоксикаційний синдром	Бронхолегеневий синдром	Поєднання	Відсутність симптомів
Група 1	66,7 %	80 %	53,3 %	13,3 %
Група 2	60 %	73,3 %	53,3 %	20 %

Як видно з отриманих даних, до лікування пацієнти практично зовсім не відрізнялись за клінічними проявами, що є абсолютно логічним за наявності ідентичних діагнозів.

На графіку зображено порівняння частоти основних клінічних синдромів у пацієнтів обох груп в динаміці інтенсивної хіміотерапії. Для аналізу відмінностей застосовано точний критерій Фішера, що дало змогу коректно оцінити статистичні значущості навіть при невеликому обсязі вибірки.



**Рисунок 8.1.1. Статистичне порівняння клінічної картини обстежуваних пацієнтів в динаміці лікування**

Хоча клінічно спостерігається вираженіша редукція симптомів у гр. 1, порівняно з гр. 2, ці відмінності не були статистично значущі ( $p > 0,05$ ).

Наступним важливим показником при порівнянні схем лікування була рентгенологічна характеристика обстежуваних пацієнтів (таблиця 8.1.2).

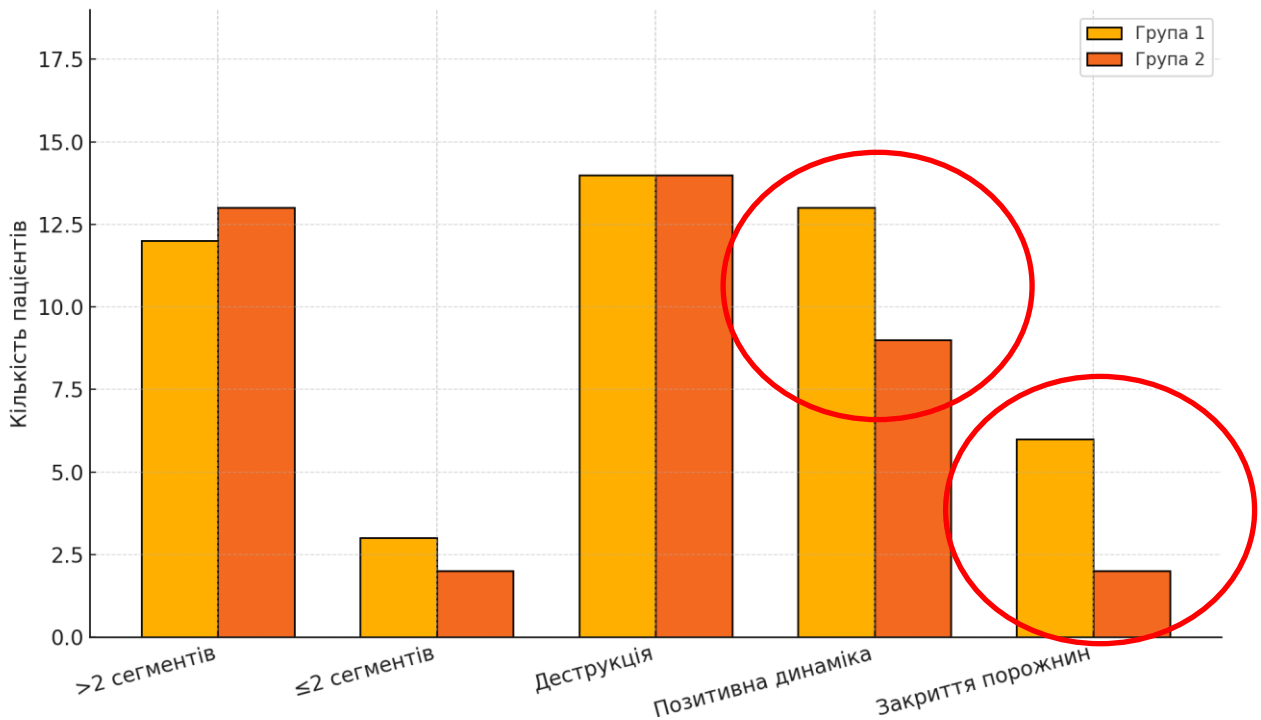
**Таблиця 8.1.2.**

**Рентгенологічна характеристика досліджуваних груп**

	Більше 2х сегментів	Менше 2х сегментів	Деструкція	Позитивна динаміка	Закриття порожнин
Група 1	80 %	20 %	93,3 %	86,7 %	40 %
Група 2	86,7 %	13,3 %	93,3 %	60 %	13,3 %

В обох групах спостерігається висока частота деструктивних змін у легеневій паренхімі – 93,3 %, інші показники до лікування теж статистично не відрізнялися. Проте, як видно з рисунка 7.1.2. частота позитивної рентгенологічної динаміки становила 86,7 % у групі 1 та 60 % у групі 2, що показує тенденцію до вищої частоти позитивної динаміки (коэф. В = -1.47) та

частішого закриття порожнин розпаду у пацієнтів, які отримували ВРaL/ВРaLM (40 % проти 13,3 % у групі яка отримувала cКРЛ).



### Рисунок 8.1.2. Порівняння рентгенологічної картини обстежуваних пацієнтів в динаміці лікування

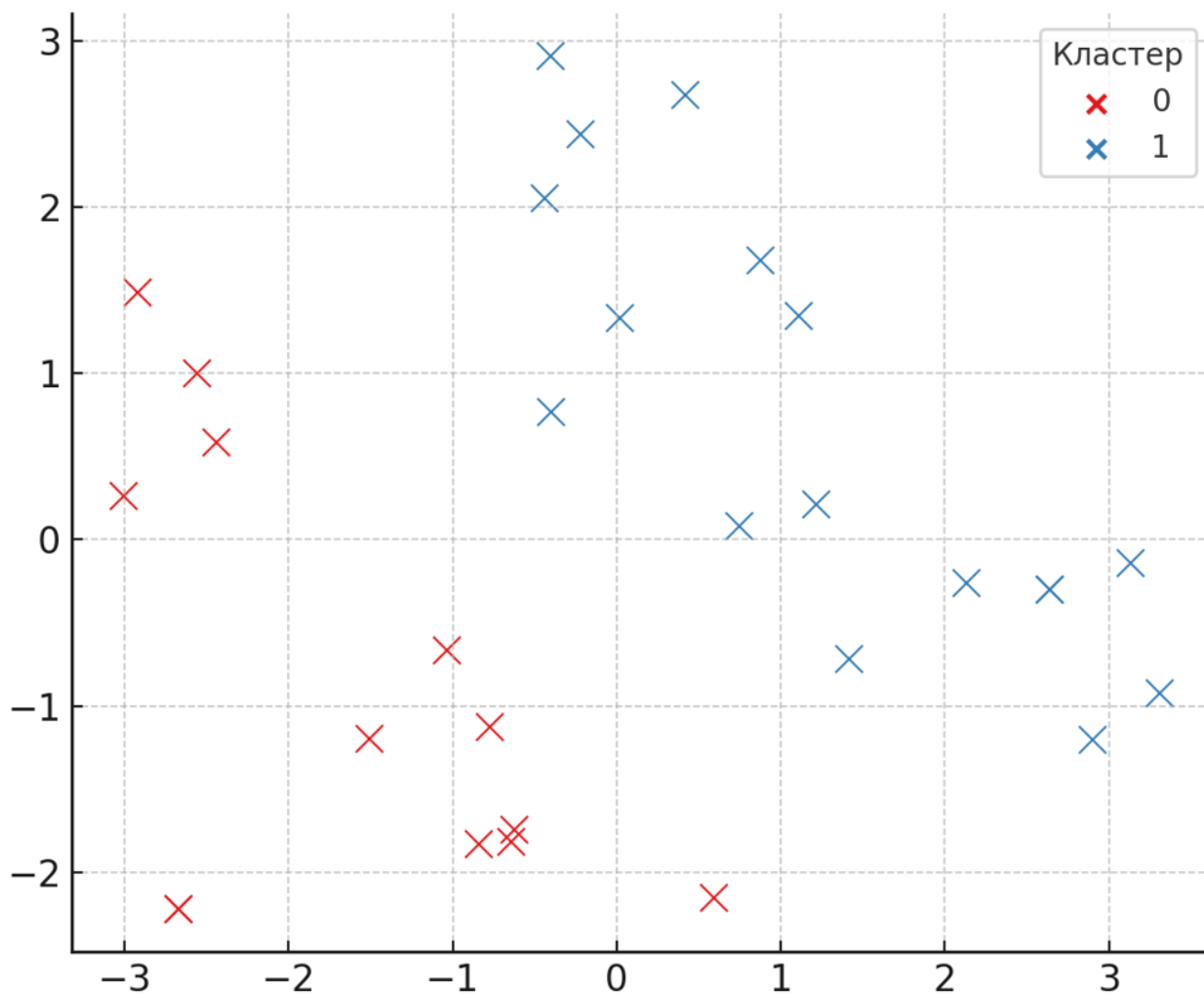
Наступними показниками, які були важливими для нас у дослідженні, виступали показники вуглеводного та білкового обмінів, коагуляційно-фібринолітичної активності (таблиця 8.1.3).

Для оцінки статистичної значущості різниць між групами використано t-критерій Стюдента. p-значення  $< 0.05$  вважали статистично значущими. Як видно з таблиці, достовірні відмінності ( $p < 0.05$ ) були виявлені для загального білка ( $p = 0.0013$ ) та С-реактивного білка ( $p = 0.017$ ). Зокрема, рівень загального білка був вищим у 1-й групі, що може свідчити про кращий білковий статус пацієнтів. Водночас рівень С-реактивного білка був вищим у 2-й групі, що може бути відображенням білково-енергетичної недостатності або продовженням проявів активного запалення ( $p < 0.05$ ). Для інших показників статистично значущих відмінностей не виявлено, хоча деякі з них демонструють тенденції до змін.

**Таблиця 8.1.3. Результати порівняльного аналізу середніх значень лабораторних показників досліджуваних груп**

<b>Показник</b>	<b>Середнє значення (Гр. 1)</b>	<b>Середнє значення (Група 2)</b>	<b>T-статистика</b>	<b>P-значення</b>
Протромбіновий час	13.55	14.01	-1.74	0.092
Загальний білок	60.81	49.53	3.58	0.0013
Альбуміни	33.03	31.74	0.58	0.569
Креатинін	88.81	82.61	0.88	0.386
Сечова кислота	369.93	348.80	1.45	0.159
C-реактивний білок	19.57	28.97	-2.53	0.017
Фібриноген	5.14	5.59	-1.56	0.130
Глюкоза крові	7.63	7.09	0.54	0.590
Глікозильований гемоглобін	6.86	6.79	0.08	0.937
Інсулін	10.62	9.37	0.96	0.347
C-пептид	8.07	2.73	1.14	0.275

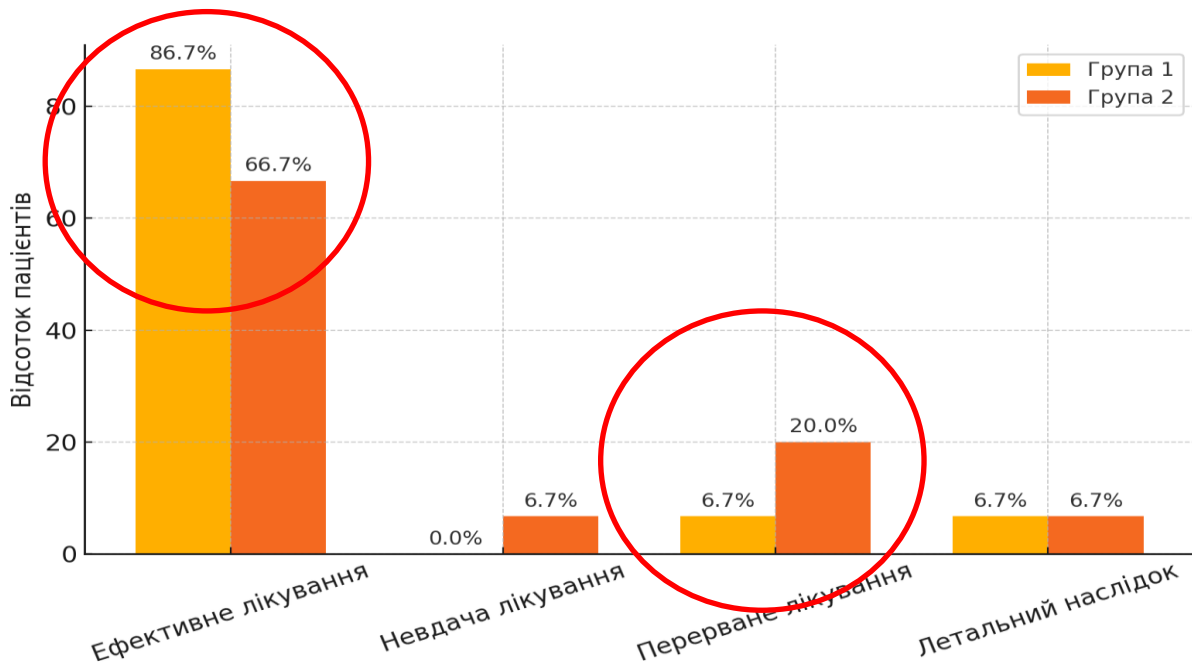
За допомогою методу кластеризації KMeans були ідентифіковані два кластери пацієнтів. Для зменшення розмірності та візуалізації результатів було застосовано метод головних компонент (PCA), що дозволило відобразити розподіл пацієнтів у двовимірному просторі.



**Рисунок 8.1.3. Результати кластерного аналізу досліджуваних показників із розподілом об'єктів на два кластери (0 та 1)**

Проведений кластерний аналіз досліджуваних груп з різними метаболічними та запальними профілями. Перший кластер, відповідає гр. 1 дослідження, мав нижчі показники глюкози, інсуліну та глікозильованого гемоглобіну, що може свідчити про ефективніший контроль цукрового діабету після двох місяців лікування. Другий кластер, який відповідав гр. 2, мав вищий рівень запалення та глікемії, що свідчить про меншу ефективність терапії або складніший перебіг коморбідної патології.

Оцінивши клінічно-рентгенологічні та лабораторні дані, основною характеристикою залишається показник ефективності лікування (рис. 8.1.4).



**Рисунок 8.1.4. Результати лікування після закінчення основного курсу протитуберкульозної терапії**

У 1-й групі частка ефективного лікування була значно вищою (86,7 %) порівняно з 2-ю групою (66,7 %), тоді як переривання терапії частіше траплялося у 2-й групі (20 % проти 6,7 %). Частота летальних наслідків була однаковою в обох групах (6,7 %). Виявлені відмінності свідчать про достовірно вищу ефективність лікування пацієнтів гр. 1.

У літературі достатньо даних, щодо вищої ефективності ВРaL/ВРaLM для лікування МЛС-ТБ, проте окремого дослідження, для пацієнтів з метаболічними порушеннями не проводилось. Ще однією важливою складовою було тривалість режиму. 20 % пацієнтів 2 гр. перервали лікування, саме через довготривалий прийом перпаратів, у гр. 1, це був тільки один пацієнт.

## **8.2. Патогенетична корекція метаболічних порушень на фоні системної запальної відповіді організму в пацієнтів з коморбідністю туберкульозу та цукрового діабету**

За результатами дисертаційного дослідження виявлено, що вагомим чинником формування системного запалення при коморбідності ТБ/ЦД є ендотелійна дисфункція на тлі цитокінового дисбалансу на високого рівня

коагуляційного потенціалу, що підтверджується патоморфологічними дослідженнями зон специфічного туберкульозного ураження в яких розвиваються стійкі мікроциркуляторні порушення, які достовірно ускладнюють процес потрапляння протитуберкульозних препаратів у зону ураження та уповільнюють репаративні процеси у легеневій паренхімі.

На нашу думку, одним з напрямків фармакологічної корекції зазначених змін є використання засобів ангіопротекторної, вазодилатуючої та антигіпоксичної дії. Таким препаратом для нашого дослідження було обрано пентоксифілін. Це лікарський препарат, який представляє собою комбінацію двох компонентів: ксантинолу нікотинату (похідного нікотинової кислоти) та поліетиленгліколю, що має переважно ангіопротекторну, вазодилатуючу та метаболічну дію [12].

Також в літературі описано його помірну протизапальну та антиоксидантну дію, а також потенційний імуномодулюючий ефект, що може позитивно впливати на перебіг специфічного запального процесу. Препарат добре переноситься пацієнтами та не має негативного впливу на фармакокінетику основних ПТП, що робить його зручним для застосування в умовах тривалої терапії [189].

Застосування пентоксифіліну також знаходить обґрунтування при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, для яких характерними є системні ангіопатії, ендотеліальна дисфункція, гіпоксія тканин та порушення мікроциркуляції. Ксантинолу нікотинат, як активний компонент препарату, сприяє розширенню капілярів, покращенню трофіки тканин та зменшенню ішемічного ушкодження, що є надзвичайно важливим у пацієнтів із метаболічним синдромом та діабетичною мікроангіопатією [71, 268].

Ми не знайшли аналогічних досліджень в літературі, що б так детально описували саме синергію двох захворювань, тому нами пропонується використання пентоксифіліну на початку протитуберкульозного лікування, розчин для інфузій 0,5 мг/мл, 200 мл, протягом 10 днів через день, та через 2 місяці, в кінці інтенсивної фази лікування за такою ж схемою протягом 10 днів.

У зв'язку з такою схемою патогенетичної терапії хворих з чутливим туберкульозом легень та супутнім цукровим діабетом 2 типу, нами порівнюватимуться показники до лікування, частина показників після 30ї дози та в кінці інтенсивної фази, після отримання другого курсу пентоксифіліну.

Для достовірного розуміння впливу патогенетичного лікування на перебіг коморбідної патології нами досліджуватиметься цілий комплекс показників, а саме, клінічно-рентгенологічна характеристика, показники вуглеводного та білкового обмінів, коагуляційно-фібринолітичної активності, успішності лікування, розвиток побічних реакцій на ПТП.

Для досягнення поставленої мети, сформовано дві групи спостереження (таблиця 8.2.1).

**Таблиця 8.2.1**

**Характеристика груп пацієнтів та застосованих схем лікування при поєднанні чутливого туберкульозу і цукрового діабету 2 типу**

<b>Групи (n)</b>	<b>Діагноз</b>	<b>Схема лікування</b>
Група 1 (n=20)	Чутливий туберкульоз в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу	Стандартний режим хіміотерапії туберкульозу, фармакотерапія ЦД
Група 2 (n=20)	Чутливий туберкульоз в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу	Стандартний режим хіміотерапії туберкульозу, фармакотерапія ЦД + застосування пентоксифіліну в якості патогенетичного препарату

Як видно з представленої таблиці, групи пацієнтів сформовано коректно для подальшого порівняння. Окрім того групи були репрезентативні за віком (в обох групах переважали пацієнти віком 35-45 років), статтю (чоловіки склали 80 % у гр. 1 та 85 % у гр. 2) та типом туберкульозного процесу (ВДТБ в гр. 1 та гр. 2 встановлювався в 70 % випадків).

Першим показником, який нас цікавить було визначення клінічних проявів, які ми порівнювали на початку лікування, після 30ї дози та в кінці інтенсивної фази лікування (таблиця 8.2.2).

Таблиця 8.2.2.

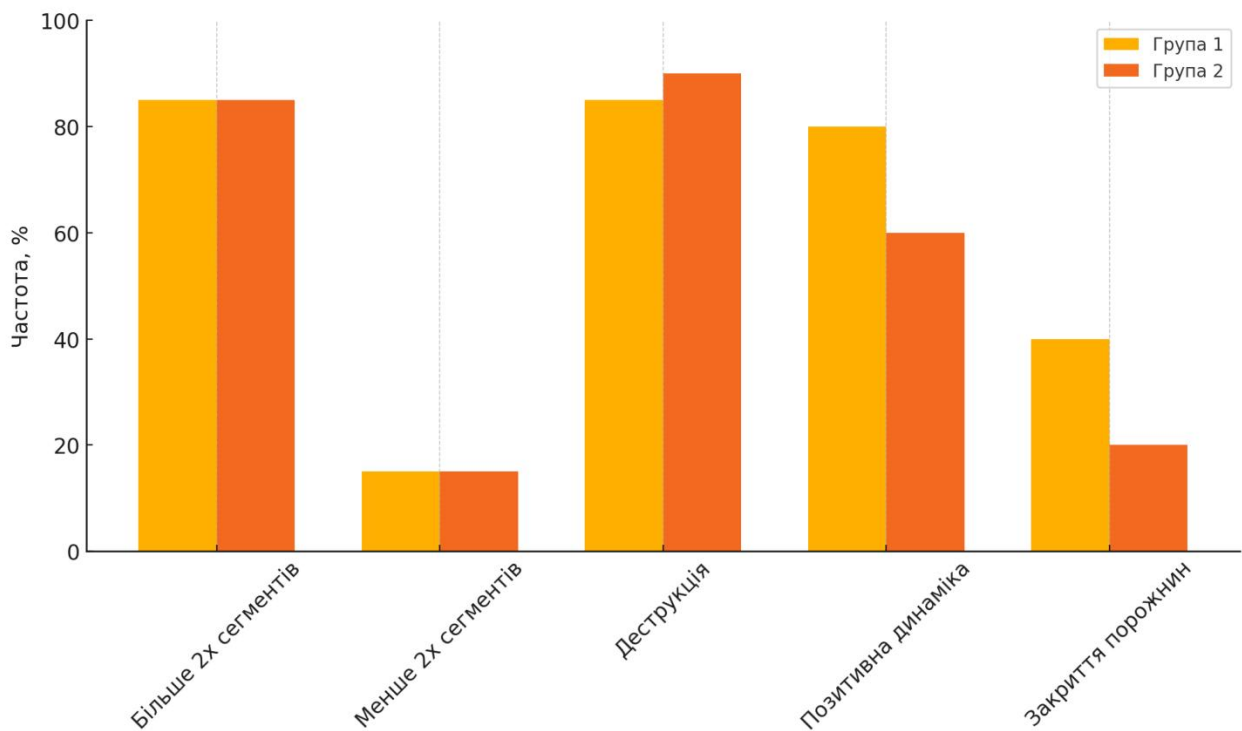
## Порівняння клінічної симптоматики пацієнтів досліджуваних груп

Симптом	Група 1 (n=20)			Група 2 (n=20)			% редукції с-мів гр. 1	% редукції с-мів гр. 2
	Початок л-вання (%)	30 Доза а (%)	Кінець ь ІФ (%)	Початок к л- вання (%)	30 Доза (%)	Кінець ь ІФ (%)		
Кашель	80	30	10	80	45	20	87,5	75
Загальна слабкість	85	25	10	80	20	20	88,2	75
Задишка	15	10	0	15	10	10	100	33,3
Нічна пітливість	80	10	0	85	20	10	100	88,2
Схуднення	80	10	0	85	10	0	100	100
Підвищення температури	45	5	0	40	10	0	100	100
Біль в ділянці грудної клітки	5	0	0	10	5	0	100	100
Кровохаркання	5	0	0	5	0	0	100	100

Проаналізувавши отримані дані нами встановлено, що редукція кашлю становила 87,5 % у групі 1 проти 75,0 % у групі 2, загальної слабкості – 88,2 % проти 75,0 %, нічної пітливості – 100 % проти 88,2 %. Повне зникнення симптомів, таких як задишка та схуднення, також частіше спостерігалось в групі 1. Ці результати свідчать про ефективніший регрес клінічних проявів захворювання в умовах застосування патогенетичного препарату, що

використовувався для лікування у гр. 1, та дозволяють розглядати його як потенційно результативного в клінічному контексті.

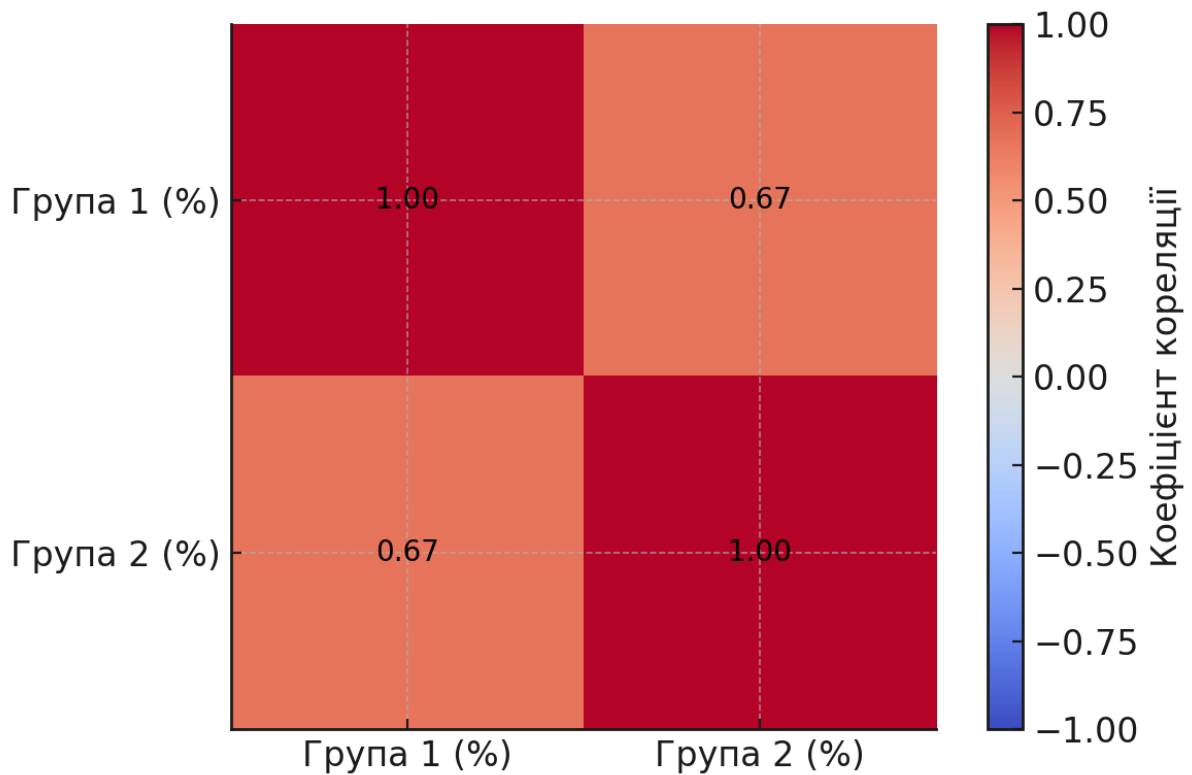
Наступним показником у нашому дослідженні, є динаміка рентгенологічних змін, де ми порівнюватимемо показники до лікування та в кінці інтенсивної фази лікування. Оскільки патогенетично пентоксифілін повинен покращити доставку протитуберкульозних препаратів у зону ураження, ймовірно рентгенологічна динаміка мала б відрізнятись в досліджуваних групах (рис. 7.2.1).



**Рисунок 8.2.1. Порівняльна характеристика структурно-функціональних змін в легеневій паренхімі порівнюваних груп**

Рентгенологічний аналіз свідчить, що більшість пацієнтів обох груп мали поширене ураження легень – понад два сегменти (85 %) – та ознаки деструкції (85 % у гр. 1, 90 % у гр. 2). Водночас позитивна рентгенологічна динаміка спостерігалась частіше у пацієнтів гр. 1 (80 % проти 60 %), а закриття порожнин розпаду виявлялося вдвічі частіше (40 % проти 20%), що може свідчити про ефективніше зменшення активності запального процесу та репарацію легеневої тканини під впливом лікування у гр. 1.

В подальшому нами було проведено кореляційний аналіз між редукцією симптомів та рентгенологічною динамікою у пацієнтів досліджуваних груп (рис. 8.2.2).

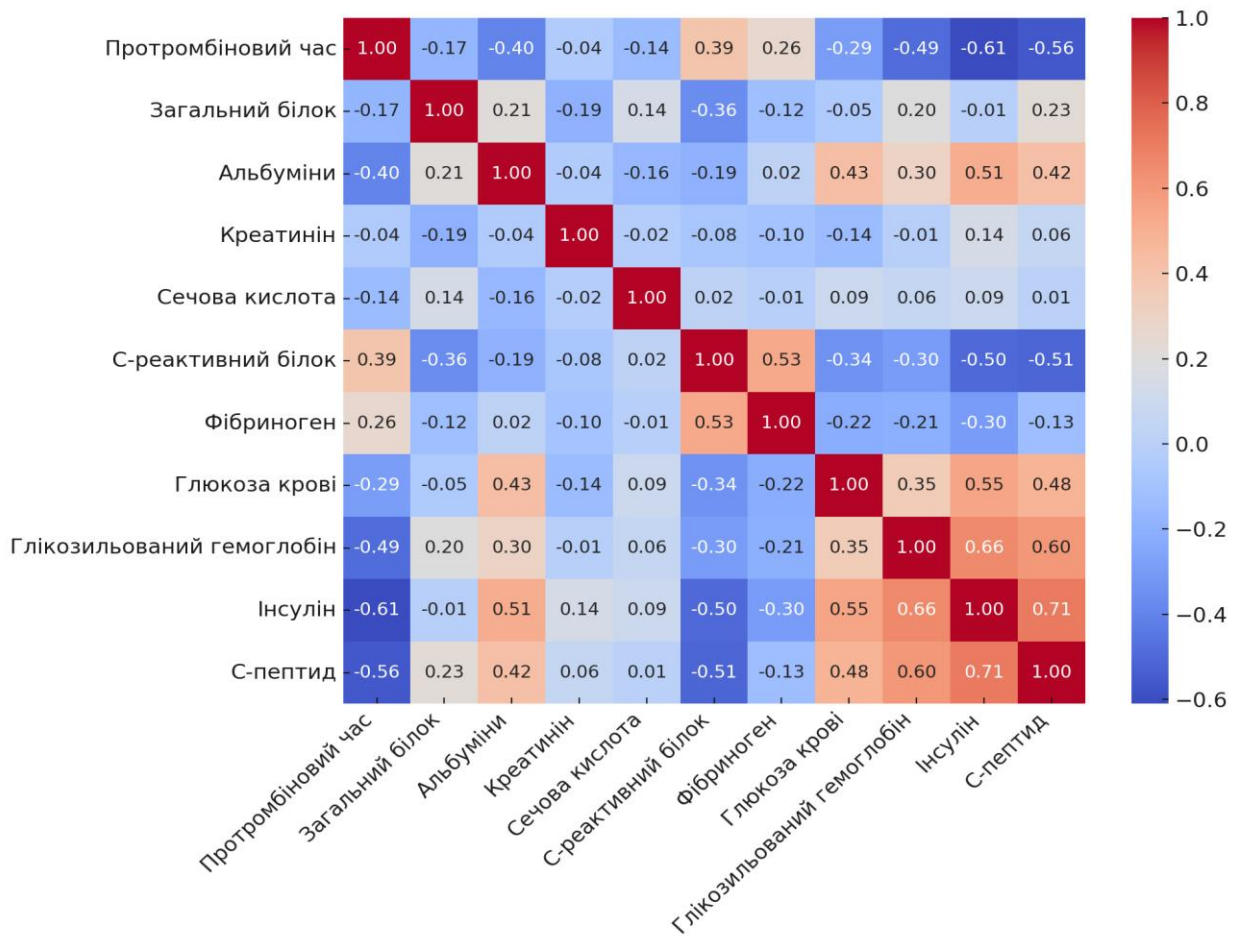


**Рисунок 8.2.2. Кореляційний аналіз показників редукції основних симптомів та рентгенологічної динаміки**

Кореляційний аналіз показників клінічного покращення (редукція основних симптомів) та рентгенологічної динаміки у пацієнтів з туберкульозом продемонстрував помірний позитивний зв'язок між цими групами змін. Зокрема, коефіцієнт кореляції Пірсона між інтегральними значеннями редукції симптомів та структурно-функціональними рентгенологічними ознаками становив  $r = 0,67$ , що свідчить про узгоджене покращення як клінічного стану пацієнтів, так і репаративних процесів у легеневій тканині. Така залежність особливо помітна у гр. 1, де вищі показники редукції клінічних симптомів супроводжувалися більшою частотою позитивної рентгенодинаміки та закриття порожнин розпаду, що може вказувати на комплексну ефективність застосованої схеми лікування.

Отримавши валідні результати клінічно-рентгенологічних показників, нами проведено комплексне кореляційне дослідження білкового та вуглеводного

обмінів та коагуляційно-фібринолітичної активності у досліджуваних групах, їх динаміку в процесі лікування (рис. 8.2.3).



**Рисунок 8.2.3. Теплова карта кореляцій між основними лабораторними показниками в динаміці лікування**

З метою виявлення функціональних взаємозв'язків між біохімічними маркерами у пацієнтів після інтенсивної фази лікування туберкульозу та його поєднання з цукровим діабетом 2 типу було проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів Пірсона. Візуалізація результатів представлена у вигляді теплової карти (рис. 7.2.3), що дозволила виявити як прямі, так і зворотні асоціації між ключовими лабораторними параметрами.

Найбільш тісні позитивні зв'язки встановлено між показниками вуглеводного обміну. Так, між інсуліном і С-пептидом коефіцієнт кореляції становив  $r = 0,71$ , між інсуліном і глікозильованим гемоглобіном (HbA1c) –  $r = 0,66$ , між HbA1c і С-пептидом –  $r = 0,60$ . Це свідчить про узгоджену динаміку цих

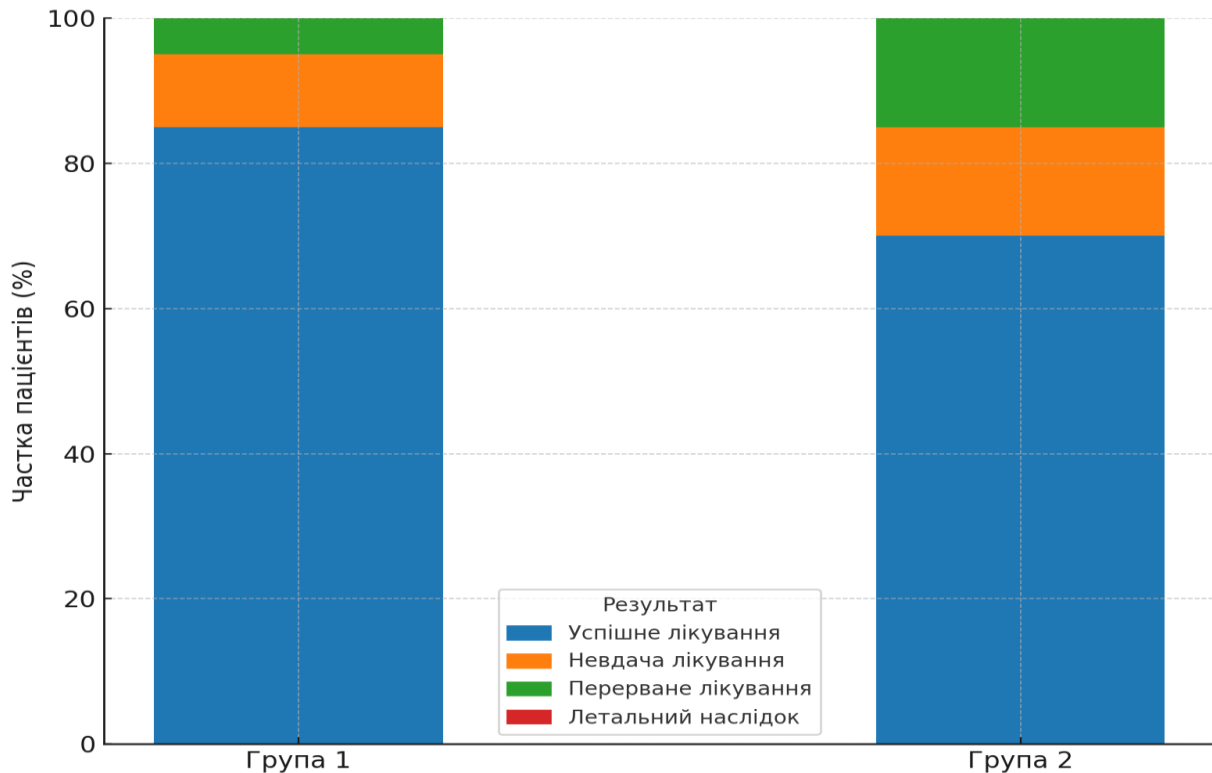
показників, що є типовим для пацієнтів із частково збереженою функцією  $\beta$ -клітин та компенсаторною гіперінсулінемією на фоні інсулінорезистентності.

Окрім того, встановлено виражені зворотні кореляції між протромбіновим часом та інсуліном ( $r = -0,61$ ), а також між протромбіновим часом і С-пептидом ( $r = -0,56$ ). Отримані результати можуть вказувати на потенційний зв'язок між метаболічними порушеннями та станом коагуляційної системи, зокрема у напрямку формування протромботичних станів у пацієнтів із коморбідністю в кінці інтенсивної фази лікування.

С-реактивний білок, як маркер системного запалення, виявив помірний позитивний зв'язок із рівнем фібриногену ( $r = 0,53$ ), що є характерним для активації гострофазової відповіді. Водночас негативна кореляція між СРБ та інсуліном ( $r = -0,50$ ), а також з С-пептидом ( $r = -0,51$ ) свідчить про потенційний зв'язок між системним запаленням і зниженням функції  $\beta$ -клітин або зростанням інсулінорезистентності.

Отже, отримані дані підтверджують взаємозалежність між показниками метаболічного, запального та коагуляційного профілів у пацієнтів із туберкульозом та цукровим діабетом 2 типу. Подібні взаємозв'язки мають важливе патофізіологічне та прогностичне значення й можуть бути використані для стратифікації пацієнтів, оптимізації лікувальної тактики та моніторингу ефективності терапії.

З метою оцінки ефективності включення пентоксифіліну до складу патогенетичної терапії поєднаної патології, було проведено порівняльне дослідження результатів лікування між двома групами (рисунок 8.2.4).



**Рисунок 8.2.4. Порівняння результатів лікування між групами дослідження**

Порівняльний аналіз показав, що частка пацієнтів з успішним лікуванням у гр. 1 становила 85 %, тоді як у гр. 2 – лише 70 %. Обидва використані методи статистичної перевірки –  $\chi^2$ -тест ( $p=0,0178$ ) та критерій Фішера ( $p=0,0171$ ) – підтвердили статистично значущу різницю між результатами лікування в досліджуваних групах. Розрахунок абсолютного зниження ризику (ARR) склав 15 %, що свідчить про додаткову користь при застосуванні в якості патогенетичного препарату пентоксифіліну. Відносний ризик (RR) успішного результату склав 1,21, тобто ймовірність досягнення позитивного результату у пацієнтів гр. 2 була на 21 % вищою.

Також проведено логістичну регресію для оцінки впливу пентоксифіліну на ймовірність успішного лікування (таблиця 7.2.). Незалежною змінною виступала наявність пентоксифіліну в схемі лікування, а залежною – результат (успішне або неуспішне лікування). Коефіцієнт для змінної «пентоксифілін» становить 0.887 ( $p = 0.012$ ), що є статистично значущим. Це означає, що використання препарату асоціюється з підвищенням шансів на успішне лікування приблизно у 2.4 рази

(OR =  $\exp(0.887)$ ). Значення Pseudo  $R^2 = 0.031$  вказує на те, що модель пояснює близько 3.1% варіації у відповідях, що є характерним для моделей, які аналізують бінарні клінічні результати. LR-тест показав статистично значущий результат ( $p=0,010$ ), підтверджуючи доцільність моделі.

Таблиця 8.2.2.

### Ключові статистичні параметри моделі логістичної регресії

Параметр	Значення	Інтерпретація
Коефіцієнт	0.887	↑ шанси на успішне лікування
p-значення	0.012	статистично значущий
OR (відношення шансів)	$\approx 2.43$	у 2.4 рази ↑ шанси на успіх
Pseudo $R^2$	0.031	пояснює 3.1% варіації
LR-тест (p)	0.010	модель значуща

Використання Пентоксифіліну як складової патогенетичного лікування достовірно підвищує ймовірність досягнення клінічного успіху у пацієнтів з основною патологією. Це підтверджується результатами логістичної регресії, згідно з якими включення Пентоксифіліну до терапії підвищує шанси на успішне лікування більш ніж у 2 рази порівняно з контрольною групою. Отримані результати можуть слугувати підґрунтям для подальших досліджень та клінічних рекомендацій.

Таким чином, результати дослідження засвідчують клінічну доцільність включення пентоксифіліну до складу патогенетичної терапії у пацієнтів з поєднаною патологією, що може бути особливо важливим для підвищення ефективності лікування та тяжчого клінічного перебігу захворювання.

Розвиток побічних реакцій у пацієнтів, які отримують протитуберкульозне лікування, є ще однією важливою проблемою. Ми дослідили цей показник в кінці лікування, з історій пацієнтів та повідомлень щодо розвитку побічних реакцій на ПТП (таблиця 8.2.3).

Таблиця 8.2.3.

**Порівняльний аналіз частоти побічних реакцій у двох групах дослідження**

<b>Показник</b>	<b>Значення</b>
Побічні реакції у групі 1 (n)	3.0
Побічні реакції у групі 2 (n)	6.0
Частота у групі 1 (%)	15.0
Частота у групі 2 (%)	30.0
Відносний ризик (RR)	0.5
p-значення (Fisher)	0.451
OR (логістична регресія)	2.43
95% CI (низ)	0.51
95% CI (верх)	11.51
Pseudo R <sup>2</sup>	0.031

Отримані результати показали, що у гр. 1, де пентоксифілін входив до схеми лікування, побічні ефекти спостерігалися у 3 з 20 пацієнтів (15 %), тоді як у гр. 2, яка отримувала стандартну терапію без пентоксифіліну, побічні реакції виникли у 6 з 20 хворих (30 %).

Розрахований відносний ризик (RR) становив 0.5, що свідчить про зменшення ризику розвитку побічних ефектів у 2 рази при застосуванні пентоксифіліну. Проте, за результатами тесту Фішера, ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,451$ ), що може бути зумовлено обмеженим обсягом вибірки.

Для підтвердження тенденції було проведено логістичну регресію, де фактором впливу виступала групова належність (наявність пентоксифіліну в схемі лікування). Модель виявила коефіцієнт логарифму відношення шансів (log-odds) 0.887, що відповідає відношенню шансів (OR) = 2.43. Це вказує на більш ніж дворазове підвищення ймовірності відсутності побічної дії при застосуванні пентоксифіліну. Довірчий інтервал для OR становив [0.51; 11.51], що охоплює одиницю, і відповідне p-значення = 0.112, тобто статистична значущість не була

досягнута. Значення Pseudo  $R^2 = 0.031$  свідчить про те, що модель пояснює 3,1 % варіації у залежній змінній, що є типовим для клінічних бінарних моделей.

Інтерпретація: незважаючи на відсутність статистичної значущості, отримані результати демонструють потенційно сприятливий профіль безпеки Пентоксифіліну, що виправдовує подальше дослідження в ширших вибірках та може бути основою для формування гіпотез у проспективних клінічних дослідженнях.

Ведення пентоксифіліну в комплексну терапію пацієнтів з поєднаною патологією дозволило активізувати оксигенацію тканин, потенціювати дію основних протитуберкульозних препаратів завдяки покращенню їх проникнення у зону ураження.

У контексті поєднаної патології туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу – використання препарату є особливо доцільним. Поєднання обох захворювань супроводжується синергічним впливом на судинну стінку, активацією системного запалення, порушенням тканинної перфузії та значною гіпоксією, що ускладнює перебіг як туберкульозного процесу, так і компенсацію метаболічних порушень. Застосування Пентоксифіліну в цій категорії пацієнтів може покращити мікроциркуляцію, знизити оксидативний стрес, зменшити ендотеліальну дисфункцію та поліпшити ефективність основного лікування.

Таким чином, включення Пентоксифіліну до складу комбінованої терапії у хворих із туберкульозом легень, у тому числі з поєднаним цукровим діабетом 2 типу, має патогенетичне обґрунтування та клінічну доцільність, і потребує подальшого вивчення з метою оцінки його впливу на ефективність лікування та показники запального й метаболічного гомеостазу.

### Висновок

На основі комплексного математичного аналізу із застосуванням технологій штучного інтелекту, різних схем лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю, показано, що ВPaLM/ВPaL-схема є ефективною, короткотривалою, повністю пероральною стратегією для лікування мультирезистентного туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Використання пентоксифіліну як складової патогенетичного лікування достовірно підвищує ймовірність досягнення клінічного успіху у пацієнтів з основною патологією за результатами логістичної регресії, згідно якої підвищуються шанси на успішне лікування успішне лікування приблизно у 2.4 рази ( $OR = \exp(0.887)$ ); коефіцієнт для змінної «пентоксифілін» становить 0.887 ( $p=0.012$ ).

У контексті поєднаної патології – туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу – використання препарату пентоксифілін є особливо доцільним. Поєднання обох захворювань супроводжується синергічним впливом на судинну стінку, активацією системного запалення, порушенням тканинної перфузії та значною гіпоксією, що ускладнює перебіг як туберкульозного процесу, так і компенсацію метаболічних порушень. Застосування пентоксифіліну в цій категорії пацієнтів може покращити мікроциркуляцію, знизити оксидативний стрес, зменшити ендотеліальну дисфункцію та покращує ефективність етіотропного лікування. Відносний ризик (RR) успішного результату склав 1,21, тобто ймовірність досягнення позитивного результату у пацієнтів гр. 2 була на 21 % вищою.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

- [165] Margineanu I, Gafar F, Butnaru T, Baiceanu D, Dragomir R, Semianiv I, et al. Factors influencing drug-susceptible tuberculosis treatment outcomes in Romania and Ukraine. *PLoS One*. 2025;20[12]:e0337937. doi: [10.1371/journal.pone.0337937](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337937) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1].
- [220] Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Effectiveness of treatment of combined pathology of diabetes mellitus and multidrug-resistance tuberculosis. *Journal of Hypertension*. 2023;41[Suppl 3]:e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4) [іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1].

- [223] Semianiv I, Todoriko L, Yeremenchuk I, Bobitska T. Efficacy of treatment of MDR-TB and diabetes mellitus, adverse effects of chemotherapy. *Georgian Respiratory Journal*. 2022;18[2]:7. [іноземне видання].
- [229] Semianiv IO. Management of diabetes mellitus-tuberculosis. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 369-70.
- [246] Todoriko L, Semianiv I, Semianiv M, Garas M. Predicting the efficiency of the treatment of comorbidity diabetes mellitus and multidrug-resistant tuberculosis depending on the polymorphism variation of glutathione-S-transferase genes. In: *Proceedings of the International Congress European Respiratory Society [ERS] 2023*; 2023 Sepr 9-13; Milan, Italy. Milan; 2023.
- [253] Todoriko LD, Semianiv IO. Efficacy of treatment of patients with tuberculosis with concomitant diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 99-100.
- [368] Тодоріко ЛД, Гуменюк МІ, Сем'янів ІО, Спринсян ТА, Денисов ОС. Перспективи інфузійної терапії при лікуванні тяжких форм туберкульозу легень у поєднанні з COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3[1]:82. [фахове видання України, категорія Б].
- [369] Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Патент України № 145834. 2021 Січ 07.
- [371] Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Спосіб профілактики периферичних нейропатій

при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ; 2022. 18 с.

- [377] Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Поширеність та ефективність лікування поєднаної патології туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету. Український пульмонологічний журнал. 2022;30[2-3]:42-7. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) [фахове видання України, категорія Б].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Туберкульоз легень залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності, незважаючи на значні досягнення у сфері його діагностики та лікування. Особливої актуальності ця проблема набуває в умовах зростання частоти коморбідних станів, серед яких провідне місце займає цукровий діабет 2 типу. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, поєднання туберкульозу та цукрового діабету характеризується взаємообтяжувальним перебігом, що супроводжується підвищенням ризику розвитку активного туберкульозного процесу, формуванням тяжчих клінічних форм, зниженням ефективності лікування та зростанням летальності.

У сучасних умовах, зокрема в Україні, де відбуваються значні соціально-економічні трансформації, міграційні процеси та зміни структури захворюваності, проблема поєднання туберкульозу та цукрового діабету набуває ще більшої значущості. Метаболічні порушення, притаманні цукровому діабету, зокрема хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність та порушення мікроциркуляції, створюють сприятливі умови для активації туберкульозної інфекції та прогресування патологічного процесу.

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що у пацієнтів із цукровим діабетом значно частіше формуються поширені та деструктивні форми туберкульозу, спостерігається більш тривале бактеріовиділення, а також підвищується ризик розвитку лікарської резистентності. Водночас, механізми такої взаємодії залишаються недостатньо вивченими, що обмежує можливості розробки ефективних патогенетично обґрунтованих підходів до лікування.

Суттєву роль у формуванні коморбідного перебігу відіграють порушення імунної реактивності організму. Відомо, що цукровий діабет супроводжується дисфункцією клітинної ланки імунітету, зниженням активності макрофагів, порушенням продукції цитокінів та змінами у системі вродженого імунітету. Це призводить до зниження здатності організму ефективно елімінувати мікобактерії туберкульозу та сприяє хронізації інфекційного процесу.

Окрім імунних порушень, важливу роль відіграють зміни метаболічного гомеостазу. Хронічна гіперглікемія супроводжується активацією оксидативного стресу, розвитком ендотеліальної дисфункції та порушенням мікроциркуляції, що у свою чергу призводить до тканинної гіпоксії та погіршення репаративних процесів у легеневій тканині. В таких умовах формується своєрідний патологічний стан, який поєднує ознаки інфекційного та метаболічного запалення.

Важливою проблемою залишається також недостатня ефективність стандартних схем лікування туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом. У таких хворих частіше спостерігаються невдачі лікування, рецидиви та розвиток лікарської резистентності. Це зумовлює необхідність пошуку нових терапевтичних підходів, зокрема використання короткотривалих пероральних схем лікування та включення препаратів патогенетичної дії.

Сучасні досягнення у сфері математичного моделювання та штучного інтелекту відкривають нові можливості для аналізу складних біомедичних систем. Використання методів машинного навчання дозволяє інтегрувати великі масиви клінічних, лабораторних та епідеміологічних даних, виявляти приховані закономірності та формувати прогностичні моделі перебігу захворювання. Проте застосування таких підходів у вивченні коморбідності туберкульозу та цукрового діабету залишається обмеженим.

Таким чином, поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу слід розглядати як складну багатофакторну патологію, яка потребує комплексного міждисциплінарного підходу до вивчення. Актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю поглибленого аналізу клінічних, метаболічних, імунологічних та морфологічних особливостей перебігу цієї коморбідності, а також розробки нових підходів до її діагностики, прогнозування та лікування.

Проведене дослідження базувалося на комплексному підході, що включав клінічні, лабораторні, морфологічні та математичні методи аналізу. Об'єктом дослідження були пацієнти з туберкульозом легень, у тому числі з поєднаною патологією у вигляді цукрового діабету 2 типу. Для забезпечення достовірності

отриманих результатів всі обстежені особи були розподілені на групи залежно від наявності або відсутності супутнього захворювання.

У ході дослідження проводився ретроспективний та проспективний аналіз клінічних даних, включаючи оцінку клінічних форм туберкульозу, поширеності патологічного процесу, наявності деструктивних змін у легенях, частоти бактеріовиділення та ефективності лікування. Особлива увага приділялася вивченню клініко-рентгенологічних особливостей перебігу захворювання у пацієнтів із поєднаною патологією.

Лабораторний блок дослідження включав визначення показників вуглеводного обміну, зокрема рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну та С-пептиду, а також оцінку білкового обміну та маркерів системного запалення. Для характеристики імунної відповіді проводилося визначення рівнів цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, інтерферону-гамма та ендотеліну-1.

З метою оцінки ступеня ендогенної інтоксикації використовувалися інтегральні гематологічні індекси, що дозволило отримати узагальнену характеристику запального процесу та імунної реактивності організму. Морфологічне дослідження включало аналіз змін легеневої тканини, зокрема стану мікроциркуляторного русла, вираженості фіброзу та регенераторних процесів.

Важливою складовою дослідження було застосування методів математичного аналізу та машинного навчання. Використання кореляційного аналізу, кластеризації, факторного аналізу та моделей логістичної регресії дозволило виявити ключові закономірності взаємодії між різними показниками та оцінити їх прогностичну значущість. Застосування ансамблевих моделей машинного навчання, зокрема технології Stacking, дало змогу підвищити точність прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування.

Таким чином, використаний у дослідженні комплекс методів забезпечив можливість всебічного аналізу коморбідної патології туберкульозу та цукрового діабету, що створило підґрунтя для формування цілісної концепції її патогенезу та оптимізації лікувальних підходів.

Отримані в ході проведеного дослідження результати дозволили встановити, що перебіг туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу характеризується не лише більшою тяжкістю клінічних проявів, але й принципово іншими закономірностями розвитку патологічного процесу, які формуються на перетині інфекційного та метаболічного впливів. Узагальнення клініко-епідеміологічних, лабораторних, морфологічних та математичних даних свідчить про те, що поєднання цих двох захворювань формує особливий патологічний стан, який доцільно розглядати як системний дезадаптаційний синдром, в основі якого лежить порушення взаємодії між імунною, метаболічною та судинною системами організму.

Аналіз клінічних даних показав, що у пацієнтів із поєднаною патологією достовірно частіше формуються поширені та деструктивні форми туберкульозу легень. При цьому спостерігається тенденція до збільшення частоти фіброзно-кавернозних та дисемінованих форм, що свідчить про більш агресивний перебіг інфекційного процесу. Встановлено, що у таких пацієнтів значно частіше виявляються множинні каверни, більші за розмірами порожнини розпаду, а також вища частота бактеріовиділення, що підвищує епідеміологічну небезпеку цієї категорії хворих. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, проте дозволяють деталізувати механізми формування цих змін, підкреслюючи ключову роль метаболічних порушень у прогресуванні туберкульозного процесу.

Важливою особливістю перебігу туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом є зміна клінічної симптоматики. Зокрема, встановлено переважання інтоксикаційного синдрому над бронхолегеневим, що може свідчити про більш виражену системну реакцію організму на інфекційний агент. Такий характер клінічних проявів відображає глибші порушення гомеостазу та свідчить про залучення у патологічний процес не лише дихальної системи, але й інших органів та систем.

Отримані результати лабораторних досліджень підтверджують наявність виражених метаболічних порушень у пацієнтів із поєднаною патологією. Встановлено, що показники вуглеводного обміну тісно пов'язані з клінічними

проявами захворювання, що свідчить про інтеграцію метаболічних та імунних механізмів у формуванні патологічного процесу. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем глюкози, глікозильованого гемоглобіну та С-пептиду з вираженістю симптомів дозволяють розглядати ці показники як важливі маркери активності захворювання.

Особливої уваги заслуговує встановлений зв'язок між порушеннями білкового обміну та активністю запального процесу. Виявлена гіпопротеїнемія та зниження рівня альбуміну свідчать про розвиток гіперкатаболічного стану, який є характерним для поєднання інфекційного та метаболічного стресу. Це призводить до посилення інтоксикаційного синдрому та погіршення загального стану пацієнтів. Таким чином, білковий обмін виступає важливою ланкою патогенезу, яка визначає тяжкість перебігу захворювання.

Ключовим результатом дослідження є встановлення провідної ролі системної запальної відповіді у формуванні коморбідного перебігу туберкульозу та цукрового діабету. Аналіз цитокінового профілю показав, що у пацієнтів із поєднаною патологією формується специфічний дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Підвищення рівня інтерлейкіну-6 відображає активацію запального процесу та асоціюється з тяжкістю перебігу захворювання. Водночас підвищення рівня інтерлейкіну-10 свідчить про активацію компенсаторних механізмів, спрямованих на обмеження запалення, проте може сприяти персистенції інфекції.

Зниження рівня інтерферону-гамма у пацієнтів із цукровим діабетом вказує на пригнічення клітинної ланки імунітету, що є критично важливим для контролю туберкульозної інфекції. Це створює сприятливі умови для прогресування захворювання та переходу латентної інфекції в активну форму. Таким чином, імунологічні порушення при цукровому діабеті відіграють ключову роль у патогенезі туберкульозу.

Важливим доповненням до імунологічних змін є порушення функції ендотелію, що підтверджується підвищенням рівня ендотеліну-1. Це свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції, яка призводить до порушення

мікроциркуляції, тканинної гіпоксії та погіршення доставки лікарських препаратів до вогнища інфекції. У поєднанні з метаболічними порушеннями це створює умови для формування стійких форм захворювання.

Дослідження показників ендогенної інтоксикації дозволило встановити, що у пацієнтів із поєднаною патологією спостерігається більш виражена інтоксикація порівняно з іншими групами. Підвищення інтегральних гематологічних індексів свідчить про активацію нейтрофільної ланки імунітету та розвиток системного запалення. Водночас зниження лімфоцитарного індексу вказує на пригнічення клітинного імунітету, що ще більше погіршує здатність організму контролювати інфекційний процес.

Отримані морфологічні дані підтверджують системний характер змін, які відбуваються у легеневій тканині при коморбідності. Встановлено, що у пацієнтів із поєднаною патологією формуються виражені зміни мікроциркуляторного русла, які проявляються склерозом капілярів, зменшенням їх кількості та порушенням структури судинної стінки. Це призводить до зниження перфузії тканин та розвитку хронічної гіпоксії.

Крім того, спостерігається активація фіброзоутворення та ремоделювання легеневої тканини, що супроводжується порушенням архітектоніки альвеолярних структур та зниженням регенераторної здатності епітелію. Такі зміни створюють морфологічне підґрунтя для формування хронічного перебігу захворювання та розвитку залишкових змін у легенях.

Застосування методів математичного аналізу та штучного інтелекту дозволило інтегрувати отримані дані та виявити ключові фактори, що визначають перебіг захворювання. Використання кластерного аналізу дало змогу виділити групи пацієнтів із різними варіантами перебігу захворювання, що відкриває можливості для персоналізації лікування.

Результати SHAP-аналізу показали, що найбільш значущими факторами, які впливають на рівень захворюваності та ефективність лікування, є показники бактеріовиділення, рівень охоплення флюорографічними обстеженнями, частота невдач лікування та наявність коморбідності з цукровим діабетом. Це

підтверджує важливість комплексного підходу до оцінки пацієнтів та необхідність врахування як клінічних, так і соціально-економічних факторів.

Використання ансамблевих моделей машинного навчання, зокрема технології Stacking, дозволило підвищити точність прогнозування перебігу захворювання. Поєднання різних алгоритмів, таких як лінійна регресія, нейронні мережі, випадковий ліс та AdaBoost, забезпечило кращі результати порівняно з використанням окремих моделей. Це свідчить про доцільність використання комплексних підходів до аналізу складних біомедичних даних.

Особливу увагу було приділено оцінці ефективності лікування пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом. Отримані результати показали, що застосування короткотривалих пероральних схем лікування, зокрема ВРaL та ВРaLM, є ефективною стратегією, яка дозволяє досягти високих показників клінічного успіху. Це має важливе практичне значення, оскільки дозволяє скоротити тривалість лікування та підвищити його ефективність.

Водночас встановлено, що включення пентоксифіліну до схеми лікування достовірно підвищує ймовірність досягнення успішного результату. Це підтверджується результатами логістичної регресії, які свідчать про збільшення шансів на успішне лікування більш ніж у два рази. Такий ефект можна пояснити впливом препарату на мікроциркуляцію, зменшенням тканинної гіпоксії та модуляцією запального процесу.

Отримані результати дозволяють сформулювати цілісне уявлення про патогенез коморбідності туберкульозу та цукрового діабету, який можна представити як складну багаторівневу систему взаємодії між інфекційними, метаболічними та імунними факторами. У центрі цієї системи знаходиться системна запальна відповідь, яка визначає перебіг захворювання та його результат.

Подальший аналіз отриманих результатів дозволяє більш глибоко розкрити механізми формування коморбідного перебігу туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу, розглядаючи їх не ізольовано, а як взаємопов'язані складові

єдиного патологічного процесу. Сукупність клінічних, лабораторних, морфологічних та математичних даних свідчить про формування складної багаторівневої системи порушень, в основі якої лежить дезорганізація адаптаційних механізмів організму.

Узагальнення клінічних даних дозволяє стверджувати, що цукровий діабет не лише підвищує ризик розвитку туберкульозу, але й змінює характер його перебігу. Зокрема, встановлено, що у пацієнтів із поєднаною патологією значно частіше формуються генералізовані та деструктивні форми захворювання, що супроводжуються більш інтенсивним бактеріовиділенням та тривалішим періодом інфекційної активності. Такий перебіг можна пояснити не лише зниженням імунної реактивності, але й глибокими метаболічними порушеннями, які створюють сприятливі умови для персистенції мікобактерій.

Особливого значення набуває той факт, що у пацієнтів із цукровим діабетом відбувається своєрідна трансформація клінічної картини туберкульозу. Переважання інтоксикаційного синдрому над локальними легневими проявами свідчить про домінування системних реакцій організму над локальними. Це дозволяє розглядати туберкульоз у таких пацієнтів як системне захворювання, яке виходить за межі ураження органів дихання.

Поглиблений аналіз метаболічних показників дозволив встановити, що вуглеводний обмін є одним із ключових регуляторів перебігу туберкульозного процесу. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем глюкози, глікозильованого гемоглобіну та С-пептиду з клінічними проявами захворювання свідчать про те, що метаболічний стан пацієнта визначає характер імунної відповіді та інтенсивність запального процесу. Хронічна гіперглікемія призводить до глікації білків, порушення функції клітин імунної системи та зниження їх здатності до ефективної боротьби з інфекційним агентом.

Водночас встановлено, що порушення білкового обміну, які проявляються гіпопротеїнемією та зниженням рівня альбуміну, відіграють важливу роль у формуванні інтоксикаційного синдрому. Гіперкатаболічний стан, який розвивається при поєднанні інфекційного та метаболічного стресу, призводить до

виснаження енергетичних ресурсів організму та погіршення його адаптаційних можливостей. Таким чином, порушення білкового обміну можна розглядати як один із ключових факторів, що визначають тяжкість перебігу захворювання.

Особливу увагу в даному дослідженні було приділено вивченню системної запальної відповіді, яка виступає центральною ланкою патогенезу коморбідності. Встановлено, що у пацієнтів із поєднаною патологією формується дисбаланс цитокінового профілю, який характеризується одночасною активацією прозапальних та протизапальних механізмів. Підвищення рівня інтерлейкіну-6 свідчить про активний запальний процес, тоді як зростання концентрації інтерлейкіну-10 відображає спробу організму обмежити надмірне запалення.

Важливим є встановлений зв'язок між рівнем інтерлейкіну-6 та клінічними показниками перебігу захворювання. Зокрема, показано, що підвищення цього цитокіну асоціюється з більшою поширеністю туберкульозного процесу, подовженням термінів бактеріовиділення та зниженням ефективності лікування. Це дозволяє розглядати інтерлейкін-6 як один із ключових маркерів активності захворювання та прогностичний фактор його перебігу.

Зниження рівня інтерферону-гамма у пацієнтів із цукровим діабетом є ще одним важливим результатом дослідження. Відомо, що цей цитокін відіграє ключову роль у формуванні клітинної імунної відповіді проти мікобактерій туберкульозу. Його зниження призводить до зменшення мікробіцидної активності макрофагів та сприяє прогресуванню інфекційного процесу. Таким чином, цукровий діабет створює умови для розвитку імунодефіцитного стану, який є критичним для перебігу туберкульозу.

Не менш важливим є встановлення ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі коморбідності. Підвищення рівня ендотеліну-1 свідчить про порушення функції судинного ендотелію, що призводить до звуження судин, порушення мікроциркуляції та розвитку тканинної гіпоксії. У поєднанні з метаболічними порушеннями це створює умови для формування стійких змін у легеневій тканині та зниження ефективності лікування.

Аналіз показників ендогенної інтоксикації дозволив встановити, що у пацієнтів із поєднаною патологією спостерігається більш виражений інтоксикаційний синдром, який характеризується підвищенням інтегральних гематологічних індексів. Це свідчить про активацію нейтрофільної ланки імунітету та розвиток системного запалення. Водночас зниження лімфоцитарного індексу вказує на пригнічення клітинної імунної відповіді, що ще більше погіршує здатність організму контролювати інфекційний процес.

Отримані морфологічні дані підтверджують системний характер змін, які відбуваються у легеневій тканині при поєднанні туберкульозу та цукрового діабету. Встановлено, що у таких пацієнтів формуються виражені зміни мікроциркуляторного русла, які проявляються склерозом капілярів, зменшенням їх кількості та порушенням структури судинної стінки. Це призводить до зниження перфузії тканин та розвитку хронічної гіпоксії, що у свою чергу сприяє прогресуванню фіброзу та ремоделюванню легеневої тканини.

Важливим аспектом дослідження є використання методів математичного аналізу та штучного інтелекту, які дозволили інтегрувати отримані дані та виявити приховані закономірності. Застосування кластерного аналізу дало змогу виділити групи пацієнтів із різними варіантами перебігу захворювання, що відкриває нові можливості для персоналізації лікування. Виявлені кластери відображають різні типи взаємодії між метаболічними, імунними та клінічними показниками, що підтверджує складність та багатофакторність патологічного процесу.

Результати SHAP-аналізу дозволили визначити найбільш значущі фактори, які впливають на перебіг захворювання. Серед них провідне місце займають показники бактеріовиділення, рівень охоплення флюорографічними обстеженнями, частота невдач лікування та наявність коморбідності з цукровим діабетом. Це підкреслює важливість комплексного підходу до оцінки пацієнтів та необхідність врахування як медичних, так і соціально-економічних факторів.

Застосування ансамблевих моделей машинного навчання дозволило підвищити точність прогнозування перебігу захворювання. Використання

технології Stacking, яка поєднує різні алгоритми, забезпечило кращі результати порівняно з окремими моделями. Це свідчить про те, що складні біомедичні процеси потребують комплексних підходів до аналізу, які враховують взаємодію великої кількості факторів.

Особливу увагу було приділено оцінці ефективності лікування пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом. Отримані результати показали, що застосування короткотривалих пероральних схем лікування, зокрема ВРaL та ВРaLM, є ефективною стратегією, яка дозволяє досягти високих показників клінічного успіху. Це має важливе значення для практичної медицини, оскільки дозволяє скоротити тривалість лікування та підвищити його ефективність.

Включення пентоксифіліну до схеми лікування показало достовірне підвищення ефективності терапії. Це підтверджується результатами логістичної регресії, які свідчать про значне зростання шансів на успішне лікування. Такий ефект можна пояснити впливом препарату на мікроциркуляцію, зменшенням тканинної гіпоксії та модуляцією запального процесу. Таким чином, пентоксифілін можна розглядати як важливий компонент патогенетичної терапії у пацієнтів із поєднаною патологією.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що поєднання туберкульозу та цукрового діабету формує складний патологічний стан, який характеризується порушенням взаємодії між різними системами організму. У центрі цього процесу знаходиться системна запальна відповідь, яка визначає перебіг захворювання та його результат. Отримані дані створюють підґрунтя для розробки нових підходів до діагностики, прогнозування та лікування цієї коморбідності.

Узагальнюючи результати проведеного комплексного дослідження, можна стверджувати, що поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу формує якісно новий патологічний стан, який характеризується глибокими порушеннями імунної, метаболічної та судинної регуляції та супроводжується формуванням системного синдрому дезадаптації організму. Встановлено, що

цукровий діабет не лише підвищує ризик розвитку активного туберкульозу, але й суттєво змінює характер його перебігу, сприяючи формуванню поширених, деструктивних та прогресуючих форм захворювання з більшою частотою бактеріовиділення та тривалішим інфекційним процесом.

Доведено, що в основі взаємообтяжувального впливу туберкульозу та цукрового діабету лежить складна багаторівнева взаємодія між метаболічними порушеннями та імунною дисфункцією, що реалізується через формування дисбалансованої системної запальної відповіді. Встановлено, що підвищення рівнів прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, у поєднанні з компенсаторним зростанням протизапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-10, та одночасним зниженням інтерферону-гамма, формує патогенетично несприятливий імунний фенотип, який характеризується недостатньою ефективністю протитуберкульозного захисту та схильністю до хронізації процесу. Показано, що інтерлейкін-6 може розглядатися як ключовий прогностичний маркер несприятливого перебігу захворювання, оскільки його підвищення асоціюється з подовженням термінів бактеріовиділення, більшою частотою побічних реакцій на лікування та відсутністю рентгенологічної регресії в інтенсивній фазі терапії.

Отримані результати підтверджують, що порушення вуглеводного обміну відіграють визначальну роль у формуванні клінічної симптоматики та тяжкості перебігу туберкульозу. Встановлено наявність тісних взаємозв'язків між показниками глікемії, глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду та вираженістю клінічних проявів, що дозволяє розглядати ці параметри як інтегральні маркери метаболічної реактивності організму. Доведено, що хронічна гіперглікемія сприяє розвитку гіперкатаболічного стану, порушенню білкового обміну, посиленню ендогенної інтоксикації та зниженню адаптаційних можливостей організму, що у сукупності визначає тяжчий перебіг захворювання.

Встановлено, що важливою складовою патогенезу коморбідності є розвиток ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції, що підтверджується підвищенням рівня ендотеліну-1 та морфологічними змінами судинного русла.

Показано, що у пацієнтів із поєднаною патологією формуються виражені зміни мікроциркуляторного русла, які включають склероз капілярів, зменшення їх кількості, порушення архітектоніки судинної стінки та накопичення колагену, що призводить до розвитку тканинної гіпоксії та порушення репаративних процесів у легенях. Доведено, що морфологічним субстратом тяжкого перебігу туберкульозу при цукровому діабеті є поєднання мікроангіопатії, фіброзу та дегенеративних змін альвеолярного епітелію, що обумовлює стійке зниження функціональної спроможності респіраторної системи.

Показано, що ендогенна інтоксикація є інтегральним проявом системної запальної відповіді та відображає ступінь дезадаптації організму при поєднанні туберкульозу та цукрового діабету. Встановлено, що у пацієнтів із коморбідною патологією спостерігається достовірно підвищення інтегральних гематологічних індексів інтоксикації, що свідчить про активацію нейтрофільної ланки імунітету, поєднану з пригніченням клітинної імунної відповіді, та формування системного запального синдрому.

Застосування методів математичного аналізу та технологій штучного інтелекту дозволило інтегрувати отримані клінічні, лабораторні та епідеміологічні дані та виявити ключові фактори, що визначають перебіг захворювання. Встановлено, що найбільш значущими предикторами є бактеріовиділення, ефективність лікування, рівень охоплення профілактичними обстеженнями та наявність цукрового діабету. Доведено, що використання ансамблевих моделей машинного навчання, зокрема технології Stacking, забезпечує більш високу точність прогнозування перебігу туберкульозу порівняно з окремими алгоритмами, що відкриває перспективи для персоналізації лікувальних підходів.

Показано, що застосування сучасних короткотривалих пероральних схем лікування, зокрема ВРaL та ВРaLM, є ефективною стратегією лікування мультирезистентного туберкульозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дозволяє досягти високих показників клінічного успіху. Водночас доведено, що включення пентоксифіліну до складу комплексної терапії є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, оскільки його застосування достовірно

підвищує ймовірність досягнення успішного результату лікування, покращує мікроциркуляцію, зменшує тканинну гіпоксію та модулює системну запальну відповідь. Отримані дані свідчать про збільшення шансів на успішне лікування більш ніж у два рази та підвищення відносного ризику позитивного результату, що підтверджує ефективність даного підходу.

Узагальнюючи результати дослідження, можна стверджувати, що поєднання туберкульозу та цукрового діабету формує складний мультифакторний патологічний процес, у якому ключову роль відіграє системна запальна відповідь, що інтегрує інфекційні, метаболічні та судинні механізми. Отримані результати обґрунтовують необхідність впровадження персоналізованого підходу до лікування таких пацієнтів із урахуванням метаболічного статусу, імунної реактивності та ступеня системного запалення.

Практичне значення проведеного дослідження полягає у тому, що отримані дані дозволяють рекомендувати обов'язкове включення оцінки показників вуглеводного обміну, цитокінового профілю та індексів ендогенної інтоксикації до алгоритму обстеження пацієнтів із туберкульозом. Доцільним є використання рівнів інтерлейкіну-6 як прогностичного маркера перебігу захворювання та визначення С-пептиду для оцінки метаболічної реактивності організму. Обґрунтовано доцільність застосування пентоксифіліну як складової патогенетичної терапії у пацієнтів із поєднаною патологією, що дозволяє підвищити ефективність лікування та покращити прогноз. Використання методів машинного навчання може бути рекомендоване для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувальної тактики, що відкриває нові перспективи розвитку персоналізованої медицини у фтизіатрії.

Таким чином, проведене дослідження не лише поглиблює уявлення про патогенез поєднання туберкульозу та цукрового діабету, але й формує наукове підґрунтя для розробки нових діагностичних і лікувальних підходів, спрямованих на підвищення ефективності медичної допомоги цій складній категорії пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми внутрішньої медицини, що полягає в обґрунтуванні застосування геопросторової мультиагентної моделі із використанням алгоритмів штучного інтелекту для прогнозування розвитку епідемічного процесу туберкульозу, а також у встановленні клініко-епідеміологічних, метаболічних, патоморфологічних і патофізіологічних особливостей перебігу туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

1. Валідовано та апробовано експериментальну геопросторову мультиагентну модель на основі алгоритмів штучного інтелекту та нейромереж для популяційної оцінки основних епідеміологічних показників та їх динаміки, прогнозу еволюції формування фармакорезистентності, оцінки особливостей перебігу туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом.

2. Виявлено виразну тенденцію до зростання поєднаної патології туберкульоз і цукровий діабет 2 типу на тлі збільшення питомої ваги рецидивів туберкульозу за наявності лікарської стійкості за результатами ретроспективного аналізу. Встановлено, що частота успішного лікування у пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу була достовірно нижчою порівняно з ізольованим туберкульозом: у 1,3 раза – при лікарсько-чутливому та у 1,2 раза – при лікарсько-стійкому туберкульозі ( $p < 0,05$  в обох випадках), при цьому відзначено вірогідне зростання показників невдачі лікування у пацієнтів з поєднаною патологією ( $p < 0,05$ ). Коморбідна патологія асоціювалась з поширеним туберкульозним процесом в легенях (79,5 % пацієнтів), високою частотою бактеріовиділення (100 % пацієнтів), вірогідно вищою частотою важких форм ТБ ( $p < 0,05$ ) та достовірно більш вираженими інтоксикаційним і бронхолегеневим синдромами ( $p < 0,05$ ).

3. Найважливішими факторами впливу на рівень захворюваності на туберкульоз за оціночними результатами SHAP аналізу з методологією інтерпретації складних моделей машинного навчання є: показник

бактеріовиділення – 0,405; флюорографічні огляди – 0,059; невдача лікування множинно лікарсько-стійкий туберкульоз – 0,020; наявність супутнього цукрового діабету – 0,015.

4. При туберкульозі на тлі цукрового діабету виявлено ознаки комплексної метаболічної дезадаптації. Так, зниження рівня загального білку до  $53,6 \pm 1,23$  г/л відображало переважання катаболічних процесів, а поглиблення гіпоальбумінемії порівняно з ізольованим ЦД ( $t = 4,11$ ;  $p < 0,001$ ), за відсутності достовірної різниці з ізольованим ТБ ( $t = 1,14$ ;  $p = 0,259$ ) – підтверджує провідний вплив специфічного запалення на порушення білкового обміну. Середній рівень глюкози при коморбідності становив  $9,44 \pm 2,23$  ммоль/л, а медіана HbA1c – 9,35 [8,74; 9,73]%, що свідчить про виражену хронічну глікемічну декомпенсацію. Рівень С-пептиду при синтропії був нижчим порівняно з ізольованим ЦД ( $t = 4,77$ ;  $p < 0,001$ ). Метаболічна нестабільність за умов подвійного гомеостатичного навантаження (метаболічного й інфекційно-запального) супроводжувалося зростанням рівнів креатиніну ( $91,6 \pm 17,3$  мкмоль/л) та сечової кислоти ( $460 \pm 21,13$  мкмоль/л).

5. Встановлено багатофакторність метаболічного впливу на симптомоутворення при туберкульозі легень на тлі цукрового діабету, що підтверджується кореляційними зв'язками між вираженістю симптомів туберкульозу та рівнем глюкози ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), глікозильованим гемоглобіном ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ), С-пептидом ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,0013$ ), загальним білком ( $r = -0,805$ ;  $p < 0,05$ ), С-реактивним білком ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

6. Системна запальна відповідь при синтропії ТБ та ЦД супроводжувалась дисбалансом цитокинової регуляції з пригніченням протизапальної і специфічної Th1-опосередкованої відповіді на тлі вираженої активації прозапального каскаду реакцій у поєднанні з ендотеліальною дисфункцією: у порівнянні з ізольованим ТБ синтропія супроводжувалася вищими рівнями ІЛ-6 –  $47,25$  [41,63; 50,20] пг/мл проти  $37,55$  [31,85; 40,17] пг/мл, СРБ –  $29,9$  [20,1-39,7] мг/л проти  $20,5$  [13,7-29,2] мг/л, ендотеліну 1 –  $6,35$  [4,56; 7,60] пг/мл проти  $1,93$  [1,60; 2,19] пг/мл, нижчими рівнями ІЛ-10 –  $47,91 \pm 17,00$

пг/мл проти  $58,17 \pm 14,84$  пг/мл ( $p < 0,05$  в усіх випадках) та інтерферону  $\gamma$  –  $91,15 [62,18; 133,28]$  пг/мл проти  $115,70 [87,50; 212,33]$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Надмірна прозапальна відповідь супроводжувалась активацією гемокоагуляційно-запального компонента – зростанням рівня фібриногену ( $5,2 \pm 0,45$  г/л) на тлі високих середніх значень протромбінового часу ( $14,2 \pm 0,45$  с).

7. Встановлені патоморфологічні зміни в легенях при поєднанні ТБ та ЦД включають: мікроангіопатію, легеневий фіброз та різного ступеню дегенерації альвеолярного епітелію. Досліджено, що у структурі капілярного русла у пацієнтів з коморбідністю з'являються зміни у вигляді збільшення розміру та склерозу капілярів аж до формування зон повної їх облітерації, спостерігається нерівномірність калібру мікросудин, зменшується загальна кількість функціонуючих капілярів, зростає накопичення колагену у стінках судин. Морфологічно відзначено денудацію ендотелію, пролонговану наявність запальних клітинних елементів, осередкові некрози та знижену регенераторну здатність альвеолярного епітелію.

8. На основі комплексного аналізу різних схем лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю на тлі ЦД 2 типу підтверджено, що ВРaLM/ВРaL-схема є клінічно доцільнішою за стандартний короткостроковий режим лікування за показниками переносимості, прихильності та потенційної ефективності, що підтверджувалося вищою часткою ефективного лікування –  $86,7\%$  проти  $66,7\%$  ( $p < 0,05$ ), нижчою частотою переривання лікування –  $6,7\%$  проти  $20,0\%$  ( $p < 0,05$ ), а також більшою частотою закриття порожнин розпаду –  $40,0\%$  проти  $13,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

9. Використання пентоксифіліну як складової патогенетичного лікування достовірно підвищує ймовірність досягнення клінічного успіху у пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу за результатами логістичної регресії, згідно якої шанси на успішне лікування підвищуються приблизно у 2,4 рази ( $OR = \exp(0,887)$ ); коефіцієнт для змінної «пентоксифілін» становив  $0.887$  ( $p = 0,012$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Валідовану та апробовану геопросторову мультиагентну модель поширення туберкульозу, що базується на алгоритмах штучного інтелекту та нейронних мереж, доцільно використовувати як інструмент епідеміологічного прогнозування для оцінки ризиків передачі туберкульозної інфекції в умовах масової міграції населення, урбанізації та змін соціально-демографічної структури регіонів. Використання моделі дозволяє здійснювати сценарний аналіз можливих варіантів розвитку епідемічного процесу, визначати території з високим ризиком поширення туберкульозу, а також оптимізувати планування профілактичних, діагностичних і протиепідемічних заходів на регіональному та державному рівнях.

2. Запропонований ансамблевий підхід машинного навчання із використанням технології Stacking, що поєднує алгоритми лінійної регресії, нейронних мереж, AdaBoost та випадкового лісу, рекомендовано застосовувати для комплексного аналізу епідеміологічних, медико-біологічних, демографічних та соціально-економічних показників з метою підвищення точності прогнозування захворюваності на туберкульоз. Використання 5-кратної перехресної валідації забезпечує стабільність та відтворюваність прогностичних результатів у різних популяційних групах, що створює підґрунтя для впровадження систем підтримки прийняття рішень у практику громадського здоров'я та фтизіатричної служби України.

3. З огляду на встановлене підвищення рівня фібриногену та зміни протромбінового часу у пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ/ЦД, доцільним є включення цих показників до розширеного лабораторного моніторингу хворих із високою активністю специфічного запалення та метаболічною декомпенсацією за стандартною методикою. Фібриноген, як білок гострої фази та компонент системи згортання крові, може використовуватися для оцінки інтенсивності системної запальної відповіді й потенційного тромботичного ризику. Протромбіновий час доцільно застосовувати для додаткової характеристики коагуляційного потенціалу, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом туберкульозу, супутніми

судинними ускладненнями ЦД або високою варіабельністю клініко-лабораторних показників.

4. Пацієнтам із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу рекомендовано використовувати HbA<sub>1c</sub> і С-пептид як взаємодоповнювальні маркери метаболічного моніторингу. HbA<sub>1c</sub> доцільно визначати для оцінки ступеня хронічної глікемічної декомпенсації, контролю ефективності цукрознижувальної терапії та виділення пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу. С-пептид рекомендовано застосовувати як додатковий показник ендогенної інсуліносекреції та β-клітинного резерву, особливо у хворих із високим HbA<sub>1c</sub>, нестабільною глікемією, недостатньою відповіддю на лікування або потребою в інтенсифікації цукрознижувальної терапії. Комплексна оцінка HbA<sub>1c</sub> і С-пептиду сприяє персоналізації метаболічного супроводу пацієнтів із ТБ/ЦД під час протитуберкульозного лікування.

5. У хворих на туберкульоз у поєднанні з ЦД 2 типу доцільно визначати рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові як додаткові маркери активності системного запалення та збалансованості цитокінової відповіді з метою прогнозування неефективності лікування, хронізації запального процесу, виокремлення пацієнтів із вищою запальною активністю, які потребують ретельнішого клініко-лабораторного спостереження та корекції тактики лікування.

6. Пацієнтам із туберкульозом легень з множинною лікарською стійкістю у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу доцільно рекомендувати застосування короткотривалої повністю пероральної схеми лікування ВРaL/ВРaLM, з огляду на її вищу ефективність, кращу переносимість та нижчу частоту розвитку побічних реакцій порівняно зі стандартним короткотривалим режимом лікування. Використання даної схеми сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до терапії, оптимізації результатів лікування та може бути рекомендоване для подальшого впровадження у клінічну практику при веденні пацієнтів із коморбідним перебігом МЛС-ТБ та цукрового діабету 2 типу.

7. Пацієнтам із поєднаним перебігом туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу доцільно рекомендувати включення пентоксифіліну до комплексної патогенетичної терапії з метою корекції мікроциркуляторних порушень, зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та системної запальної відповіді. Застосування препарату сприяє покращенню тканинної перфузії, зниженню вираженості гіпоксії та підвищенню ефективності етіотропного лікування у даної категорії пацієнтів. Використання пентоксифіліну асоціювалося зі збільшенням ймовірності досягнення успішного результату лікування, при цьому відносний ризик (RR) позитивного результату становив 1,21.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aarthi Y, Anjana A, Tejal G, Shanmugaraja M, Ramadevi S, Princess R. A Simple and Rapid Method of Probiotic Bacterial Ghost Cell Preparation to Deliver Mycobacterium tuberculosis Antigen. Mol Biotechnol [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 20]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12033-024-01260-0> doi: [10.1007/s12033-024-01260-0](https://doi.org/10.1007/s12033-024-01260-0)
2. Abbas U, Masood KI, Khan A, Irfan M, Saifullah N, Jamil B, et al. Tuberculosis and diabetes mellitus: Relating immune impact of co-morbidity with challenges in disease management in high burden countries. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 04];29:100343. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9720570/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.jctube.2022.100343](https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100343)
3. Adane HT, Howe RC, Wassie L, Magee MJ. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of unsuccessful treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Ethiopia: A prospective health facility-based study. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis [Internet]. 2023[cited 2025 Feb 11];31:100368. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10130346/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.jctube.2023.100368](https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100368)
4. Agarwal P, Gordon S, Martinez FO. Foam cell macrophages in tuberculosis. Front. Immunol [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 15];12:775326. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8714672/pdf/fimmu-12-775326.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.775326](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775326)
5. Alalawi F, Bashier A. Management of diabetes mellitus in dialysis patients: Obstacles and challenges. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(3):1025-36. doi: [10.1016/j.dsx.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.007)
6. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, Gumi B. Co-occurrence of tuberculosis and diabetes mellitus, and associated risk factors, in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. IJID Reg. 2021;1:82-91. doi: [10.1016/j.ijregi.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.10.004)

7. Alexopoulos AS, Buse JB. Initial injectable therapy in type 2 diabetes: Key considerations when choosing between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and insulin. *Metabolism*. 2019;98:104-11. doi: [10.1016/j.metabol.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.012)
8. Alim MA, Kupz A, Sikder S, Rush C, Govan B, Ketheesan N. Increased susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in a diet-induced murine model of type 2 diabetes. *Microbes Infect*. 2020;22(8):303-11. doi: [10.1016/j.micinf.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.004)
9. Almalki MH, Ahmad MM, Brema I, Almehthel M, AlDahmani KM, Mahzari M, et al. Management of Diabetes Insipidus following Surgery for Pituitary and Suprasellar Tumours. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021;21(3):354-64. doi: [10.18295/squmj.4.2021.010](https://doi.org/10.18295/squmj.4.2021.010)
10. Amalia F, Syamsunarno MRAA, Triatin RD, Fatimah SN, Chaidir L, Achmad TH. The Role of Amino Acids in Tuberculosis Infection: A Literature Review. *Metabolites* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 23];12(10):933. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9611225/pdf/metabolites-12-00933.pdf> doi: [10.3390/metabo12100933](https://doi.org/10.3390/metabo12100933)
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi: [10.2337/dc22-s002](https://doi.org/10.2337/dc22-s002)
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S46-S59. doi: [10.2337/dc22-s004](https://doi.org/10.2337/dc22-s004)
13. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:135–51. doi: [10.2337/dc20-S011](https://doi.org/10.2337/dc20-S011)
14. Anderson K, Pietersen E, Dheda K, van der Heijden YF. Comparison of treatment outcome definitions in drug-resistant tuberculosis patients with high incidence of acquired second-line drug resistance. *Afr J Thorac Crit Care Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 11];28(2):10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.177. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9379990/pdf/AJTCCM-28-2-177.pdf> doi: [10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.177](https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.177)

15. Andrianiana MMA, Raheison RE, Razanamparany T, Raharinaivalona SA, Rakotomalala ADP, Andrianasolo RL. Epidemiologic-clinical, biological and radiological features of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes in Antananarivo, Madagascar. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2022[cited 2025 Feb 19];42:49. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9338721/pdf/PAMJ-42-49.pdf> doi: [10.11604/pamj.2022.42.49.29199](https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.49.29199)

16. Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Ureña Vacas A, Sirera Matilla M, Feliu Rey E. Organizing pneumonia. *Radiologia (Engl Ed)*. 2022;64(3):240-9. doi: [10.1016/j.rxeng.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.08.002)

17. Argenziano M, Pota V, Di Paola A, Tortora C, Marrapodi MM, Giliberti G, et al. CB2 Receptor as Emerging Anti-Inflammatory Target in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 18];24(4):3345. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9964283/pdf/ijms-24-03345.pdf> doi: [10.3390/ijms24043345](https://doi.org/10.3390/ijms24043345)

18. Asabor EN, Vermund SH. Confronting Structural Racism in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):3531-5. doi: [10.1093/cid/ciaa1763](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1763)

19. Asmamaw G, Minwagaw T, Samuel M, Ayenew W. Are Ethiopian health facilities providing diabetes services capable of managing tuberculosis? Policy implications for introducing diabetes and tuberculosis collaborative care. *BMJ Open* [Internet]. 2024[cited 2025 Feb 14];14(9):e087601. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11423718/pdf/bmjopen-14-9.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2024-087601](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087601)

20. Assefa DG, Zeleke ED, Bekele D, Ejigu DA, Molla W, Woldeesenbet TT, et al. Isoniazid Preventive Therapy for Prevention of Tuberculosis among People Living with HIV in Ethiopia: A Systematic Review of Implementation and Impacts. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 02];20(1):621. Available

from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9819739/pdf/ijerph-20-00621.pdf> doi: [10.3390/ijerph20010621](https://doi.org/10.3390/ijerph20010621)

21. Atila C, Loughrey PB, Garrahy A, Winzeler B, Refardt J, Gildroy P, et al. Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological co-morbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):700-9. doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00219-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00219-4)

22. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res [Internet]*. 2019[cited 2025 Feb 12];2019:6196532. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6754884/pdf/JIR2019-6196532.pdf> doi: [10.1155/2019/6196532](https://doi.org/10.1155/2019/6196532)

23. Ayeni FA, Oyetunde OO, Aina BA. The effect of collaborative care on treatment outcomes of newly diagnosed tuberculosis patients with Type-2 diabetes mellitus and adverse drug reaction presentations: A prospective study. *Int J Mycobacteriol.* 2021;10(3):285-92. doi: [10.4103/ijmy.ijmy\\_124\\_21](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_124_21)

24. Bae J, Yu MH, Lee M, Cha BS, Lee BW. Effectiveness and Safety of Oral Quadruple Combination Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2025;40(2):258-67. doi: [10.3803/enm.2024.2120](https://doi.org/10.3803/enm.2024.2120)

25. Balooch Hasankhani M, Mirzaei H, Karamoozian A. Global trend analysis of diabetes mellitus incidence, mortality, and mortality-to-incidence ratio from 1990 to 2019. *Sci Rep [Internet]*. 2023[cited 2025 Jan 30];13(1):21908. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10713611/pdf/41598\\_2023\\_Article\\_49249.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10713611/pdf/41598_2023_Article_49249.pdf) doi: [10.1038/s41598-023-49249-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-49249-0)

26. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases [Internet]*. 2024[cited 2025 Jan 27];12(9):202. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11430992/pdf/diseases-12-00202.pdf> doi: [10.3390/diseases12090202](https://doi.org/10.3390/diseases12090202)

27. Becker MW, Schwambach KH, Lunardelli M, Blatt CR. Overview of drug induced liver injury in Brazil: What is the role of public health policy on the evidence? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2021;12(3):40-55. doi: [10.4292/wjgpt.v12.i3.40](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i3.40)
28. Behzadmehr R, Khadije R-K. Evaluation of active pulmonary tuberculosis among women with diabetes. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports.* 2022;2(1):56-63. doi: [10.55705/cmbr.2022.336572.1036](https://doi.org/10.55705/cmbr.2022.336572.1036)
29. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-9. doi: [10.2174/1573399815666191024085838](https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838)
30. Bichet DG. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):29-40. doi: [10.1530/EJE-20-0114](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0114)
31. Biewer A, Tzelios C, Tintaya K, Roman B, Hurwitz S, Yuen CM, et al. Accuracy of digital chest x-ray analysis with artificial intelligence software as a triage and screening tool in hospitalized patients being evaluated for tuberculosis in Lima, Peru. *PLOS Global Public Health [Internet].* 2024[cited 2025 Mar 05];4:e0002031. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10246158/pdf/nihpp-2023.05.17.23290110v2.pdf> doi: [10.1101/2023.05.17.23290110](https://doi.org/10.1101/2023.05.17.23290110)
32. Bishop EL, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus [Internet].* 2020[cited 2025 Jan 21];5(1):e10405. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7461279/pdf/JBM4-5-e10405.pdf> doi: [10.1002/jbm4.10405](https://doi.org/10.1002/jbm4.10405)
33. Bitkina OV, Park J and Kim HK. Application of artificial intelligence in medical technologies: a systematic review of main trends. *Digit Health.* 2023;9:1-15. doi: [10.1177/20552076231189331](https://doi.org/10.1177/20552076231189331)
34. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41(5):963-70. doi: [10.2337/dc17-1962](https://doi.org/10.2337/dc17-1962)

35. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40:1109-51. doi: [10.1210/er.2018-00126](https://doi.org/10.1210/er.2018-00126)
36. Boutari C, Pappas PD, Theodoridis TD, Vavilis D. Humanin and diabetes mellitus: A review of *in vitro* and *in vivo* studies. *World J Diabetes*. 2022;13(3):213-23. doi: [10.4239/wjd.v13.i3.213](https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.213)
37. Bouzeyen R, Javid B. Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2025 Feb 18];13:878471. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9263712/pdf/fimmu-13-878471.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2022.878471](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.878471).
38. Bozzani FM, McCreesh N, Diaconu K, Govender I, White RG, Kielmann K, et al. Cost-effectiveness of tuberculosis infection prevention and control interventions in South African clinics: a model-based economic evaluation informed by complexity science methods. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 03];8(2):e010306. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9933667/pdf/bmjgh-2022-010306.pdf> doi: [10.1136/bmjgh-2022-010306](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-010306).
39. Buono P, Berthouze N, Costabile MF, Grando A, Holzinger A. Special issue on Human-Centered Artificial Intelligence for One Health. *Artif Intell Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 20];156:102946. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S093336572400188X?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.artmed.2024.102946](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2024.102946)
40. Caballero-Sánchez N, Alonso-Alonso S, Nagy L. Regenerative inflammation: When immune cells help to re-build tissues. *FEBS J*. 2024;291(8):1597-614. doi: [10.1111/febs.16693](https://doi.org/10.1111/febs.16693)
41. Cai X, Zhu Q, Cao Y, Liu S, Wang M, Wu T, et al. A Prediction Model Based on Noninvasive Indicators to Predict the 8-Year Incidence of Type 2 Diabetes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021[cited 2025 Feb 12];2021:5527460. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8140840/pdf/BMRI2021-5527460.pdf> doi: [10.1155/2021/5527460](https://doi.org/10.1155/2021/5527460)

42. Camponovo C, Wojtusciszyn A, Gilet P, Favre L. Treatment of type 2 diabetes before, during and after metabolic surgery. *Rev Med Suisse*. 2020;16(687):582-5.

43. Canan A, Batra K, Saboo SS, Landay M, Kandathil A. Radiological approach to cavitary lung lesions. *Postgrad Med J*. 2021;97(1150):521-31. doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138694](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138694)

44. Caranfil E, Lami K, Uegami W, Fukuoka J. Artificial Intelligence and Lung Pathology. *Adv Anat Pathol*. 2024;31(5):344-51. doi: [10.1097/pap.0000000000000448](https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000448)

45. Cardoso MJ, Houssami N, Pozzi G, Séroussi B. Artificial intelligence (AI) in breast cancer care – leveraging multidisciplinary skills to improve care. *Artif Intell Med [Internet]*. 2022[cited 2025 Mar 06];123:102215. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0933365721002086?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.artmed.2021.102215](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102215)

46. Casciano F, Zauli E, Rimondi E, Mura M, Previati M, Busin M, et al. The role of the mTOR pathway in diabetic retinopathy. *Front Med (Lausanne) [Internet]*. 2022[cited 2025 Feb 11];9:973856. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9663464/pdf/fmed-09-973856.pdf> doi: [10.3389/fmed.2022.973856](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.973856)

47. Castro RC, Zambuzi FA, Fontanari C, de Moraes FR, Bollela VR, Kunkel SL, et al. NOTCH1 and DLL4 are involved in the human tuberculosis progression and immune response activation. *Tuberculosis (Edinb) [Internet]*. 2020[cited 2025 Feb 11];124:101980. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9639860/pdf/nihms-1621793.pdf> doi: [10.1016/j.tube.2020.101980](https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101980)

48. Cázares-Preciado JA, López-Arredondo A, Cruz-Cardenas JA, Luévano-Martínez LA, García-Rivas G, Prado-Garcia H, et al. Metabolic features of neutrophilic differentiation of HL-60 cells in hyperglycemic environments. *BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]*. 2024[cited 2025 Jan 20];12(4):e004181. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409339/pdf/bmjdr-12-4.pdf> doi: [10.1136/bmjdr-2024-004181](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2024-004181)

49. Chadaga K, Chakraborty C, Prabhu S, Umakanth S, Bhat V, Sampathila N. Clinical and laboratory approach to diagnose COVID-19 using machine learning. *Interdiscipl Sci: Comput Life Sci.* 2022;14:452-70. doi: [10.1007/s12539-021-00499-4](https://doi.org/10.1007/s12539-021-00499-4)
50. Chasseloup F, Tabarin A, Chanson P. Diabetes insipidus: Vasopressin deficiency. *Ann Endocrinol (Paris).* 2024;85(4):294-9. doi: [10.1016/j.ando.2023.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.11.006)
51. Chawla R, Rani V, Mishra M. Changing paradigms in the treatment of tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2022;69(4):389-403. doi: [10.1016/j.ijtb.2021.08.034](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2021.08.034)
52. Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, et al. Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020;100:199–206. doi: [10.1016/j.ijid.2020.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.017)
53. Chen H, Su L, Bao J, Zhang K, Li Y, Mao E. The impact of pulmonary tuberculosis on immunological and metabolic features of diabetic patients. *Front Immunol [Internet].* 2022[cited 2025 Jan 19];13:973991. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9446150/pdf/fimmu-13-973991.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2022.973991](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973991)
54. Chen L, Islam RM, Wang J, Hird TR, Pavkov ME, Gregg EW, et al. A systematic review of trends in all-cause mortality among people with diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(9):1718-35. doi: [10.1007/s00125-020-05199-0](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05199-0)
55. Chen S, Zhang W, Zheng Z, Shao X, Yang P, Yang X, et al. Unraveling genetic causality between type 2 diabetes and pulmonary tuberculosis on the basis of Mendelian randomization. *Diabetol Metab Syndr [Internet].* 2023[cited 2025 Feb21];15(1):228. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10636918/pdf/13098\\_2023\\_Article\\_1213.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10636918/pdf/13098_2023_Article_1213.pdf) doi: [10.1186/s13098-023-01213-8](https://doi.org/10.1186/s13098-023-01213-8)
56. Chitnis AS, Cheung R, Gish RG, Wong RJ. Epidemiology and Prevention of Tuberculosis and Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *J Immigr Minor Health.* 2021;23(6):1267-79. doi: [10.1007/s10903-021-01231-6](https://doi.org/10.1007/s10903-021-01231-6)

57. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290(1):73-87. doi: [10.1111/joim.13261](https://doi.org/10.1111/joim.13261).

58. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-93. doi: [10.1007/s00125-020-05181-w](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05181-w)

59. Churchyard GJ, Houben RMGJ, Fielding K, Fiore-Gartland AL, Esmail H, Grant AD, et al. Implications of subclinical tuberculosis for vaccine trial design and global effect. *Lancet Microbe* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 05];5(10):100895. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(24\)00127-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00127-7/fulltext) doi: [10.1016/S2666-5247\(24\)00127-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00127-7)

60. Colagiuri S. Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):319-36. doi: [10.1016/j.ecl.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.06.004)

61. Collins JM, Blumberg HM. The blueprint for prevention of nosocomial tuberculosis transmission is clear, but why don't we have the will to follow it? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(8):970-2. doi: [10.1016/j.cmi.2020.04.015](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.015).

62. Combi C, Amico B, Bellazzi R, Holzinger A, Moore JH, Zitnik M, et al. A manifesto on explainability for artificial intelligence in medicine. *Artif Intell Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 23];133:102423. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365722001750?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.artmed.2022.102423](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2022.102423)

63. Cruz-Pineda WD, Parra-Rojas I, Rodríguez-Ruíz HA, Illades-Aguiar B, Matia-García I, Garibay-Cerdenares OL. The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. *J Leukoc Biol*. 2022;111(1):197-208. doi: [10.1002/JLB.2RU1220-847R](https://doi.org/10.1002/JLB.2RU1220-847R)

64. Çubukçu HC, Topcu Dİ, Bayraktar N, Gülşen M, Sarı N, Arslan AH. Detection of COVID-19 by machine learning using routine laboratory tests. *Am J Clin Pathol*. 2022;157:758–66. doi: [10.1093/ajcp/aqab187](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab187)

65. Darniati D, Setiyaningsih S, Agungpriyono DR, Handharyani E. First evidence of *Klebsiella pneumoniae* infection in Aceh cattle: Pathomorphology and antigenic distribution in the lungs. *Vet World*. 2021;14(4):1007-13. doi: [10.14202/vetworld.2021.1007-1013](https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1007-1013)
66. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86. doi: [10.2337/dci22-0034](https://doi.org/10.2337/dci22-0034)
67. de la Monte SM. Malignant Brain Aging: The Formidable Link Between Dysregulated Signaling Through Mechanistic Target of Rapamycin Pathways and Alzheimer's Disease (Type 3 Diabetes). *J Alzheimers Dis*. 2023;95(4):1301-37. doi: [10.3233/JAD-230555](https://doi.org/10.3233/JAD-230555)
68. Deng S, Shen S, Liu K, El-Ashram S, Alouffi A, Cenci-Goga BT, et al. Integrated bioinformatic analyses investigate macrophage-M1-related biomarkers and tuberculosis therapeutic drugs. *Front Genet* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 26];14:1041892. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9945105/pdf/fgene-14-1041892.pdf> doi: [10.3389/fgene.2023.1041892](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1041892).
69. Desai A, Gupta N, Korishetty L, Saravu K. Treatment outcomes of patients with tuberculosis and diabetes: A prospective cohort study from India. *Int J Mycobacteriol*. 2021;10(2):111-5. doi: [10.4103/2212-5531.307069](https://doi.org/10.4103/2212-5531.307069)
70. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020[cited 2025 Feb 13];6(1):40. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0165-1> doi: [10.1038/s41572-020-0165-1](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1)
71. Ding C, Ji Z, Zheng L, Jin X, Ruan B, Zhang Y, et al. Population-based active screening strategy contributes to the prevention and control of tuberculosis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;51(6):669-78. doi: [10.3724/zdxbyxb-2022-0426](https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0426).
72. Dye C, Williams B. Tuberculosis decline in populations affected by HIV: a retrospective study of 12 countries in the WHO African region. *Bull World Health Organ*. 2019;97(6):405–14. doi: [10.2471/BLT.18.228577](https://doi.org/10.2471/BLT.18.228577).

73. Eckold C, Kumar V, Weiner J, Alisjahbana B, Riza AL, Ronacher K, et al. Impact of Intermediate Hyperglycemia and Diabetes on Immune Dysfunction in Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):69-78. doi: [10.1093/cid/ciaa751](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa751)

74. Eksombatchai D, Jeong D, Mok J, Jeon D, Kang HY, Kim HJ, et al. Sex differences in the impact of diabetes mellitus on tuberculosis recurrence: a retrospective national cohort study. *Int J Infect Dis*. 2023;127:1-10. doi: [10.1016/j.ijid.2022.11.037](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.037)

75. El-Ghar MA, Farg H, Sharaf DE, El-Diasty T. CT and MRI in Urinary Tract Infections: A Spectrum of Different Imaging Findings. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021[cited 2025 Mar 04];57(1):32. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7824127/pdf/medicina-57-00032.pdf> doi: [10.3390/medicina57010032](https://doi.org/10.3390/medicina57010032)

76. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi: [10.2337/dc23-s002](https://doi.org/10.2337/dc23-s002)

77. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S111-27. doi: [10.2337/dc23-s007](https://doi.org/10.2337/dc23-s007)

78. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-57. doi: [10.2337/dc23-s009](https://doi.org/10.2337/dc23-s009)

79. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S267-78. doi: [10.2337/dc23-s016](https://doi.org/10.2337/dc23-s016)

80. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 17. Diabetes Advocacy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S279-80. doi: [10.2337/dc23-s017](https://doi.org/10.2337/dc23-s017)

81. Eltom EH, Alali AOA, Alanazi RKM, Alanazi AAM, Albalawi MAA, Alanazi SAN, et al. Exploring Awareness Levels of Diabetic Ketoacidosis Risk Among Patients with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Clin Pract*. 2024;14(6):2681-92. doi: [10.3390/clinpract14060211](https://doi.org/10.3390/clinpract14060211)

82. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res.* 2020;151(4):287-302. doi: [10.4103/ijmr.IJMR\\_1678\\_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19)

83. Faustman DL. Benefits of BCG-induced metabolic switch from oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis in autoimmune and nervous system diseases. *J Intern Med.* 2020;288(6):641-50. doi: [10.1111/joim.13050](https://doi.org/10.1111/joim.13050)

84. Fedorchenko YuV, Sahan NT, Antymys OV. Diabetes mellitus and pulmonary complications: unraveling the influence on type ii alveolocytes. *Health & Education.* 2023;4:76-81. doi: [10.32782/health-2023.4.12](https://doi.org/10.32782/health-2023.4.12)

85. Feiterna-Sperling C, Thoullass J, Krüger R, Haas W, Hauer B. Pilot study to identify missed opportunities for prevention of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr.* 2022;181(9):3299-3307. doi: [10.1007/s00431-022-04537-1](https://doi.org/10.1007/s00431-022-04537-1).

86. Fernández RDV, Díaz A, Bongiovanni B, Gallucci G, Bértola D, Gardeñez W, et al. Evidence for a More Disrupted Immune-Endocrine Relation and Cortisol Immunologic Influences in the Context of Tuberculosis and Type 2 Diabetes Comorbidity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 29];11:126. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7099637/pdf/fendo-11-00126.pdf> doi: [10.3389/fendo.2020.00126](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00126)

87. Figueira Gonçalves JM, García Bello MÁ, Golpe R, Alonso Jerez JL, García-Talavera I. Impact of diabetes mellitus on the risk of severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2020;14(12):1208-11. doi: [10.1111/crj.13255](https://doi.org/10.1111/crj.13255)

88. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care.* 2020;43(1):250-60. doi: [10.2337/dci19-0062](https://doi.org/10.2337/dci19-0062)

89. Fogla S, Pansare VM, Camero LG, Syeda U, Patil N, Chaudhury A. Cavitary lung lesion suspicious for malignancy reveals *Mycobacterium xenopi*. *Respir Med Case Rep.* 2018;23:83-5. doi: [10.1016/j.rmcr.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.12.011)

90. Frias JP. Prioritising injectable therapies in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):505-8. doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30117-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30117-2)
91. Friesen I, Ulrichs T, Hryshchuk L, Saturdayska H. Comparative characteristics of the epidemiological situation of chemoresistant tuberculosis in Germany and Ukraine. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2021;4:27-35. doi: [10.30978/ТВ2021-4-27](https://doi.org/10.30978/ТВ2021-4-27)
92. Fritschi N, Vaezipour N, Buettcher M, Portevin D, Naranbhai V, Ritz N. Ratios from full blood count as markers for TB diagnosis, treatment, prognosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(11):822–32. doi: [10.5588/ijtld.22.0598](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0598)
93. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10181):1642-56. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3)
94. Gautam S, Semianiv I. Limited proteolysis and oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with tuberculosis. *Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2022-2023; 2023 Кві 02-05; BIMCO Journal.* 2023;2023:217.
95. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):2100-32. doi: [10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2)
96. George JT, Miraclin AT, Sathyendra S, Michael JS, Prasad J, Rebekah G. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: Clinical profile and outcomes. *Int J Mycobacteriol.* 2022;11(4):400-6. doi: [10.4103/ijmy.ijmy\\_154\\_22](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_154_22)
97. Geric C, Qin ZZ, Denkinger CM, Kik SV, Marais B, Anjos A, et al. The rise of artificial intelligence reading of chest X-rays for enhanced TB diagnosis and elimination. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27:367–72. doi: [10.5588/ijtld.22.0687](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0687)
98. Geric C, Saroufim M, Landsman D, Richard J, Benedetti A, Batt J, et al. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Prevention and Treatment in Canada: A

Multicenter Analysis of 10 833 Patients. *J Infect Dis.* 2022;225(8):1317-20. doi: [10.1093/infdis/jiab608](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab608).

99. Getie A, Alemnew B. Tuberculosis Treatment Outcomes and Associated Factors Among Patients Treated at Woldia General Hospital in Northeast Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3423-9. doi: [10.2147/IDR.S275568](https://doi.org/10.2147/IDR.S275568)

100. Girard E, Nacher M, Bukasa-Kakamba J, Fahrasmane A, Adenis A, Massicard M, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Diabetes in French Guiana: Epidemiology and Relation with Microvascular and Macrovascular Complications. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 17];13(12):4302. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8707589/pdf/nutrients-13-04302.pdf> doi: [10.3390/nu13124302](https://doi.org/10.3390/nu13124302)

101. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022;124(1):12-9. doi: [10.1016/j.ijid.2022.02.047](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047)

102. Guerci B, Charbonnel B, Gourdy P, Hadjadj S, Hanaire H, Marre M, et al. Efficacy and adherence of glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in real-life settings. *Diabetes Metab.* 2019;45(6):528-35. doi: [10.1016/j.diabet.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.006)

103. Günther G, Heyckendorf J, Zellweger JP, Reimann M, Claassens M, Chesov D, et al. Defining Outcomes of Tuberculosis (Treatment): From the Past to the Future. *Respiration.* 2021;100(9):843-52. doi: [10.1159/000516392](https://doi.org/10.1159/000516392)

104. Guo F, Wei J, Song Y, Li B, Qian Z, Wang X, et al. Immunological effects of the PE/PPE family proteins of *Mycobacterium tuberculosis* and related vaccines. *Front Immunol* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 05];14:1255920. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10569470/pdf/fimmu-14-1255920.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1255920](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255920)

105. Guo J, Zhang X, Chen X, Cai Y. Proteomics in Biomarker Discovery for Tuberculosis: Current Status and Future Perspectives. *Front Microbiol* [Internet].

2022[cited 2025 Feb 22];13:845229. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9087271/pdf/fmicb-13-845229.pdf> doi: [10.3389/fmicb.2022.845229](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.845229)

106. Guo Q, Zhang J, Li G, Liu S, Xiao G, Bi J, et al. Elevated antigen-specific IFN- $\gamma$  responses in bronchoalveolar lavage fluid impervious to clinical comorbidities improve the pulmonary tuberculosis diagnosis. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2020[cited 2025 Mar 05];122:101942. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979220301098?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.tube.2020.101942](https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101942)

107. Guo S, Lei S, Li J, Li L, Chen H, Chongsuvivatwong V. Gradient association between pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus among households with a tuberculosis case: a contact tracing-based study. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2025 Feb 19];12(1):1854. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8814182/pdf/41598\\_2022\\_Article\\_5417.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8814182/pdf/41598_2022_Article_5417.pdf) doi: [10.1038/s41598-022-05417-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05417-2)

108. Halim I, Reffin N, Sharifa Ezat WP, Muhamad NA, Harith AA. Compliance of Malaysian healthcare workers towards tuberculosis prevention programmes in workplace: An exploratory sequential mixed method study protocol. *Med J Malaysia*. 2021;76(6):857-64.

109. Han M, Wang X, Su L, Pan S, Liu N, Li D, et al. Intestinal microbiome dysbiosis increases Mycobacteria pulmonary colonization in mice by regulating the Nos2-associated pathways. *Elife* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 10];13:RP99282. Available from: [10.7554/eLife.99282](https://doi.org/10.7554/eLife.99282) doi: [10.7554/eLife.99282](https://doi.org/10.7554/eLife.99282)

110. Harding JL, Wander PL, Zhang X, Li X, Karuranga S, Chen H, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care*. 2022;45(4):994-1006. doi: [10.2337/dc21-1752](https://doi.org/10.2337/dc21-1752)

111. He X, Hou H, Jiang Y, Huang X. Association Between Indices of Peripheral Blood Inflammation and Cavitory Pulmonary Tuberculosis. *Int J Gen Med*. 2024;17:5133-42. doi: [10.2147/IJGM.S483185](https://doi.org/10.2147/IJGM.S483185)

112. Heald AH, Stedman M, Davies M, Livingston M, Alshames R, Lunt M, et al. Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;9(4):183-5. doi: [10.1097/xce.0000000000000210](https://doi.org/10.1097/xce.0000000000000210)

113. Hernández M, Mauricio D. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review of Clinically Relevant Issues. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:29-41. doi: [10.1007/5584\\_2020\\_533](https://doi.org/10.1007/5584_2020_533)

114. Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Bobadilla K, Santos-Mendoza T, Flores-Valdez MA, Gutiérrez-González LH, et al. Human Pulmonary Tuberculosis: Understanding the Immune Response in the Bronchoalveolar System. *Biomolecules* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 27];12(8):1148. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9405639/pdf/biomolecules-12-01148.pdf> doi: [10.3390/biom12081148](https://doi.org/10.3390/biom12081148)

115. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020[cited 2025 Mar 05];36(1):e3276. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3276> doi: [10.1002/dmrr.3276](https://doi.org/10.1002/dmrr.3276)

116. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021;44(11):2589-625. doi: [10.2337/dci21-0043](https://doi.org/10.2337/dci21-0043)

117. Howard SG, Sargis RM. Type 1 diabetes-origins and epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):367-8. doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30106-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30106-6)

118. Hrizi O, Gasmi K, Ben Ltaifa I, Alshammari H, Karamti H, Krichen M, et al. Tuberculosis disease diagnosis based on an optimized machine learning model. *J Healthc Eng* [Internet]. 2022[cited 2025 Feb 17];2022:8950243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9041161/pdf/JHE2022-8950243.pdf> doi: [10.1155/2022/8950243](https://doi.org/10.1155/2022/8950243)

119. Hsu BG, Wang YC, Wu DA, Chen MC. Serum 25-Hydroxyvitamin D Level Is Positively Associated with Vascular Reactivity Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 27];16(11):1575. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11173778/pdf/nutrients-16-01575.pdf> doi: [10.3390/nu16111575](https://doi.org/10.3390/nu16111575)

120. Huang J, Gao X, Meng X, Yang J, Wang L. Investigation of the knowledge, attitude and practice regarding nutrition in older adults with tuberculosis and diabetes: a cross-sectional study in Eastern China. *BMJ Open* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 03];14(9):e087325. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11423730/pdf/bmjopen-14-9.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2024-087325](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087325)

121. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(7):783-96. doi: [10.5588/ijtld.18.0433](https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0433)

122. Hussain H, Jaswal M, Farooq S, Safdar N, Madhani F, Noorani S, et al. Scale-Up of Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention Among Household Contacts in 2 Urban Centers: An Effectiveness Assessment. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):638-44. doi: [10.1093/cid/ciad245](https://doi.org/10.1093/cid/ciad245)

123. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2303-12. doi: [10.2337/dc20-0498](https://doi.org/10.2337/dc20-0498)

124. Huynh J, Thwaites G, Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis treatment in children: The changing landscape. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:33-43. doi: [10.1016/j.prrv.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.002)

125. Iannone A, Carfi A, Mastrogiovanni F, Zaccaria R, Manna C. On the role of artificial intelligence in analysing oocytes during in vitro fertilisation procedures. *Artif Intell Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 22];157:102997. Available from: [10.1016/j.artmed.2024.102997](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2024.102997) doi: [10.1016/j.artmed.2024.102997](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2024.102997)

126. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>

127. Iwasaki H, Yagyu H, Shimano H. A Comprehensive Analysis of Diabetic Complications and Advances in Management Strategies. *J Atheroscler Thromb.* 2025;32(5):550-9. doi: [10.5551/jat.65551](https://doi.org/10.5551/jat.65551)

128. Jacobo-Delgado YM, De Jesús-González LA, Rivas-Santiago B. Tuberculosis: análisis de la historia y generación de múltiple resistencia a antibióticos [Tuberculosis: Analysis of the history and development of multiple antibiotic resistance]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 03];62(6):137. Available from: <https://zenodo.org/records/13306769> doi: [10.5281/zenodo.13306769](https://doi.org/10.5281/zenodo.13306769)

129. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1243-51. doi: [10.2337/dc20-2834](https://doi.org/10.2337/dc20-2834)

130. Kageyama T, Ito T, Tanaka S, Nakajima H. Physiological and immunological barriers in the lung. *Semin Immunopathol.* 2024;45(4-6):533-47. doi: [10.1007/s00281-024-01003-y](https://doi.org/10.1007/s00281-024-01003-y)

131. Kahase D, Solomon A and Alemayehu M. Evaluation of peripheral blood parameters of pulmonary Tuberculosis patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia: comparative study. *J Blood Med.* 2020;11:115–21. doi: [10.2147/JBM.S237317](https://doi.org/10.2147/JBM.S237317)

132. Kassim SA, Cote A, Kassim SM, Abbas M, Baig MMFA, Ahmed AM, et al. Factors influencing treatment outcomes of tuberculosis patients attending health facilities in Galkayo Puntland, Somalia. *J Public Health (Oxf).* 2021;43(4):887-95. [10.1093/pubmed/fdaa146](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa146)

133. Kathamuthu GR, Pavan Kumar N, Moideen K, Dolla C, Kumaran P, Babu S. Multi-Dimensionality Immunophenotyping Analyses of MAIT Cells Expressing Th1/Th17 Cytokines and Cytotoxic Markers in Latent Tuberculosis Diabetes

Comorbidity. *Pathogens* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 05];11(1):87. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8777702/pdf/pathogens-11-00087.pdf> doi: [10.3390/pathogens11010087](https://doi.org/10.3390/pathogens11010087)

134. Kelly CS, Wolf WA, Cornelius EM, Peter ME, Chapman KS, Dunne JL. Insights into Knowledge and Attitudes About Autoantibody Screening from People Affected by Type 1 Diabetes: A Brief Report. *Diabetes Ther.* 2024;15(10):2249-61. doi: [10.1007/s13300-024-01637-z](https://doi.org/10.1007/s13300-024-01637-z)

135. Khan A, Amedu OS, Kumar P, Chukwurah A, Kolawole OA, Unedu OR. Tuberculosis of Patella Complicated by Synovitis of Knee Joint: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2022[cited 2025 Feb 11];14(4):e24618. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9138784/pdf/cureus-0014-00000024618.pdf> doi: [10.7759/cureus.24618](https://doi.org/10.7759/cureus.24618)

136. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-11. doi: [10.2991/jegh.k.191028.001](https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001)

137. Kim HR, Ingram JL, Que LG. Effects of Oxidative Stress on Airway Epithelium Permeability in Asthma and Potential Implications for Patients with Comorbid Obesity. *J Asthma Allergy.* 2023;16:481-99. doi: [10.2147/JAA.S402340](https://doi.org/10.2147/JAA.S402340)

138. Kim KH, Kim HW, Kim YH, Park Y, Jung SS, Kim JW, et al. Effect of complicated, untreated and uncontrolled diabetes and pre-diabetes on treatment outcome among patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology.* 2024;29(7):624-32. doi: [10.1111/resp.14714](https://doi.org/10.1111/resp.14714)

139. King C, Pires M, Ahmed N, Akter K, Kuddus A, Copas A, et al. Community participatory learning and action cycle groups to reduce type 2 diabetes in Bangladesh (D:Clare trial): study protocol for a stepped-wedge cluster randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 19];22(1):235. Available from: <https://implementationscience-gacd.org/wp-content/uploads/2025/01/5-At-scale-in-the-real-world.pdf> doi: [10.1186/s13063-021-05167-y](https://doi.org/10.1186/s13063-021-05167-y)

140. Koegelenberg CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future. *Respiration.* 2021;100(7):553-6. doi: [10.1159/000516509](https://doi.org/10.1159/000516509)

141. Kornfeld H, Sahukar SB, Procter-Gray E, Kumar NP, West K, Kane K, et al. Impact of Diabetes and Low Body Mass Index on Tuberculosis Treatment Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):392-8. doi: [10.1093/cid/ciaa054](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa054)
142. Kothari V, Cardona Z, Eisenberg Y. Adipsic diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:261-73. doi: [10.1016/B978-0-12-820683-6.00019-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00019-1)
143. Kudu E, Danış F. Recognizing and addressing the challenges of gastrointestinal tuberculosis. *World J Clin Cases*. 2024;12(19):3648-53. doi: [10.12998/wjcc.v12.i19.3648](https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i19.3648)
144. Kumar NP, Moideen K, Viswanathan V, Sivakumar S, Ahamed SF, Ponnuraja C, et al. Heightened Microbial Translocation Is a Prognostic Biomarker of Recurrent Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022;75(10):1820-26. doi: [10.1093/cid/ciac236](https://doi.org/10.1093/cid/ciac236)
145. Kumar S, Lakhiwal R, Singh CP, Bhandiwad C, Sharma N, Singhal V, et al. Study of Correlation of CD4, CD8 Count with Tuberculous Pneumonia and Non Tuberculous Bacterial Pneumonia in Type 2 Diabetes Mellitu. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(3):11-2.
146. Lange C. Mission (im)possible: elimination of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(9):1105-6. doi: [10.1016/j.cmi.2023.07.033](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.07.033)
147. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):769-76. doi: [10.1016/S2214-109X\(18\)30223-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30223-7)
148. Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P, Hoppichler F, et al. Injection therapy of diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):45-52. doi: [10.1007/s00508-023-02171-x](https://doi.org/10.1007/s00508-023-02171-x)
149. Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1417-25. doi: [10.1093/ndt/gfaa302](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa302)
150. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, Buzzetti R, Dabelea D, Gillespie KM, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2449-56. doi: [10.2337/dc21-0770](https://doi.org/10.2337/dc21-0770)

151. Lesnic E, Ciobanu S, Todoriko L, Malic A. Determinants of the loss to follow-up of the patients with tuberculosis and the role of the social support. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019;1:16-23. doi: [10.30978/TB2019-1-16](https://doi.org/10.30978/TB2019-1-16)
152. Lesnic E, Todoriko L, Malic A, Tafuni O. Impact of diabetes comorbidity on outcome of pulmonary tuberculosis. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019;2:10-5. doi: [10.30978/TB2019-2-10](https://doi.org/10.30978/TB2019-2-10)
153. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Ghinda S. The Role of Cell-Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;4:16-23. doi: [10.30978/TB2023-4-16](https://doi.org/10.30978/TB2023-4-16)
154. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Niguleanu A. The Impact of the Risk Factorson Generalisation of Tuberculosis Infection During COVID-19 Pandemic. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;4:5-11. doi: [10.30978/TB2024-4-5](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-5)
155. Li X, Gao Z, Zhu Z, Yang Y, Liu H, Li Y, et al. CT Quantification of Interstitial Lung Abnormalities and Changes of Agerelated Pathomorphology. *Curr Med Imaging [Internet]*. 2024[cited 2025 Jan 22]. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/139013> doi: [10.2174/0115734056286928240223042225](https://doi.org/10.2174/0115734056286928240223042225)
156. Lind M, Catrina SB, Ekberg NR, Gerward S, Halasa T, Hellman J, et al. Fast-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes in Real-World Clinical Practice: A Noninterventional, Retrospective Chart and Database Study. *Diabetes Ther*. 2023;14(9):1563-75. doi: [10.1007/s13300-023-01444-y](https://doi.org/10.1007/s13300-023-01444-y)
157. Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, Liechty KW. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Transl Res*. 2021;236:109-16. doi: [10.1016/j.trsl.2021.05.006](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.006)
158. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. doi: [10.1038/s41392-024-01951-9](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9)

159. Lysenkov SP, Muzhenya DV, Tuguz AR, Urakova TU, Shumilov DS, Thakushinov IA. Participation of nitrogen oxide and its metabolites in the genesis of hyperimmune inflammation in COVID-19. *Chin J Physiol.* 2021;64(4):167-76. doi: [10.4103/cjp.cjp\\_38\\_21](https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_38_21)

160. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, Date A, Maloney S, Floyd K. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(11):281-5. doi: [10.15585/mmwr.mm6911a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6911a2).

161. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ [Internet].* 2019[cited 2025 Feb 17];366:15003. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6737490/> doi: [10.1136/bmj.15003](https://doi.org/10.1136/bmj.15003)

162. Mahato RK, Laohasiriwong W, Koju RP. Prevalence and Determinants of Type 2 Diabetes among the Pulmonary Tuberculosis Cases in Nepal: A Cross Sectional Study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2021;19(76):474-80.

163. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2023;329(17):1487-94. doi: [10.1001/jama.2023.4899](https://doi.org/10.1001/jama.2023.4899)

164. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, Baiceanu D, Dragomir R, Semianiv I, et al. TB therapeutic drug monitoring - analysis of opportunities in Romania and Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(11):816-21. doi: [10.5588/ijtld.22.0667](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0667)

165. Margineanu I, Gafar F, Butnaru T, Baiceanu D, Dragomir R, Semianiv I, et al. Factors influencing drug-susceptible tuberculosis treatment outcomes in Romania and Ukraine. *PLoS One.* 2025;20(12):e0337937. doi: [10.1371/journal.pone.0337937](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337937)

166. Marks SM, Self JL, Venkatappa T, Wolff MB, Hopkins PB, Augustine RJ, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis Among People Experiencing Homelessness in the United States: Current Recommendations. *Public Health Rep.* 2023;138(6):896-907. doi: [10.1177/00333549221148173](https://doi.org/10.1177/00333549221148173)

167. Martinez L, Cords O, Liu Q, Acuna-Villaorduna C, Bonnet M, Fox GJ, et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10(9):1307-16. doi: [10.1016/S2214-109X\(22\)00283-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00283-2)
168. Martínez-Campreciós J, Espinosa-Pereiro J, Sánchez-Montalvá A. Update on the treatment of tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(5):245-52. doi: [10.1016/j.medcli.2024.02.030](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.02.030)
169. Marx FM, Cohen T, Menzies NA, Salomon JA, Theron G, Yaesoubi R. Cost-effectiveness of post-treatment follow-up examinations and secondary prevention of tuberculosis in a high-incidence setting: a model-based analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):1223-33. doi: [10.1016/S2214-109X\(20\)30227-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30227-8).
170. Mathad JS, Savic R, Britto P, Jayachandran P, Wiesner L, Montepiedra G, et al. Pharmacokinetics and Safety of 3 Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1604-13. doi: [10.1093/cid/ciab665](https://doi.org/10.1093/cid/ciab665)
171. McMurry HS, Mendenhall E, Rajendrakumar A, Nambiar L, Satyanarayana S, Shivashankar R. Coprevalence of type 2 diabetes mellitus and tuberculosis in low-income and middle-income countries: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2019[cited 2025 Feb 23];35(1):e3066. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3066> doi: [10.1002/dmrr.3066](https://doi.org/10.1002/dmrr.3066)
172. Melgar M, Shiraishi RW, Tende C, Mwanza S, Mulenga J, Khondowe S, et al. Assessment of the tuberculosis case-finding and prevention cascade among people living with HIV in Zambia - 2018: a cross-sectional cluster survey. *BMC Public Health* [Internet]. 2021[cited 2025 Mar 03];21(1):859. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8094475/pdf/12889\\_2021\\_Article\\_10929.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8094475/pdf/12889_2021_Article_10929.pdf) doi: [10.1186/s12889-021-10929-z](https://doi.org/10.1186/s12889-021-10929-z)
173. Mencher SR, Frank G, Fishbein J. Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes: Rates and Risk Factors Today to 15 Years Ago. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2019[cited 2025 Feb 20];6:2333794X19870394. Available from:

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6696834/pdf/10.1177\\_2333794X19870394.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6696834/pdf/10.1177_2333794X19870394.pdf) doi: [10.1177/2333794x19870394](https://doi.org/10.1177/2333794x19870394)

174. Min YK. Treatment or Prevention? the matter of Priority in the Anti-tuberculosis Movement at the Turn of the 20th Century France. *Uisahak*. 2022;31(3):691-720. doi: [10.13081/kjmh.2022.31.691](https://doi.org/10.13081/kjmh.2022.31.691).

175. Mitchell CD. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Perinatol*. 2024;51(4):833-47. doi: [10.1016/j.clp.2024.08.012](https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.08.012).

176. Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig*. 2022;60(1):56-67. doi: [10.1016/j.resinv.2021.09.009](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.09.009)

177. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2025[cited 2025 Mar 04];26(3):1094. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11817707/pdf/ijms-26-01094.pdf> doi: [10.3390/ijms26031094](https://doi.org/10.3390/ijms26031094)

178. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98-115. doi: [10.34172/hpp.2020.18](https://doi.org/10.34172/hpp.2020.18)

179. Mok J, Lee M, Kim DK, Kim JS, Jhun BW, Jo KW, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet*. 2022;400(10362):1522-30. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)01883-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01883-9)

180. Mok KY, Chan PF, Lai LKP, Chow KL, Chao DVK. Prevalence of diabetic nephropathy among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and different categories of their estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in primary care in Hong

Kong: a cross-sectional study. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18:281-8. doi: [10.1007/s40200-018-00382-y](https://doi.org/10.1007/s40200-018-00382-y)

181. Mukashev MS, Turganbaev AE, Turganbaev ZT, Toktosun UB, Ibragimov AB. Struktura smertnosti i patomorfologicheskaya kharakteristika legkikh po materialam sudebno-meditsinskogo issledovaniya umershikh ot COVID-19 (mart-dekabr' 2020 g.) [Pattern of mortality and pathomorphology patterns in lungs according to the materials of forensic medical examination of COVID-19 deceased (March-December 2020)]. *Sud Med Ekspert.* 2022;65(1):6-9. doi: [10.17116/sudmed2022650116](https://doi.org/10.17116/sudmed2022650116)

182. Nair A, Greeny A, Nandan A, Sah RK, Jose A, Dyawanapelly S, et al. Advanced drug delivery and therapeutic strategies for tuberculosis treatment. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 14];21(1):414. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10634178/pdf/12951\\_2023\\_Article\\_2156.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10634178/pdf/12951_2023_Article_2156.pdf) doi: [10.1186/s12951-023-02156-y](https://doi.org/10.1186/s12951-023-02156-y)

183. Nassif AB, Talib MA, Nasir Q, Afadar Y, Elgendy O. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature review. *Artif Intell Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 03];127:102276. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0933365722000410?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.artmed.2022.102276](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2022.102276)

184. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020;67(3):295-311. doi: [10.1016/j.ijtb.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005)

185. Nevinskyi DV, Martjanov DI, Semianiv IO, Vyklyuk YI. Studying the relationship between tuberculosis and socioeconomic, medical, and demographic factors in Ukraine. *Системні дослідження та інформаційні технології.* 2025;1:19-31. doi: [10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02](https://doi.org/10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02)

186. Ngo MD, Bartlett S, Ronacher K. Diabetes-Associated Susceptibility to Tuberculosis: Contribution of Hyperglycemia vs. Dyslipidemia. *Microorganisms* [Internet]. 2021[cited 2025 Feb 21]; 9(11):2282. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/11/2282> doi: [10.3390/microorganisms9112282](https://doi.org/10.3390/microorganisms9112282)

187. Nomopuane Kabudri CM, Kandala Ngianga Ii S, Okenge Ngongo L. Facteurs de risque de récurrence de tuberculose pulmonaire bactériologique confirmé à Kisangani (République démocratique du Congo). *Sante Publique*. 2022;34(4):591-600. doi: [10.3917/spub.224.0591](https://doi.org/10.3917/spub.224.0591)
188. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-38. doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30412-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30412-7)
189. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2·3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(4):448-60. doi: [10.1016/s2214-109x\(18\)30487-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30487-x)
190. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109-18. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109118](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118)
191. Ojo O. Recent Advances in Nutrition and Diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 23];13(5):1573. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8151155/pdf/nutrients-13-01573.pdf> doi: [10.3390/nu13051573](https://doi.org/10.3390/nu13051573)
192. Oraby MI, Srie MA, Abdelshafy S, Elfar E. Diabetic peripheral neuropathy: the potential role of vitamin D deficiency. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 19];55:58. Available from: <https://ejnpsn.springeropen.com/articles/10.1186/s41983-019-0058-y> doi: [10.1186/s41983-019-0058-y](https://doi.org/10.1186/s41983-019-0058-y)
193. Osamor VC and Okezie AF. Enhancing the weighted voting ensemble algorithm for tuberculosis predictive diagnosis. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2025 Mar 05];11:14806. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94347-6#citeas>. doi: [10.1038/s41598-021-94347-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-94347-6)
194. Osipov T, Malic A, Semianiv I, Todoriko L, Lesnic E. The predictors of long COVID-19 syndrome in patients managed in out-patient healthcare settings. In:

Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024.

195. Panda S, Seelan DM, Faisal S, Arora A, Luthra K, Palanichamy JK, et al. Chronic hyperglycemia drives alterations in macrophage effector function in pulmonary tuberculosis. *Eur J Immunol*. 2022;52(10):1595-1609. doi: [10.1002/eji.202249839](https://doi.org/10.1002/eji.202249839)

196. Paradkar MS, Pradhan NN, Balaji S, Gaikwad SN, Chavan A, Dharmashale SN, et al. Early Microbiologic Markers of Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(12):1760-8. doi: [10.1513/AnnalsATS.202302-144OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202302-144OC)

197. Pattamapasong N, Kanthawang T, Bouaziz MC, Ladeb MF, Hammami N, Peh WCG. Imaging of musculoskeletal tuberculosis. *Br J Radiol*. 2024;97(1153):1-12. doi: [10.1093/bjr/tqad019](https://doi.org/10.1093/bjr/tqad019)

198. Pena G, Kuang B, Cowled P, Howell S, Dawson J, Philpot R, et al. Micronutrient status in diabetic patients with foot ulcers. *Adv Wound Care*. 2020;9:9–15. doi: [10.1089/wound.2019.0973](https://doi.org/10.1089/wound.2019.0973)

199. Piccolo G, De Rose EL, Bassi M, Napoli F, Minuto N, Maghnie M, et al. Infectious diseases associated with pediatric type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 05];13:966344. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9449538/pdf/fendo-13-966344.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.966344](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.966344)

200. Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5284-95. doi: [10.1080/21645515.2021.2007711](https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2007711)

201. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023;82(1):28-41. doi: [10.1007/s12020-023-03424-5](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5)

202. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):517-31. doi: [10.1016/j.ecl.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.012)

203. Ren Y, Ren H, Tian Q, Li X, Liu Y. The relationship between computed tomography appearance of pulmonary tuberculosis and blood glucose levels in 763 diabetes mellitus patients with pulmonary tuberculosis: a comparative study. *Endocrine*. 2022;76(3):584-92. doi: [10.1007/s12020-022-03033-8](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03033-8)

204. Rifai L, Saleh FA. Conventional and Alternative Mesenchymal Stem Cell Therapies for the Treatment of Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1312:97-106. doi: [10.1007/5584\\_2020\\_614](https://doi.org/10.1007/5584_2020_614)

205. Rojas-Espinosa O, Arce-Mendoza AY, Islas-Trujillo S, Muñiz-Buenrostro A, Arce-Paredes P, Popoca-Galván O, et al. Necrosis, netosis, and apoptosis in pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. Clues from the patient's serum. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 05];143:102426. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979223001245?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.tube.2023.102426](https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102426)

206. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Mach Intell*. 2019;1:206–15. doi: [10.1038/s42256-019-0048-x](https://doi.org/10.1038/s42256-019-0048-x)

207. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019[cited 2025 Jan 22];157:107843. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31230-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31230-6/fulltext) doi: [10.1016/j.diabres.2019.107843](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843)

208. Sahakyan S, Petrosyan V, Abrahamyan L. Diabetes mellitus and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis: a cohort study. *Int J Public Health*. 2020;65(1):37-43. doi: [10.1007/s00038-019-01277-2](https://doi.org/10.1007/s00038-019-01277-2)

209. Sama LF, Sadjeu S, Tchouangueu TF, Dabou S, Kuh GF, Ngouateu OB, et al. Diabetes Mellitus and HIV Infection among Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients in the North West Region of Cameroon: A Cross-Sectional Study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 03];2023:5998727. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10691891/pdf/IJCLP2023-5998727.pdf> doi: [10.1155/2023/5998727](https://doi.org/10.1155/2023/5998727)

210. Sanida T, Sanida MV, Sideris A, Dasygenis M. Enhancing Pulmonary Diagnosis in Chest X-rays through Generative AI Techniques. *J*. 2024;7(3):302-18. doi: [10.3390/j7030017](https://doi.org/10.3390/j7030017)

211. Santos JM, Fachi MM, Beraldi-Magalhães F, Böger B, Junker AM, Domingos EL, et al. Systematic review with network meta-analysis on the treatments for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022;28(12):1645-53. doi: [10.1016/j.jiac.2022.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.08.023)

212. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D. FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy Against Uropathogens. *Antibiotics* [Internet]. 2020[cited 2025 Feb 19];9(7):397. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7400442/pdf/antibiotics-09-00397.pdf> doi: [10.3390/antibiotics9070397](https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397)

213. Sathkumara HD, Eaton JL, Field MA, Govan BL, Ketheesan N, Kupz A. A murine model of tuberculosis/type 2 diabetes comorbidity for investigating the microbiome, metabolome and associated immune parameters. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(2):181-8. doi: [10.1002/ame2.12159](https://doi.org/10.1002/ame2.12159)

214. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184(8):1990-2019. doi: [10.1016/j.cell.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.005)

215. Scribano D, Sarshar M, Prezioso C, Lucarelli M, Angeloni A, Zagaglia C, et al. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic Escherichia coli Properties nor Induces Stable FimH Modifications. *Molecules* [Internet]. 2020[cited 2025 Mar 03];25(2):316. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/2/316> doi: [10.3390/molecules25020316](https://doi.org/10.3390/molecules25020316)

216. Semianiv I Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;4:44-8. doi: [10.30978/TB2024-4-44](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-44)

217. Semianiv I, Todoriko L, Pidverbetska O, Yeremenchuk I, Toderika Y, Todoriko L, et al. The war in Ukraine and the spread of tuberculosis in Europe. *European Respiratory Journal* 2023;62(Suppl 67):PA1963. doi: [10.1183/13993003.congress-2023.PA1963](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1963)

218. Semianiv I, Suholitkiy Yu. Side effects in the treatment of combined pathology of tuberculosis and diabetes. In: Proceedings of the I International scientific and practical conference Education an science of today intersectoral issues and development of science; 2020 Mar 19; Cambridge, UK. ΛΟΓΟΣ. 2020;4:30-1.

219. Semianiv I, Toderika Y, Shivansh G, Semianiv M. Development of adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellites. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference Dynamics of the development of world science; 2020 May 13-15; Vancouver, Canada. Vancouver: Perfect Publishing; 2020, p. 167-71.

220. Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Effectiveness of treatment of combined pathology of diabetes mellitus and multidrug-resistance tuberculosis. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4)

221. Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Restricted proteolisis and oxidizing modification of proteins in hepatocytes of patients with diabetes and tuberculosis. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de)

222. Semianiv I, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. The prevalence and influence of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis.. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f)

223. Semianiv I, Todoriko L, Yeremenchuk I, Bobitska T. Efficacy of treatment of MDR-TB and diabetus mellitus, adverse effects of chemotherapy. *Georgian Respiratory Journal*. 2022;18(2):7.

224. Semianiv I. Adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the 2nd

International E-conference Aspects of Microbiology in Healthcare Sectors; 2022 Jan 30; Dhaka, Bangladesh. Primeasia University; 2022, p. 66-7.

225. Semianiv I. Adverse reactions to drugs in patients with resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітньому дню боротьби зі СНІДом Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДУ; 2022 Гру 01; Умань. Умань: Візаві; 2022, с. 272-5.

226. Semianiv IO, Corlateanu A, Suholitkiy YuR. Adverse reactions to drugs in patients with comorbid disease multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. Матеріали IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.

227. Semianiv IO, Sukholytkyi YuR. Analysis of deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system genes in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(7):24-9. doi: [10.12775/JEHS.2022.12.07.003](https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.003)

228. Semianiv IO. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:66-73. doi: [10.30978/TB2024-3-66](https://doi.org/10.30978/TB2024-3-66)

229. Semianiv IO. Management of diabetes mellitus-tuberculosis. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 369-70.

230. Semianiv IO. The comorbidity prevalence of diabetes mellitus and tuberculosis. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.

231. Shah AR, Desai KN and Maru AM. Evaluation of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. J Family Med Prim Care. 2022;11:4424–8. doi: [10.4103/jfmprc.jfmprc\\_2451\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_2451_21)

232. Shankaregowda R, Allegretti YH, Sumana MN, Rao MR, Raphael E, Mahesh PA, et al. Whole-Genome Sequencing of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Diabetic and Non-Diabetic Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Microorganisms* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 20];11(8):1881. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10457832/pdf/microorganisms-11-01881.pdf> doi: [10.3390/microorganisms11081881](https://doi.org/10.3390/microorganisms11081881)

233. Sharma DK, Pattnaik G, Behera A. Recent developments in nanoparticles for the treatment of diabetes. *J Drug Target*. 2023;31(9):908-19. doi: [10.1080/1061186X.2023.2261077](https://doi.org/10.1080/1061186X.2023.2261077)

234. Shevchenko OS, Pohorielova OO. Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;1:15-24. doi: [10.30978/TB2021-1-15](https://doi.org/10.30978/TB2021-1-15)

235. Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, Semianiv IO. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1649-54. doi: [10.36740/WLek202107117](https://doi.org/10.36740/WLek202107117)

236. Shevchenko OS, Todoriko LD, Pohorelova OO, Semianiv IO, Ovcharenko IA, Shevchenko RS, et al. Functional state of the liver in pulmonary tuberculosis in the dynamics of pathogenetic treatment with a complex of amino acids. *Wiad Lek*. 2023;76(2):352-9. doi: [10.36740/wlek202302116](https://doi.org/10.36740/wlek202302116)

237. Silva S, Arinaminpathy N, Atun R, Goosby E, Reid M. Economic impact of tuberculosis mortality in 120 countries and the cost of not achieving the Sustainable Development Goals tuberculosis targets: A full-income analysis. *Lancet Glob. Health*. 2021;9:1372–9. doi: [10.1016/S2214-109X\(21\)00299-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00299-0)

238. Solanki HM, Ranpariya PN, Chudasama RK. Health Status and Treatment Outcome of Tuberculosis with Diabetes Mellitus Cases, Rajkot City, Gujarat - A Longitudinal Study. *Indian J Community Med*. 2023;48(1):75-81. doi: [10.4103/ijcm.ijcm\\_171\\_22](https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_171_22)

239. St Paul M, Ohashi PS. The Roles of CD8<sup>+</sup> T Cell Subsets in Antitumor Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020;30(9):695-704. doi: [10.1016/j.tcb.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.06.003)

240. Swaminathan N, Perloff SR, Zuckerman JM. Prevention of Mycobacterium tuberculosis Transmission in Health Care Settings. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(4):1013-25. doi: [10.1016/j.idc.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.07.003)

241. Teo AKJ, Morishita F, Prem K, Eng S, An Y, Huot CY, et al. Where are the missing people affected by tuberculosis? A programme review of patient-pathway and cascade of care to optimise tuberculosis case-finding, treatment and prevention in Cambodia. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 03];8(3):e010994. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10030488/pdf/bmjgh-2022-010994.pdf> doi: [10.1136/bmjgh-2022-010994](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-010994).

242. The Lancet Public Health. Taking tuberculosis out of the shadows. *Lancet Public Health* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 29];8(4):e247. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10036124/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/S2468-2667\(23\)00063-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00063-4)

243. The Lancet. Tuberculosis: a different way of doing things. *Lancet* [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 29];402(10406):937. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01955-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01955-4/fulltext) doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)01955-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01955-4)

244. Thomas NJ, Walkey HC, Kaur A, Misra S, Oliver NS, Colclough K, et al. The relationship between islet autoantibody status and the genetic risk of type 1 diabetes in adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(2):310-20. doi: [10.1007/s00125-022-05823-1](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05823-1)

245. Todoriko L, Crisan-Dabija R, Semianiv I, Shevchenko O, Ostrovskyi M, Yeremenchuk I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus as a problem of modern medicine. *Pneumologia*. 2021;70:26-33. doi: [10.2478/pneum-2022-0006](https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0006)

246. Todoriko L, Semianiv I, Semianiv M, Garas M. Predicting the efficiency of the treatment of comorbidity diabetes mellitus and multidrug-resistant tuberculosis depending on the polymorphism variation of glutathione-S-transferase genes. In: *Proceedings of the International Congress European Respiratory Society (ERS) 2023; 2023 Sepr 9-13; Milan, Italy. Milan; 2023.*

247. Todoriko L, Semianiv I, Yeremenchuk I, Pidverbetska O, Slyvka V. The problem of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. In: Proceedings of the First Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure; 2020 Nov 28-30; Tbilisi, Georgia. Tbilisi; 2020, p. 10-1.

248. Todoriko LD, Semianiv IO, Volf SB, Shevchenko OS, Hrishchuk LA. Multidisciplinary problem of multidrug resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали VIII Наукового симпозиумі Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення, Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жов 01-03; Тернопіль. Тернопіль; 2020.

249. Todoriko LD, Andriets OA, Vyklyuk YI, Semyaniv IO, Margineanu I, Lesnic E, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of tuberculosis infection in the WHO European Region. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;2:86-92. doi: [10.30978/TB2023-2-86](https://doi.org/10.30978/TB2023-2-86)

250. Todoriko LD, Lesnic EV, Semianiv IO, Pankiv VI, Shevchenko OS, Domanchuk TI. The peculiarities of thiol-disulfide metabolism in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1):17-22. doi: [10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486](https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486)

251. Todoriko LD, Lesnic E, Semianiv IO. The influence of risk factors and the pandemic COVID-19 on the evolution of tuberculosis with multiple drug resistance against the background of immunosuppression and diabetes: monograph. Chernivtsi; 2024. 217 p. Chapter II. Semianiv IO. Dynamics of the main indicators of the epidemiology of tuberculosis in bukovina, the influence of the COVID-19 pandemic and the conditions of the war; p. 31-44; Chapter VI. Semianiv IO. The impact of the risk factors on generalisation of tuberculosis infection during COVID-19 pandemic; p. 98-114.

252. Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance - Stages of Drug Resistance Formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: [10.30978/TB2024-2-68](https://doi.org/10.30978/TB2024-2-68)

253. Todoriko LD, Semianiv IO. Efficacy of treatment of patients with tuberculosis with concomitant diabetes mellitus. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 99-100.

254. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3(3):27-34. doi: [10.32902/2663-0338-2020-3-27-34](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-27-34)

255. Todoriko LD. The dynamics of incidence of active tuberculosis in children in Bukovina, the impact of the COVID-19 pandemic. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:93-8. doi: [10.30978/TB-2023-1-93](https://doi.org/10.30978/TB-2023-1-93)

256. Todoriko L, Semianiv I, Yeremenchuk I, Pidverbetska O. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: *Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS*; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024.

257. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2701-15. doi: [10.1210/clinem/dgac381](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac381)

258. Trajman A, Diallo T, Menzies D. Four months of rifampicin for tuberculosis prevention treatment in children. *J Infect Chemother* [Internet]. 2023[cited 2025 Feb 20];29(2):235. Available from: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(22\)00299-9/abstract](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(22)00299-9/abstract) doi: [10.1016/j.jiac.2022.10.016](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.10.016)

259. Ucak S, Sevim E, Ersoy D, Sivritepe R, Basat O, Atay S. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2019;22:116–20. doi: [10.1080/13685538.2018.1479385](https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1479385)

260. Vaishya R, Misra A, Vaish A, Singh SK. Diabetes and tuberculosis syndemic in India: A narrative review of facts, gaps in care and challenges. *J Diabetes* [Internet]. 2024[cited 2025 Feb 24];16(5):e13427. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11070841/pdf/JDB-16-e13427.pdf> doi: [10.1111/1753-0407.13427](https://doi.org/10.1111/1753-0407.13427)

261. van Leeuwen KG, Schalekamp S, Rutten MJCM, van Ginneken B, de Rooij M. Artificial intelligence in radiology: 100 commercially available products and their scientific evidence. *Eur Radiol.* 2021;31:3797–804. doi: [10.1007/s00330-021-07892-z](https://doi.org/10.1007/s00330-021-07892-z)
262. Vance J, Santos A, Sadofsky L, Morice A, Cervantes J. Effect of High Glucose on Human Alveolar Macrophage Phenotype and Phagocytosis of Mycobacteria. *Lung.* 2019;197(1):89-94. doi: [10.1007/s00408-018-0181-z](https://doi.org/10.1007/s00408-018-0181-z)
263. Vanderniet JA, Jenkins AJ, Donaghue KC. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(10):1455-65. doi: [10.1007/s11886-022-01762-w](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01762-w)
264. Vasiliu A, Martinez L, Gupta RK, Hamada Y, Ness T, Kay A, et al. Tuberculosis prevention: current strategies and future directions. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(9):1123-30. doi: [10.1016/j.cmi.2023.10.023](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.023)
265. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-Acquired Pneumonia: A Review. *JAMA.* 2024 Oct 15;332(15):1282-95. doi: [10.1001/jama.2024.14796](https://doi.org/10.1001/jama.2024.14796)
266. Vaz de Castro PAS, Bitencourt L, de Oliveira Campos JL, Fischer BL, Soares de Brito SBC, Soares BS, et al. Nephrogenic diabetes insipidus: a comprehensive overview. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(4):421-34. doi: [10.1515/jpem-2021-0566](https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0566)
267. Virtanen SM, Knip M. Type 1 diabetes-origins and epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):368-9. doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30121-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30121-2)
268. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27(2):151-65. doi: [10.1016/j.pulmoe.2020.12.012](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012)
269. Vykylyuk Y, Semianiv I, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. *New Microbes New Infect.* 2024;59:101417. doi: [10.1016/j.nmni.2024.101417](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2024.101417)
270. Wan H, Wang Y, Zhang K, Chen Y, Fang S, Zhang W, et al. Associations between vitamin D and microvascular complications in middle-aged and elderly diabetic patients. *Endocr Pract.* 2019;25:809–16. doi: [10.4158/EP-2019-0015](https://doi.org/10.4158/EP-2019-0015)

271. Wang CA, Chen CH, Hsieh WC, Hsu TJ, Hsu CY, Cheng YC, et al. Risk of Herpes Zoster in Patients with Pulmonary Tuberculosis-A Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023[cited 2025 Feb 19];20(3):2656. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916360/pdf/ijerph-20-02656.pdf> doi: [10.3390/ijerph20032656](https://doi.org/10.3390/ijerph20032656)

272. Wang S, Yin C, Han X, Guo A, Chen X, Liu S, et al. Improved healing of diabetic foot ulcer upon oxygenation therapeutics through oxygen-loading nanoporous carbon triggered by radial extracorporeal shock wave. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019[cited 2025 Jan 20];2019:5738368. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6710755/pdf/OMCL2019-5738368.pdf> doi: [10.1155/2019/5738368](https://doi.org/10.1155/2019/5738368)

273. Wang Y, Li Z, Wu S, Fleming J, Li C, Zhu G, et al. Systematic Evaluation of Mycobacterium tuberculosis Proteins for Antigenic Properties Identifies Rv1485 and Rv1705c as Potential Protective Subunit Vaccine Candidates. *Infect Immun* [Internet]. 2021[cited 2025 Feb 21];89(3):e00585-20. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8097267/pdf/IAI.00585-20.pdf> doi: [10.1128/IAI.00585-20](https://doi.org/10.1128/IAI.00585-20)

274. World Health Organization. *Diagnosis and Management of type 2 diabetes*. Geneva: WHO; 2020. 35 p.

275. Wu Q, Liu Y, Ma YB, Liu K, Chen SH. Incidence and prevalence of pulmonary tuberculosis among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):1657-66. doi: [10.1080/07853890.2022.2085318](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2085318)

276. Wu TD. Diabetes and Glycemic Dysfunction in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3416-7. doi: [10.1016/j.jaip.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.011)

277. Xhardo E, Hysenbelli B, Telo S, Cikopana E. The impact of diabetes mellitus on outcomes of adult tuberculosis patients: a cross-sectional study. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022;18(8):421-5. doi: [10.22141/2224-0721.18.8.2022.1219](https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1219)

278. Xiaolong XU, Wen C and Yanfei S. Over-sampling algorithm for imbalanced data classification. *J Syst Eng Electron*. 2019;30:1182–91.

279. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE* [Internet]. 2019[cited 2025 Mar 05];14:e0214728. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6481913/pdf/pone.0214728.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0214728](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214728)

280. Xu CH, Zhao YL. [China's countermeasures in the context of Global Tuberculosis Prevention Action]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2022;45(3):308-12. doi: [10.3760/cma.j.cn112147-20210722-00520](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210722-00520).

281. Yadav BK, Shah AK, Karunanand B, Sudan DS, Sharma M. Comparative evaluation of INF- $\gamma$  as an immunological healing marker based on anti-tubercular treatment among diabetic and non-diabetic pulmonary tuberculosis patients. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;44(1):33-7. doi: [10.1515/hmbci-2022-0031](https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0031)

282. Yammine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2020;28:90-6. doi: [10.1111/wrr.12762](https://doi.org/10.1111/wrr.12762)

283. Yang X, Chen Y, Pu B, Yuan X, Wang J, Chen C. YY1 Contributes to the Inflammatory Responses of Mycobacterium tuberculosis-Infected Macrophages Through Transcription Activation-Mediated Upregulation TLR4. *Mol Biotechnol*. 2025;67(2):778-89. doi: [10.1007/s12033-024-01093-x](https://doi.org/10.1007/s12033-024-01093-x)

284. Yirmibesoglu Erkal E, Akpınar A, Erkal HŞ. Ethical evaluation of artificial intelligence applications in radiotherapy using the Four Topics Approach. *Artif Intell Med* [Internet]. 2021[cited 2025 Feb 28];115:102055. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0933365721000488?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.artmed.2021.102055](https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102055)

285. Yosief RHS, Lone IM, Nachshon A, Himmelbauer H, Gat-Viks I, Iraqi FA. Identifying genetic susceptibility to *Aspergillus fumigatus* infection using collaborative cross mice and RNA-Seq approach. *Animal Model Exp Med*. 2024;7(1):36-47. doi: [10.1002/ame2.12386](https://doi.org/10.1002/ame2.12386)

286. Yuan J, Chiofolo CM, Czerwin BJ, Karamolegkos N, Chbat NW. Alveolar Tissue Fiber and Surfactant Effects on Lung Mechanics-Model Development and Validation on ARDS and IPF Patients. *IEEE Open J Eng Med Biol.* 2021;2:44-54. doi: [10.1109/OJEMB.2021.3053841](https://doi.org/10.1109/OJEMB.2021.3053841)
287. Zeng C, Mitnick CD, Hewison C, Bastard M, Khan P, Seung KJ, et al. Concordance of three approaches for operationalizing outcome definitions for multidrug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023;27(1):34-40. doi: [10.5588/ijtld.22.0324](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0324)
288. Zhang L, Guan L, Tang X, Zhao Y. Effect of Type 2 Diabetes on the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Patients with Lung Cancer After Surgery and Its Prognosis. *Int J Gen Med.* 2023;16:4573-84. doi: [10.2147/IJGM.S433412](https://doi.org/10.2147/IJGM.S433412)
289. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. doi: [10.1038/nrendo.2017.151](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151)
290. Zhong X, Li J, Lu F, Zhang J, Guo L. Application of zebrafish in the study of the gut microbiome. *Animal Model Exp Med.* 2022;5(4):323-36. doi: [10.1002/ame2.12227](https://doi.org/10.1002/ame2.12227)
291. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
292. Zhu L, Wang S, Qu J, Hui Z, Kan C, Hou N, et al. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Cell Reprogram.* 2022;24(6):329-42. doi: [10.1089/cell.2022.0039](https://doi.org/10.1089/cell.2022.0039)
293. Zhu Y, Su Y, Zhang J, Zhang Y, Li Y, Han Y, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Mol Med Rep [Internet].* 2021[cited 2025 Mar 05];23(6):437. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8060804/pdf/mmr-23-06-12076.pdf> doi: [10.3892/mmr.2021.12076](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12076)

294. Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 05];206(1):110764. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(23\)00527-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(23)00527-2/fulltext) doi: [10.1016/j.diabres.2023.110764](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110764)

295. Zinchenko Y, Malkova A, Starshinova A. Tuberculosis and Diabetes: Is there a threat to Israel? *Isr Med Assoc J*. 2022;24(8):541-3.

296. Валецький ЮМ, Валецька РО, Грищук ЛА, Загорулько ВМ, Патракеєва ЛЯ, Пахарчук СМ. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:103-8. doi: [10.30978/ТВ-2022-4-45](https://doi.org/10.30978/ТВ-2022-4-45)

297. Валецький ЮМ, Валецька РО, Федонюк НР, Патракеєва ЛЯ, Пахарчук СМ, Новак-Мазепа ХО. До питання туберкульозу в Україні під час пандемії COVID-19. Перспективи та інновації науки. 2023;6:17-25. doi: [10.52058/2786-4952-2023-6\(24\)-17-25](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-6(24)-17-25)

298. Валецький ЮМ, Ничипорук ВО, Валецька РО. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:103-8. doi: [10.30978/ТВ2024-1-103](https://doi.org/10.30978/ТВ2024-1-103)

299. Варицька ГО. Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [автореферат]. Київ; 2018. 22 с.

300. Величко ВІ, Михайленко ВЛ, Лагода ДО, Волохова ГО, Ляшенко СЛ. Скринінг діабету та предіабету: новітні комунікативні можливості. Репродуктивна ендокринологія. 2021;5:92-5. doi: [10.18370/2309-4117.2021.62.92-95](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.92-95)

301. Величко ВІ, Юрченко ІВ, Лагода ДО, Юрченко ЄІ. Цукровий діабет 2-го типу: епідеміологія, ускладнення та рання діагностика. *Одеський медичний журнал*. 2023;3:76-83. doi: [10.32782/2226-2008-2023-3-14](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-14)

302. Веселовський ЛВ. Смертність хворих на туберкульоз легень, її структура, причини та організаційні заходи щодо зниження [дисертація]. Київ; 2018. 229 с.

303. Всесвітня організація охорони здоров'я. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1. Профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу. Друге видання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2024. 148 с.

304. Галан ІО. Нутриціологічна корекція білкового обміну як спосіб вторинної профілактики у хворих на туберкульоз легень [автореферат]. Київ; 2021. 24 с.

305. Господарчук ДВ, Невінський ДВ, Мартянов ДІ, Виклюк ЯІ, Сем'янів ІО. Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. Управління розвитком складних систем. 2025:160-9. doi: [10.32347/2412-9933.2025.61.160-169](https://doi.org/10.32347/2412-9933.2025.61.160-169)

306. Грищук ЛА, Гжесік К, Вольф СБ, Алексо ОМ, Санукевич ТГ. Епідеміологія туберкульозу в період пандемії COVID-19. Інфекційні хвороби. 2021;1:4-12. doi: [10.11603/1681-2727.2021.1.11946](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11946)

307. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

308. Даниленко О, Терлеєва Я, Прилепіна Л, Недоспасова О, Сакальська О, Медведева О, та ін. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2023 рік. Київ; 2024. 89 с.

309. Дужий ІД, Олещенко ГП, Бондаренко ЛА. Вплив амбулаторного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на розвиток сімейного туберкульозу (епідемічна ситуація). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;4:16-20. doi: [10.30978/ТВ2021-4-16](https://doi.org/10.30978/ТВ2021-4-16)

310. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;3:20-6. doi: [10.30978/ТВ2019-3-20](https://doi.org/10.30978/ТВ2019-3-20)

311. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА, Глиненко ВВ. Порівняння ефективності консервативного та хірургічного методів лікування хворих на

мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:29-34. doi: [10.30978/TB2020-1-29](https://doi.org/10.30978/TB2020-1-29)

312. Дужий ІД, Олещенко ГП. Порівняння ефективності лікування хворих на туберкульоз легень в умовах реорганізації фтизіатричної служби. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:37-44. doi: [10.30978/TB2020-2-37](https://doi.org/10.30978/TB2020-2-37)

313. Європейський центр профілактики та контролю захворювань. Посібник з лабораторних методів діагностики туберкульозу в Європейському Союзі. Оновлена версія 2022 р. Стокгольм: ECDC; 2023. 125 с.

314. Жадан ВМ, Рекалова ОМ, Матвієнко ЮО. Вплив протитуберкульозних препаратів на функціональний стан еритроцитів у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:83-4.

315. Жарова І, Орленко Є. Аналіз сучасних підходів до застосування засобів терапії та реабілітації осіб із цукровим діабетом 2-го типу та хронічним больовим синдромом, що пов'язаний з адгезивним капсулітом. Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія. doi: [10.32782/spmed.2024.2.198-203](https://doi.org/10.32782/spmed.2024.2.198-203)

316. Жердьова НМ. Когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет в умовах СОМІД-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021;17(5):71-5. doi: [10.22141/2224-0713.17.5.2021.238525](https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238525)

317. Журило ОА, Барбова АІ, Трофімова ПС, Миронченко СВ. Використання методу Xpert MTB/XDR в алгоритмі лабораторної діагностики туберкульозу для швидкого виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;1:44-52. doi: [10.30978/TB2022-1-44](https://doi.org/10.30978/TB2022-1-44)

318. Загута ЮБ. Функціональні зміни гормональних систем адаптації та методи їх корекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією [автореферат]. Київ; 2018. 18 с.

319. Зайков СВ, Варицька ГО. Мультирезистентний туберкульоз легень: епідеміологія, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2018;1:5-11.

320. Кабінет Міністрів України. Про схвалення Стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2024-2026 роки та затвердження операційного плану заходів з її реалізації. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 2 серпня 2024 р. № 726-р [Інтернет]. Київ; 2024[цитовано 2025 Лют 20]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/726-2024-%D1%80#Text>

321. Кирпач Г. Цукрознижувальна терапія – від глюкозоцентризму до життєзбереження: фокус на метформін. Здоров'я України. Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. 2021;1:21.

322. Кисельов СМ, Каджарян ВГ, Солов'юк ОО, Гура ЕЮ, Капшитар НІ. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи. Запоріжжя; 2021. 137 с.

323. Кондратенко АП. Когнітивні та емоційні розлади хворих на цукровий діабет II типу. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;4:49-52. doi: [10.35339/ekm.2020.89.04.07](https://doi.org/10.35339/ekm.2020.89.04.07)

324. Константиновська ОС. Ефективність лікування нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу мікобактерій туберкульозу [автореферат]. Київ; 2018. 20 с.

325. Корнага СІ. П'ятночка ІТ. Вміст хімічних елементів у крові та легеневій тканині у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:49-53. doi: [10.30978/TB2019-4-49](https://doi.org/10.30978/TB2019-4-49)

326. Костик ОП, Піскур ЗІ, Рудницька НД, Вольницька ХІ, Боржієвська ОЄ. Верифікація туберкульозу, поєданого з хронічним бронхітом у сучасних умовах. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні проблеми гігієни, епідеміології, мікробіології та туберкульозу; 2024 Січ 31; Львів. Львів: Liha-Pres;; 2024, с. 59-65. doi: [10.36059/978-966-397-371-5-7](https://doi.org/10.36059/978-966-397-371-5-7)

327. Кужко ММ, Тлустова ТВ, Мельник ВМ, Тараненко АВ. Найвагоміші медичні причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень та шляхи їх усунення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:87-9.

328. Кузьмінов БП, Ткач ОА, Недоспасова ОП, Мажак КД, Зарічна ОЗ. Регіональні особливості епідемічної ситуації туберкульозу в Україні – проблема сьогодення. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні проблеми гігієни, епідеміології, мікробіології та туберкульозу; 2024 Січ 31; Львів. Львів: Liha-Pres;; 2024, с. 77-85. doi: [10.36059/978-966-397-371-5-9](https://doi.org/10.36059/978-966-397-371-5-9)

329. Лесна АС. Соціальна структура вперше діагностованих хворих на туберкульоз в Україні. В: Чумаченко ТО, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Епідеміологічні дослідження в профілактичній та клінічній медицині; 2018 Чер 06: Харків. Харків: Планета-Прінт; 2018, с. 39.

330. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ, Лафета АС, Щербакова ЛВ, пененко ОР, та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:5-14. doi: [10.30978/TB2021-1-5](https://doi.org/10.30978/TB2021-1-5)

331. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Погребна МВ, Сенько ЮО, Процик ЛМ, Гранкіна НВ. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. doi: [10.30978/TB2020-3-48](https://doi.org/10.30978/TB2020-3-48)

332. Литвиненко НА. Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання [автореферат]. Київ; 2018. 34 с.

333. Мажак КД, Ткач ОА. Біохімічні маркери прогнозу ефективності хіміотерапії туберкульозу. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні проблеми гігієни, епідеміології, мікробіології та туберкульозу; 2024 Січ 31; Львів. Львів: Liha-Pres;; 2024, с. 92-100. doi: [10.36059/978-966-397-371-5-11](https://doi.org/10.36059/978-966-397-371-5-11)

334. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джузь ЯЮ. Патологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:63-7. doi: [10.30978/TB2024-4-63](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-63)

335. Марченко О. Предіабет і цукровий діабет: стратегії, що допомагають зупинитися вчасно. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020;24:51-2.

336. Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Тлустова ТВ, Зінченко АО. Використання методу седиментації еритроцитів для діагностики непереносимості протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. Астма та Алергія. 2020;2:57-66. doi: [10.31655/2307-3373-2020-2-57-66](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2020-2-57-66)

337. Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО, Веселовський ЛВ. Оцінка лабораторних методів діагностики туберкульозу та ефективності виявлення хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:93-4.

338. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал. 2020;1:5-9. doi: [10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-107-1-5-9)

339. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Проблема низької ефективності лікування хворих на туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал. 2019;1:25-32. doi: [10.312.15/2306-4927-2019-103-1-25-32](https://doi.org/10.312.15/2306-4927-2019-103-1-25-32)

340. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку надання послуг з амбулаторного лікування людей, які хворіють на туберкульоз, у закладах первинної медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.11.2024 № 1923 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2024[цитовано 2025 Січ 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1813-24#Text>

341. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.02.2020 № 530. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:53-74.

342. Мусієнко ВА, Марущак МІ. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184-91. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688)

343. Новожилова ІО, Приходько АМ, Бушура ІВ. Прогноз щодо рецидивів туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;1:94-102. doi: [10.30978/TB2025-1-94](https://doi.org/10.30978/TB2025-1-94)

344. Новожилова Ю. Як вплине війна в Україні на епідемічну ситуацію з туберкульозом: міркування фахівців. Український пульмонологічний журнал. 2024;2:63-8. doi: [10.31215/2306-4927-2024-32-2-63-68](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2024-32-2-63-68)

345. Овчаренко ІА. Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легенів шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення [автореферат]. Київ; 2020. 20 с.

346. Опанасенко МС, Терешкович ОВ, Шамрай МЮ, Конік БМ, Леванда ЛІ, Лисенко ВІ. Відеоасистовані оперативні втручання при лікуванні хворих на туберкульоз легень і плеври. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:27-33. doi: [10.30978/ТВ2020-3-27](https://doi.org/10.30978/ТВ2020-3-27)

347. Панасюкова ОР, Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Грабченко НІ, Ясирь СГ, Глушова ТВ, та ін. Застосування лабораторних методів для визначення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:9-14. doi: [10.30978/ТВ2019-4-9](https://doi.org/10.30978/ТВ2019-4-9)

348. Паньків ВІ. Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоніфікований підхід і реальна амбулаторна практика. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(6):463-70. doi: [10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384)

349. Петренко ВІ, Долинська МГ, Александрін АВ, Петренко ВВ. Профілактика туберкульозу. Київ: Ріджи; 2017. 88 с.

350. Петренко ВІ, Долинська МГ. Нові підходи до виявлення і лікування латентної туберкульозної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;4:5-10. doi: [10.30978/ТВ2018-4-5](https://doi.org/10.30978/ТВ2018-4-5)

351. Пікас ОБ, Семенюк МА. Клініко-епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:93-8. doi: [10.30978/ТВ2024-2-93](https://doi.org/10.30978/ТВ2024-2-93)

352. Платонова ІЛ, Сахелашвілі МІ, Лаповець НЄ, Ткач ОА, Щурко ГВ. Вплив порушень неспецифічної та системної клітинної відповіді на ефективність

хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;3:14-9. doi: [10.30978/TB2019-3-14](https://doi.org/10.30978/TB2019-3-14)

353. Плужнікова ТВ, Ляхова НО, Краснова ОІ. Аналіз показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017-2021 років. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2021;2:146-51. doi: [10.32782/2415-8127.2022.66.28](https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.28)

354. Рекалова ОМ, Матвієнко ЮО, Панасюкова ОР, Грабченко НІ, Ясирь СГ, Тлустова ТВ, та ін. Лабораторна діагностика імуноопосередкованих реакцій гіперчутливості до препаратів у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:21-8. doi: [10.30978/TB2020-2-21](https://doi.org/10.30978/TB2020-2-21)

355. Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Матвієнко ЮО, Грабченко НІ, Ясирь СГ, Сінгаєвський МБ. Особливості стану ефektorних клітин у хворих на туберкульоз легень з виявами гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;1:34-9. doi: [10.30978/TB2019-1-34](https://doi.org/10.30978/TB2019-1-34)

356. Рогожин АВ. Прогнозування тяжкості перебігу та ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу легень в залежності від різних генотипів мікобактерій туберкульозу [автореферат]. Київ; 2018. 20 с.

357. Сагайдак ТК, Скороходова НО. Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2024;3:64-70. doi: [10.11603/1681-2727.2024.3.14711](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14711)

358. Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина перша. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(1):9-17. doi: [10.32902/2663-0338-2024-1-9-17](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-1-9-17)

359. Сем'янів ІО, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина друга. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(2):12-8. doi: [10.32902/2663-0338-2024-2-12-18](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-12-18)

360. Сем'янів ІО, Годоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Новинський ДВ. Використання мультиагентних систем для створення геопросторової моделі прогнозування поширення туберкульозної інфекції: монографія. Чернівці: БДМУ; 2024. 120 с. Розділ 1. Сем'янів ІО. Міграція як один з основних чинників поширення туберкульозної інфекції; с. 7-16; Розділ 3. Сем'янів ІО. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу; с. 41-74.

361. Сем'янів ІО, Годоріко ЛД, Сливка ВІ, Стефанчук ВІ. Патогістологічні особливості легеневої тканини в пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету. *Infusion & Chemotherapy*. 2025;8(2):12-4. doi: [10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14](https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14)

362. Сем'янів ІО. Морфологічна характеристика змін легеневої тканини в пацієнтів із туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми туберкульозу; 2024 Жов 17-18; Київ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(Дод):90-1. doi: [10.30978/TB2024-4-suppl-90](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-suppl-90)

363. Старічек ГВ. Денситометрія вогнищевих змін легень в оцінці антимікобактеріальної терапії хворих на туберкульоз [автореферат]. Київ; 2019. 19 с.

364. Сухолитський ЮР, Сем'янів ІО. Туберкульоз та цукровий діабет, поєднання двох патологій. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 04-07; ВІМСО Journal. 2021;2021:206.

365. Терлеєва ЯС, Гончарова МІ, Кузін ІВ, Серета ЮВ. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:7-16. doi: [10.30978/TB2020-3-7](https://doi.org/10.30978/TB2020-3-7)

366. Тодеріка ЯІ, Сем'янів ІО. Частота виявлення цукрового діабету в хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020; 2020 Кві 07-08; ВІМСО Journal. 2020;2020:353.

367. Тодоріко Л, Маргіняну Й, Сем'янів І, Гафар Ф, Бутнару Т, Байчану Д, та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:13-21. doi: [10.30978/TB-2022-4-13](https://doi.org/10.30978/TB-2022-4-13)

368. Тодоріко ЛД, Гуменюк МІ, Сем'янів ІО, Спринсян ТА, Денисов ОС. Перспективи інфузійної терапії при лікуванні тяжких форм туберкульозу легень у поєднанні з COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82.

369. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Патент України № 145834. 2021 Січ 07.

370. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету: монографія. Чернівці: БДМУ; 2022. 130 с.

371. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Спосіб профілактики периферичних нейропатій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ; 2022. 18 с.

372. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52-63. doi: [10.30978/TB2020-4-52](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52)

373. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ, Шевченко ОС, Сем'янів ІО, Макояда ІЯ, та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:10-7. doi: [10.30978/TB2020-1-10](https://doi.org/10.30978/TB2020-1-10)

374. Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Сем'янів ІО, Єременчук ІВ, Кужко ММ. Обґрунтування застосування інфузійної терапії при тяжких формах туберкульозу. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82.

375. Тодоріко ЛД, редактор. Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету. Чернівці: БДМУ; 2022. 130 с.

376. Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Особливості перебігу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):81.

377. Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Поширеність та ефективність лікування поєднаної патології туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):42-7. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22)

378. Тодоріко ЛД, Феценко ЮІ, Сем'янів ІО, Кужко ММ, Шевченко ОС, Любевич РЛ. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та прогноз щодо патоморфозу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):12-22. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22)

379. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. Практикуючий лікар. 2021;10(4):35-44,

380. Федорук ВО, Сем'янів ІО. Небезпека поєднання туберкульозу шкіри та цукрового діабету. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2024; 2024 Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2024;2024:168.

381. Фещенко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ. Лабораторна діагностика туберкульозної інфекції. Київ: Медицина; 2019. 304 с.

382. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Гранкіна НВ, Погребна МВ, Сенько ЮО, Процик ЛМ, та ін. Лікування хворих на туберкульоз із множинною та широкою лікарською стійкістю залежно від складу індивідуалізованих режимів: безпосередні та віддалені результати. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;4:7-15. doi: [10.30978/TB2021-4-7](https://doi.org/10.30978/TB2021-4-7)

383. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Український пульмонологічний журнал. 2018;2:6-10. doi: [10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10)

384. Філатова ОВ. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від термінів його діагностики, стану імунної та антиоксидантної систем [автореферат]. Київ; 2018. 18 с.

385. Хиць АР. Школа ендокринолога: сучасна ін'єкційна терапія цукрового діабету. Український медичний часопис. 2020;1:58-60.

386. Хмель ОВ, Калабуха ІА, Іващенко ВС, Маєтний ЄМ, Волошин ЯМ, Веремеєнко РА. Застосування колапсотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:57-62. doi: [10.30978/TB2019-2-57](https://doi.org/10.30978/TB2019-2-57)

387. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Моніторинг ситуації з туберкульозу в Україні. 2023 рік. Київ; 2024. 12 с.

388. Цико ОВ. Інтерлейкін-6 – диференційний маркер бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу легень у ВІЛ-позитивних хворих. Інфекційні хвороби. 2023;3:18-23. doi: [10.11603/1681-2727.2022.3.13473](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13473)

389. Чернівецька обласна державна адміністрація. Про затвердження Операційного плану заходів з реалізації Стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2024-2026 роки в

Чернівецькій області. Розпорядження від 10 вересня 2024 р. № 947-р. Чернівці; 2024. 8 с.

390. Шевченко ОС, Тодоріко ЛД, Овчаренко ІА, Радзишевська ЄБ, Овчаренко СС. Математична модель прогнозування результату лікування у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:24-32. doi: [10.30978/TB2020-4-24](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-24)

## ДОДАТКИ

### Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації

#### Додаток А.1. НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Todoriko LD, **Semianiv IO**. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(3):27-34. doi: [10.32902/2663-0338-2020-3-27-34](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-27-34) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

2. Тодоріко ЛД, Островський ММ, **Сем'янів ІО**, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52-63. doi: [10.30978/TB2020-4-52](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

3. Todoriko L, Crisan-Dabija R, **Semianiv I**, Shevchenko O, Ostrovskiy M, Yeremenchuk I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus as a problem of modern medicine. Pneumologia. 2021;70:26-33. doi: [10.2478/pneum-2022-0006](https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0006) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

4. Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Pogorelova OO, **Semianiv IO**. A mathematical model for predicting the outcome of treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Wiad Lek. 2021;74(7):1649-54. doi: [10.36740/WLek202107117](https://doi.org/10.36740/WLek202107117) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

5. Тодоріко ЛД, Фещенко ЮІ, **Сем'янів ІО**, Кужко ММ, Шевченко ОС, Любевич РЛ. Особливості патогенезу коронавірусної інфекції та прогноз щодо патоморфозу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):12-22. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

6. Тодоріко ЛД, **Сем'янів ІО**. Поширеність та ефективність лікування поєднаної патології туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету. Український пульмонологічний журнал. 2022;30(2-3):42-7. doi: [10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

7. Тодоріко Л, Маргіняну Й, **Сем'янів І**, Гафар Ф, Бутнару Т, Байчану Д, та ін. Чинники, які впливають на результати лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю у Східній Європі. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:13-21. doi: [10.30978/ТВ-2022-4-13](https://doi.org/10.30978/ТВ-2022-4-13) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

8. **Semianiv IO**, Sukholytkyi YuR. Analysis of deletion polymorphism of xenobiotics detoxication system genes in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(7):24-9. doi: [10.12775/JEHS.2022.12.07.003](https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.003) (**Іноземне видання**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

9. Todoriko LD, Andriiets OA, Vykyuk YI, **Semyaniv IO**, Margineanu I, Lesnic E, et al. Prospects for the use of artificial intelligence to predict the spread of tuberculosis infection in the WHO European Region. Туберкульоз, легеневі хвороби,

ВІЛ-інфекція. 2023;2:86-92. doi: [10.30978/TB2023-2-86](https://doi.org/10.30978/TB2023-2-86) (**Фахове видання України, категорія Б**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

10. Shevchenko OS, Todoriko LD, Pohorelova OO, **Semianiv IO**, Ovcharenko IA, Shevchenko RS, et al. Functional state of the liver in pulmonary tuberculosis in the dynamics of pathogenetic treatment with a complex of amino acids. Wiad Lek. 2023;76(2):352-9. doi: [10.36740/wlek202302116](https://doi.org/10.36740/wlek202302116) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

11. Lesnic E, Todoriko L, **Semianiv I**, Ghinda S. The Role of Cell-Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis Associated with HIV Infection. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:16-23. doi: [10.30978/TB2023-4-16](https://doi.org/10.30978/TB2023-4-16) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

12. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, Baiceanu D, Dragomir R, **Semianiv I**, et al. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(11):816-21. doi: [10.5588/ijtld.22.0667](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0667) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

13. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина перша. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(1):9-17. doi: [10.32902/2663-0338-2024-1-9-17](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-1-9-17) (**Фахове видання України, категорія Б**).

*(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

14. Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, **Semianiv IO**, Lesnik E. Mycobacterium Tuberculosis Resistance - Stages of Drug Resistance Formation (Review). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;2:68-77. doi: [10.30978/TB2024-2-68](https://doi.org/10.30978/TB2024-2-68) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

15. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина друга. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(2):12-8. doi: [10.32902/2663-0338-2024-2-12-18](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-12-18) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

16. **Semianiv IO**. Analysis of the Influence of Various Factors on the Prevalence of Tuberculosis in Ukraine. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:66-73. doi: [10.30978/TB2024-3-66](https://doi.org/10.30978/TB2024-3-66) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

17. Vyklyuk Y, **Semianiv I**, Nevinskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. New Microbes New Infect. 2024;59:101417. doi: [10.1016/j.nmni.2024.101417](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2024.101417) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q2**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

18. **Semianiv I** Pathomorphological Changes in the Lungs in Patients with Comorbidity Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus. Туберкульоз, легеневі

хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:44-8. doi: [10.30978/TB2024-4-44](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-44) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

19. Todoriko LD, Lesnic EV, **Semianiv IO**, Pankiv VI, Shevchenko OS, Domanchuk TI. The peculiarities of thiol-disulfide metabolism in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1):17-22. doi: [10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486](https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

20. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Сливка ВІ, Стефанчук ВІ. Патогістологічні особливості легеневої тканини в пацієнтів з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету. Infusion & Chemotherapy. 2025;8(2):12-4. doi: [10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14](https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-2-12-14) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

21. Margineanu I, Gafar F, Butnaru T, Baiceanu D, Dragomir R, **Semianiv I**, et al. Factors influencing drug-susceptible tuberculosis treatment outcomes in Romania and Ukraine. PLoS One. 2025;20(12):e0337937. doi: [10.1371/journal.pone.0337937](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337937) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

**Додаток А.2. НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ  
МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:**

22. Тодоріко ЛД, Сем'янів ІО. Особливості перебігу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):81. **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

23. Тодоріко ЛД, Підвербецька ОВ, Сем'янів ІО, Єременчук ІВ, Кужко ММ. Обґрунтування застосування інфузійної терапії при тяжких формах туберкульозу. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82. **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

24. Тодоріко ЛД, Гуменюк МІ, Сем'янів ІО, Спринсян ТА, Денисов ОС. Перспективи інфузійної терапії при лікуванні тяжких форм туберкульозу легень у поєднанні з COVID-19. Матеріали Національної наук.-практ. конф. Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Бер 19-20; Київ. Infusion & Chemotherapy. 2020;3(1):82. **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

25. Semianiv I, Suholitkiy Yu. Side effects in the treatment of combined pathology of tuberculosis and diabetes. In: Proceedings of the I International scientific and practical conference Education an science of today intersectoral issues and development of science; 2020 Mar 19; Cambridge, UK. ΛΟΓΟΣ. 2020;4:30-1. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

26. Тодеріка ЯІ, Сем'янів ІО. Частота виявлення цукрового діабету в хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Матеріали Буковинського

міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2020; 2020 Кві 07-08; BIMCO Journal. 2020;2020:353. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

27. **Semianiv I**, Toderika Y, Shivansh G, Semianiv M. Development of adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellites. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference Dynamics of the development of world science; 2020 May 13-15; Vancouver, Canada. Vancouver: Perfect Publishing; 2020, p. 167-71. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

28. Todoriko LD, **Semianiv IO**, Volf SB, Shevchenko OS, Hrishchuk LA. Multidisciplinary problem of multidrug resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали VIII Наукового симпозиумі Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення, Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жов 01-03; Тернопіль. Тернопіль; 2020. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

29. Todoriko L, **Semianiv I**, Yeremenchuk I, Pidverbetska O, Slyvka V. The problem of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. In: Proceedings of the First Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure; 2020 Nov 28-30; Tbilisi, Georgia. Tbilisi; 2020, p. 10-1. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

30. **Semianiv IO**. The comorbidity prevalence of diabetes mellitus and tuberculosis. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

31. Сухолитський ЮР, **Сем'янів ІО**. Туберкульоз та цукровий діабет, поєднання двох патологій. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2021; 2021 Кві

04-07; BIMCO Journal. 2021;2021:206. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

32. **Semianiv IO, Corlateanu A, Suholitkiy YuR.** Adverse reactions to drugs in patients with comorbid disease multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. *Матеріали IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Тра 19-21; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, підготовку доповіді).*

33. **Semianiv I.** Adverse reactions to drugs in patients with comorbid diseases multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the 2nd International E-conference Aspects of Microbiology in Healthcare Sectors; 2022 Jan 30; Dhaka, Bangladesh. Primeasia University; 2022, p. 66-7. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

34. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, **Сем'янів ІО**, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії коморбідності туберкульозу та цукрового діабету: монографія. Чернівці: БДМУ; 2022. 130 с. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку монографії до друку).*

35. **Semianiv IO.** Management of diabetes mellitus-tuberculosis. В: *Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету»; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 369-70. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

36. Todoriko LD, **Semianiv IO.** Efficacy of treatment of patients with tuberculosis with concomitant diabetes mellitus. В: *Матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Чер 23-24; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 99-100. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

37. **Semianiv I**, Todoriko L, Yeremenchuk I, Bobitska T. Efficacy of treatment of MDR-TB and diabetes mellitus, adverse effects of chemotherapy. *Georgian Respiratory Journal*. 2022;18(2):7. **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку)*.

38. **Semianiv I**. Adverse reactions to drugs in patients with resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітньому дню боротьби зі СНІДом Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДУ; 2022 Гру 01; Умань. Умань: Візаві; 2022, с. 272-5. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.

39. Gautam S, **Semianiv I**. Limited proteolysis and oxidative modification of proteins in the hepatocytes of patients with tuberculosis. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2023; 2023 Кві 02-05; ВІМСО Journal. 2023;2023:217. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.

40. Todoriko L, **Semianiv I**, Semianiv M, Garas M. Predicting the efficiency of the treatment of comorbidity diabetes mellitus and multidrug-resistant tuberculosis depending on the polymorphism variation of glutathione-S-transferase genes. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society (ERS) 2023; 2023 Sept 9-13; Milan, Italy. Milan; 2023. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, підготовка доповіді)*.

41. **Semianiv I**, Todoriko L, Pidverbetska O, Yeremenchuk I, Toderika Y, Todoriko L, et al. The war in Ukraine and the spread of tuberculosis in Europe. *European Respiratory Journal* 2023;62(Suppl 67):PA1963. doi: [10.1183/13993003.congress-2023.PA1963](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1963) **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1)**. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку)*.

42. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Effectiveness of treatment of combined pathology of diabetes mellitus and multidrug-resistance tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940936.09697.f4) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

43. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. Restricted proteolysis and oxidizing modification of proteins in hepatocytes of patients with diabetes and tuberculosis. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940940.48337.de) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

44. **Semianiv I**, Todoriko L, Semianiv M, Sukholitky Yu. The prevalence and influence of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis.. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e197. doi: [10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000940944.61304.6f) (**Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q1**). *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

45. Федорук ВО, **Сем'янів ІО**. Небезпека поєднання туберкульозу шкіри та цукрового діабету. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2024; 2024 Квітень 02-05; ВІМСО Journal. 2024;2024:168. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

46. Todoriko L, **Semianiv I**, Yeremenchuk I, Pidverbetska O. Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

47. Osipov T, Malic A, **Semianiv I**, Todoriko L, Lesnic E. The predictors of long COVID-19 syndrome in patients managed in out-patient healthcare settings. In: Proceedings of the International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria. Vienna; 2024. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез до друку).*

48. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Niguleanu A. The impact of the risk factors generalization of tuberculosis infection during COVID-19 pandemic. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:5-11. doi: 10.30978/TB2024-4-5 **Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання статті).*

49. **Сем'янів ІО**. Морфологічна характеристика змін легеневої тканини в пацієнтів із туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми туберкульозу; 2024 Жов 17-18; Київ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(Дод):90-1. doi: [10.30978/TB2024-4-suppl-90](https://doi.org/10.30978/TB2024-4-suppl-90) **(Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

50. **Сем'янів ІО**, Тодоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Новинський ДВ. Використання мультиагентних систем для створення геопросторової моделі прогнозування поширення туберкульозної інфекції: монографія. Чернівці: БДМУ; 2024. 120 с. **Розділ 1. Сем'янів ІО**. Міграція як один з основних чинників поширення туберкульозної інфекції; с. 7-16; **Розділ 3. Сем'янів ІО**. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу; с. 41-74. *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку монографії до друку).*

51. Todoriko LD, Lesnic E, **Semianiv IO**. The influence of risk factors and the pandemic COVID-19 on the evolution of tuberculosis with multiple drug resistance

against the background of immunosuppression and diabetes: monograph. Chernivtsi; 2024. 217 p. **Chapter II. Semianiv IO.** Dynamics of the main indicators of the epidemiology of tuberculosis in bukovina, the influence of the covid-19 pandemic and the conditions of the war; p. 31-44; **Chapter VI. Semianiv IO.** The impact of the risk factors on generalisation of tuberculosis infection during covid-19 pandemic; p. 98-114.

52. Nevinskyi DV, Martjanov DI, **Semianiv IO**, Vyklyuk YI. Studying the relationship between tuberculosis and socioeconomic, medical, and demographic factors in Ukraine. Системні дослідження та інформаційні технології. 2025;1:19-31. doi: [10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02](https://doi.org/10.20535/SRIT.2308-8893.2025.1.02) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

53. Господарчук ДВ, Невінський ДВ, Мартьянов ДІ, Виклюк ЯІ, **Сем'янів ІО.** Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. Управління розвитком складних систем. 2025:160-9. doi: [10.32347/2412-9933.2025.61.160-169](https://doi.org/10.32347/2412-9933.2025.61.160-169) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

**Додаток А.3. НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ  
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

54. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб профілактики побічних реакцій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Патент України № 145834. 2021 Січ 07. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, експериментальне дослідження, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

55. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ, Сем'янів ІО, Підвербецька ОВ, Сливка ВІ, Підвербецький ОЯ, та ін. Спосіб профілактики периферичних нейропатій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом. Інформаційний лист. Чернівці: БДМУ; 2022. 18 с. *(Здобувач провів інформаційний пошук, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

## **Додаток Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

### **Основні положення та результати роботи оприлюднені на:**

1. Національній науково-практичній конференції Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід; 2020 Березень 19-20; Київ.
2. VIII Науковому симпозиумі Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення, Міжнародна пульмонологічна школа; 2020 Жовтень 01-03; Тернопіль.
3. The First Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and Critical ICT Infrastructure; 2020 November 28-30; Tbilisi, Georgia.
4. The 1st International E-conference on Microbiology Covid 19 & Current Issues; 2021 January 31; Dhaka, Bangladesh.
5. 102-й підсумковій науково-практичній конференції професорсько-викладатського персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.).
6. Науково-практичній конференції з міжнародною участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; присвячена 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни; 2021 Квітень 15-16; Чернівці.
7. IV Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; 2021 Травень 19-21; Чернівці.
8. IX Науковому симпозиумі Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2021 Жовтень 07-09; Тернопіль.
9. II міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці.

10. 103-й підсумковій науково-практичній конференції професорсько-викладатського персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.).

11. Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю Пріоритетні напрямки розвитку ендокринології; 2022 Червень 23-24; Чернівці.

12. III Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню боротьби зі СНІДом Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДУ; 2022 Грудень 01; Умань.

13. Підсумковій 104-й науково-практичній конференції професорсько-викладатського персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 р.).

14. The 32nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension Hypertension and Cardiovascular Protection; 2023.June 23-26; Milan, Italy.

15. The International Congress European Respiratory Society (ERS) 2023; 2023 September 9-13; Milan, Italy.

16. XI Науковому симпозиумі з міжнародною участю Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення; 2023 Жовтень 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2023.

17. 105-й підсумковій науковій конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (присвяченій 80-річчю БДМУ) (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 р.).

18. The International Congress European Respiratory Society ERS; 2024; Sep 07-11; Vienna, Austria.

19. Науково-практичній конференції з міжнародною участю Актуальні проблеми туберкульозу; 2024 Жовтень 17-18; Київ.

## Додаток В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

## Додаток В.1

«Заввезджуло»

«23» «січня» 2024р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Спосіб профілактики розвитку рецидиву туберкульозу легень у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіатрії та пульмонології, Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. — д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.), к.мед.н., доцент закладу вищої освіти Сем'янів І.О., д.мед.н., професор закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доцент закладу вищої освіти Сременичук І.В.

3. Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О. Поширеність та ефективність лікування постпаної патології туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету. Український пульмонологічний журнал. 2022. Т. 30, № 2-3. С. 42-47. URL: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-42-47>

4. Впроваджено за ДПВ 202\_р. по

5. Термін впровадження з 01.23р. по 01.24\_р.

6. Загальна кількість випадків: 60

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерел. інформації (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Саме захворювання на ЦД є фоном для розвитку туберкульозного запалення і таж коморбідності, не тільки значно обтяжує перебіг інфекційного процесу, а і є одним з основних факторів ризику розвитку рецидиву туберкульозу.</p> <p>Важливими прогностичними критеріями важкого перебігу туберкульозу легень є пацієнти середнього віку (р&lt;0.05), що мають цукровий діабет типу 2 з середнім і важким ступенем тяжкості, субкомпенсованню фермою, з ускладненим перебігом. У хворих на цукровий діабет частіше рецидується поширений туберкульозний процес в легенях (79,5 % пацієнтів) та у всіх 100 % пацієнтів з синтропією рецидується бактеріовидалення. Компенсація діабету є одним з основних факторів нормального перебігу та успішного лікування пацієнтів з туберкульозом легень.</p>	на 17-19%	ДКМП ОКІТА

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота +  
 Б) педагогічний процес \_\_\_\_\_  
 В) наукова діяльність \_\_\_\_\_

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

«23» «січня» 2024 р. зав. відділенням Сулятицька Жанна Василівна

## Додаток В.2

Додаток до наукової статті

«Загваружуєно»

Ірвант Г.В.

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР  
«ЗДІЯК» «2022» 2024 р.

## АКТ ВИПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування хворих на туберкульоз легень із множинною лікарською стійкістю у поєднанні із супутнім цукровим діабетом

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіатрії та пульмонології, Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.), Тодоріко Л.Д., доцент закладу вищої освіти Сем'янів І.О.

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР

3. Тодоріко Л.Д., Радю Крісан, Сем'янів І.О та ін. Туберкульоз з множинною лікарською стійкістю та цукровий діабет як проблема сучасної медицини. Pneumologia, 2022, Vol. 70, no. 1, P. 26–33. URL: <https://doi.org/10.2478/pneum-2022-0006>

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР

4. Випроваджено за ДПВ 202\_р. на КНД "Центр сервісних медико-санітарних досліджень" Каміньчів-Радієвський МР

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР

5. Термін випровадження з 01.04.22 по 30.12.23 р.

6. Загальна кількість випадків: \_\_\_\_\_

7. Ефективність випровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Показники	За даніми	
	розробників	організації, що випроваджує
<p>Проблема ТБ та цукрового діабету зумовлена з одного боку, зростаючим числом хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю збуделка, а з іншого – неухильним збільшенням числа осіб з різними формами порушення вуглеводного обміну. Отже, суцільна реальність підвищує актуальність проблеми даної поєданої патології.</p> <p>Примомується оптимізація лікування хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю у поєднанні з цукровим діабетом із застосуванням короткострокових схем лікування таких пацієнтів.</p> <p>Показник успішного лікування довгостроковими схемами при наявності контролю МНС-ТБЦД є вірогідно вищим по відношенню до короткострокових схем (61,4 % проти 64,7 %; (p&lt;0,05)). Проте, більш вагомою вірогідною різницею характеризується показник вилікування, який у пацієнтів які отримували довгострокову схему лікування становляв 27,3 % проти 40,3 % (майже у 2 рази; p&lt;0,05). Показник неефективного лікування у пацієнтів на довгострокових схемах склав 27,3 % (практично кожен третій пацієнт) проти 17,6 % із короткостроковими схемами лікування.</p>	на 17-19%	

Область застосування методу: А) лікувальні-профілактична робота + \_\_\_\_\_

Б) педагогічний процес \_\_\_\_\_

В) наукова діяльність \_\_\_\_\_

8. Зсування, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики при лікуванні.

«24» «12» 2024 р.

ПРИВАТНИЙ НАУКОВО-ДИПЛОМОВАНИЙ ЦЕНТР

Додаток В.3

Львівська обласна лікарня №1

«Затверджено»

*Срива Г.В.*

керівник лікарні, спеціаліст з питань управління якістю

« 24 » « січня » 2024 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Спосіб профілактики розвитку побічних реакцій при лікуванні туберкульозу з множинною лікарською стійкістю

Львівська обласна лікарня №1

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіотрії та пульмонології, Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. каф. – д.мед.п., професор Тодоріко Л.Д.) д.мед.н., проф. закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Єременчук І.В., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доц. Сем'янів І.О.; к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Підвербецька О.В.

Львівська обласна лікарня №1

3. Джерело інформації: «Спосіб профілактики периферичних нейропатій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з цукровим діабетом» (автори: Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Сем'янів І.О., Підвербецька О.В., Сливка В.І., Підвербецький О.Я., Тодоріка Я.І.) / Інформаційний лист № 9-2022 (Протокол № 5 від 26.05.2022 р.)

4. Впроваджено за ДТВ 2024 р. по КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги" Камінь-Каміньської МР

Львівська обласна лікарня №1

5. Термін впровадження з 01.2024 по 12.2024 р.

6. Загальна кількість випадків:

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Перевагою запропонованого методу впровадження є комплексний підхід до лікування хворих на МЛС ТБ з метою покращення переносимості протитуберкульозної терапії. Для забезпечення гематопротекторних та літопротекторних властивостей, хворим на МЛС ТБ, поряд із схемою етіотропного протитуберкульозного лікування призначали аргініну гідрохлорид – «Тіноргін» за наступною методикою: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжити ще 10 днів за попередньої схемою.</p> <p>Перевагою запропонованого способу є ефективність лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки на кінець інтенсивної фази – на 11,8 % (у 1,4 рази, ір 0,01) порівняно групою контролю.</p>	17-19 %	

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота +  
 Б) педагогічний процес \_\_\_\_\_  
 В) наукова діяльність \_\_\_\_\_

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 24 » « січня » 2024 р.

*Срива Г.В.*

Львівська обласна лікарня №1

## Додаток В.4

Annex No. 4 to the order of the Ministry of Health of Ukraine

**"Approving"**

Department of Phthisiology, Clinical Hospital of Balti.

Gh. Brinza, director

the head of the resort or where the implementation was carried out

«02» «November» 2023 p.

### THE ACT OF IMPLEMENTATION

1. The method of treatment of patients with the combined pathology of MDR-TB and diabetes  
(name of proposal for implementation)
2. Bukovinian State Medical University, department of phthisiology and pulmonology, Teatrlna str. 2, Chernivtsi 58002, (head of the department - Doctor of Medicine, Professor Todoriko L.D.) associate professor of the institution of higher education, Ph.D., Semianiv I.O.; Doctor of Medicine, Prof. Todoriko L.D.  
(development institution, postal address, full name of authors)
3. Source of information: "Method of prevention of peripheral neuropathies in the treatment of tuberculosis in combination with diabetes" (authors: Todoriko L.D., Yaremchuk I.V., Semianiv I.O., Pidverbetska O.V., Slyvka V.I., Pidverbetsky O.Ya., Toderika Ya.I) / Information letter No. 9-2022 (Protocol No. 5 dated 05/26/2022)
4. Implemented according to the DPA of 2023 Department of Phthisiology, Clinical Hospital of Balti  
the name of the medical institution
5. The implementation period is from 11. 2023 by 11.2024.
6. Total number of cases: 62 patients
7. Effectiveness of implementation in relation to the criteria outlined in the source of information (item 3).

Indicators	According to	
	developers	the implementing organization
<p>The proposed method is to use the BPaL regimen, which is indicated for adults and children aged 14 years and older with MDR-TB.</p> <p>The BPaL regimen reduces the duration of treatment in MDR-TB patients by almost three times. The scheme consists of tablet forms of bedaquiline, pretomanid and linezolid. At the same time, was recommended the transfer of subcompensated and decompensated patients with diabetes to injectable insulin, which improves compliance with the treatment regime of diabetes and reliably brings better results of treatment of patients with combined pathology.</p> <p>The proposed method makes it possible to increase the efficiency and shorten the treatment period of patients with the combined pathology of MDR-TB/DM.</p>	17-19 %	

Field of application of the method: A) medicine \_\_\_  
B) pedagogical process 1 \_\_\_  
C) scientific activity \_\_\_

8. Remarks, suggestions: Recommended use to improve prevention and treatment.

«02» «11» 2023 Lesnic Evelina, head of department of Phthisiology  
postal signature, full name

## Додаток В.4

Державний заклад МОЗ України

«Затверджую»  
В.о. директора КНП ХОР «Обласний  
протитуберкульозний диспансер № 1»П. Л. Вороніна  
« 6 » « 02 » 2024р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування хворих на туберкульоз легень із множинною лікарською  
стійкістю у поєднанні із супутнім цукровим діабетом

співвідношення лікаря/лікарки:

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіотерії та пульмонології,  
Театральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.), Тодоріко Л.Д.,  
доцент закладу вищої освіти Сем'янів І.О.

Об'єднаний поштової адреси: Г.П.Б. вистаріні

3. Тодоріко Л.Д., Шевченко О.С., Піввербецький О.Я., Тодоріка  
Я.І. Варіанти перебігу постковідного синдрому залежно від віку.співвідношення лікаря/лікарки та важкості перебігу COVID-19. Актуальні проблеми сучасної медицини  
2023;12:14-21

https://sciendo.com/pdf/10.2478/27915672230000000000000000000000

4. Впроваджено за ДНЗ 2023-2024 р. По КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»

5. Термін впровадження з 01.02.2023 по 31.01.2024 р.

6. Запланована кількість випадків: 30

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, вказаними в джерелі і вряжній (п.3).

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Проблема Т5 та постковідного синдрому зумовлена великою кількістю випадків поєднання цієї патології з висхідок снідмії COVID-19 та зростання захворюваності на туберкульоз. Отже, створена реальність підвищує актуальність проблеми даної поєднаної патології.</p> <p>Пропонується оптимізація лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з постковідним синдромом із застосуванням короткострокових схем лікування таких пацієнтів.</p> <p>Показник успішного лікування довгостроковими схемами є вірогідно нижчим на відношення до короткострокових схем. Проте, білям вагомого вірогідного різницю характеризується показник нелікування, який в пацієнтів які отримували довгострокову схему лікування є вищим майже у 2 рази.</p>	на 17-19%	

Область застосування методу: А) лікувальна профілактична робота

Б) педагогічний процес

В) наукова діяльність

К. Звуження, пропозиції: *Рекомендовано використовувати з метою покращення профілактики та лікування.*

« 6 » « 02 » 2024 р. В.о. директора КНП ХОР «ОПД № 1» П. Л. Вороніна

## Додаток В.5

Лист № 02 до в. л. № 001/2024 р.

«Затверджую»  
В.о. директора КНП ХОР «Обласний  
протитуберкульозний диспансер № 1»  
Н. Л. Воронина

« 6 » « 02 » 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб профілактики розвитку собічних реакцій при лікуванні туберкульозу з множинною лікарською стійкістю

Протокол, 1 л. в. л. № 001/2024 р.

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра фізичної та пульмонології, Центральна площа, 2, Чернівці 58002, (зав. каф. – д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.) д.мед.н., проф. закладу вищої освіти Тодоріко Л.Д., к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Єременчук І.В., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., д-р. Сем'янів І.О.; к.мед.н., доц. закладу вищої освіти Підвербецька О.В.

Голов. д-р. Єременчук І.В., голова жур. П. І. Б. авторів

3. Джерело інформації: «Спосіб профілактики периферичних нейротій при лікуванні туберкульозу в поєднанні з дубрином лібіонію» (автори: Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Сем'янів І.О., Підвербецька О.В., Сітка В.І., Підвербецький О.Я., Тодоріка Я.І.) / Інформаційний лист № 9-2022 (Протокол № 5 від 26.05.2022 р.)

4. Впроваджено за ДПВ 2023-2024 р. в. л. КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»

5. Термін впровадження з 01.02.2023 по 31.01.2024 р.

6. Загальна кількість випадків: 62

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Перевагою запропонованого методу впровадження є комплексний підхід до лікування хворих на МЛС ІБ з метою покращання переносимості протитуберкульозної терапії. Для забезпечення психопротекторних та протипротекторних властивостей, хворим на МЛС ТБ, перед із схемою стандартного протитуберкульозного лікування призначали артіліну гідрохлорид – «Гіартіл» за наступною методикою: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів, чергува 10 днів, продовжити ще 10 днів за попередньою схемою. Перевагою запропонованого способу є ефективність лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки на кінець статистичної фази – на 11,8 % ( $\chi^2$ $\neq$ рази, $p < 0,01$ ) порівняно групою контролю.	17-100%	

Область застосування методу: А) терапевтично-профілактична робота \_\_\_\_\_  
Б) педагогічний процес \_\_\_\_\_  
В) наукова діяльність \_\_\_\_\_

8. Зауваження, примітки<sup>1</sup>: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування

« 6 » « 02 » 2024 р. В.о. директора КНП ХОР «ОПД № 1» \_\_\_\_\_ Н. Л. Воронина

## Додаток В.6

Додаток №3 до наказу МОЗ України

«Затверджую»

Генеральний директор ОКНП «Чернівецький обласний  
медичний центр соціально значущих хвороб»

Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ

керівник закладу, в якому проведено впровадження

«8» «травня» 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки клініко-епідеміологічних особливостей перебігу туберкульозу легень у пацієнтів із супутньою патологією за допомогою сил і засобів штучного інтелекту  
(назва пропозиції для впровадження)

2. Національний університет «Львівська політехніка», Інститут комп'ютерних наук та інформаційних технологій, кафедра систем штучного інтелекту, м. Львів, вул. С.Бандери 28а, професор Ярослав ВИКЛЮК, доцент Олена ВОВК, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, пл. Театральна, 2, доцент Ігор СЕМ'ЯНІВ  
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. Сем'янів ІО, Годоріко ЛД, Виклюк ЯІ, Невінський ДА. Застосування геопросторової мультиагентної системи для моделювання різних аспектів передачі туберкульозу. Частина перша. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(1):9-17. doi: 10.32902/2663-0338-2024-1-9-17  
(назва роботи на яку робиться акт впровадження)

4. Впроваджено за ДПВ 2026 р. по ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб»  
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 01.09.2025 р. по 05.05.2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 12

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Суть впровадження	За даними	
	розробників	організації, що впроваджують
<p>Метод передбачає систематизовану оцінку структури коморбідної патології, гендерно-вікових характеристик, клінічних проявів, рентгенологічних форм ураження легень, а також ефективності лікування залежно від профілю фармакорезистентності збудника.</p> <p>У процесі впровадження забезпечено стратифікацію пацієнтів за клінічними групами, що дозволяє об'єктивно оцінювати тяжкість перебігу туберкульозного процесу при коморбідності з цукровим діабетом, визначати групи підвищеного ризику розвитку поширених та ускладнених форм захворювання, а також прогнозувати ефективність стандартних схем лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування даного підходу сприяє підвищенню якості діагностики, оптимізації клінічного мислення лікаря та індивідуалізації лікувально-діагностичних заходів у пацієнтів із поєднаною патологією.</li> </ul>	на 15-19%	15 %

Область застосування методу: епідеміологія та покращення діагностики туберкульозу

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: рекомендовано удосконалення з метою використання.

«07» «травня» 2026 р. завідувач відділенням

Ольга ДОРОШ

## Додаток В.7

Додаток №3 до наказу МОЗ України

«Затверджую»

Генеральний директор ОКНП «Чернівецький обласний  
медичний центр соціально значущих хвороб»

Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ

керівник закладу, в якому проводиться впровадження

«8» «травня» 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу та захворюваності туберкульозу з урахуванням коморбідності на основі ансамблевих моделей машинного навчання

(назва пропозиції для впровадження)

2. Національний університет «Львівська політехніка», Інститут комп'ютерних наук та інформаційних технологій, кафедра систем штучного інтелекту, м. Львів, вул. С.Бандери 28а, професор Ярослав ВИКЛЮК, докторант Денис НЕВІНСЬКИЙ, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, пл. Театральна, 2, доцент Ігор СЕМ'ЯНІВ

(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. Господарчук ДВ, Невінський ДВ, Мартянов ДІ, Виклюк ЯІ, Сем'янів ІО. Оптимізація моделей машинного навчання для оцінки ризику поширення туберкульозу. Управління розвитком складних систем. 2025:160-9. doi: 10.32347/2412-9933.2025.61.160-169

(назва роботи на яку робиться акт впровадження)

4. Впроваджено за ДПВ 2026 р. по ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб»

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 01.06.2025 р. по 05.05.2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 37

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Суть впровадження	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>Метод передбачає комплексний аналіз клінічних, епідеміологічних та соціально-демографічних даних із застосуванням кореляційного аналізу, алгоритмів машинного навчання (лінійна регресія, випадковий ліс, нейронні мережі, AdaBoost та інші) та побудови ансамблевої моделі типу Stacking для підвищення точності прогнозування.</p> <p>Застосування розробленого способу забезпечує підвищення точності прогнозування перебігу туберкульозного процесу, дозволяє своєчасно ідентифікувати групи підвищеного ризику, оптимізувати клінічні та організаційні рішення, а також формувати науково обґрунтовані підходи до планування протитуберкульозних заходів в умовах сучасних епідемічних викликів.</p>	на 45-49%	47 %

Область застосування методу: епідеміологія та покращення діагностики туберкульозу

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: рекомендовано удосконалення з метою використання.

«07» «травня» 2026 р. завідувач відділенням

Ольга ДОРОШ

## Додаток В.8

Додаток №3 до наказу МОЗ України

«Затверджую»

Генеральний директор ОКНП «Чернівецький обласний  
медичний центр соціально значущих хвороб»

Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ

керівник закладу, в якому проведено впровадження

«8» «травня» 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб підтримки прийняття клінічних рішень та маршрутизації пацієнтів із туберкульозом на основі мультиагентної системи штучного інтелекту  
(назва пропозиції для впровадження)

2. Національний університет «Львівська політехніка», Інститут комп'ютерних наук та інформаційних технологій, кафедра систем штучного інтелекту, м. Львів, вул. С.Бандери 28а, професор Ярослав ВИКЛЮК, студент Богдан ЛУГІНІН, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, пл. Театральна, 2, доцент Ігор СЕМ'ЯНІВ  
(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. Бакалаврська кваліфікаційна робота Богдана ЛУГІНІНА «Мультиагентна ІІІ система рекомендацій лікування та відслідковування перебігу туберкульозу».  
(назва роботи на яку робиться акт впровадження)

4. Впроваджено за ДПВ 2026 р. по ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб»  
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 23.09.2025 р. по 05.05.2026 р.

6. Загальна кількість випадків: 6

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3).

Суть впровадження	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
<p>У практичну діяльність закладу з апробаційною метою впроваджено:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мультиагентну систему штучного інтелекту, що імітує роботу медичного консилиуму (сімейний лікар, фтизіатр, інфекціоніст, координатор, аналітик);</li> <li>• модуль обробки неструктурованих клінічних текстів із застосуванням технологій NLP;</li> <li>• підсистему Retrieval-Augmented Generation (RAG) для використання клінічних протоколів та результатів обстежень пацієнтів;</li> <li>• функціонал автоматичного формування структурованої «Картки пацієнта»;</li> <li>• інструменти підтримки прийняття рішень щодо маршрутизації пацієнтів при підозрі на туберкульоз та ко-інфекції (зокрема ТБ/ВІЛ),</li> </ul>	на 15-19%	15 %

Область застосування методу: епідеміологія та покращення діагностики туберкульозу

8. Зауваження, пропозиції<sup>4</sup>: рекомендовано удосконалення з метою використання.

«07» «травня» 2026 р. завідувач відділенням

Ольга ДОРОШ

## Додаток Г.1. ДОГОВІР ПРО НАУКОВУ СПІВПРАЦЮ

з Національним університетом «Львівська політехніка»

### ДОГОВІР ПРО СПІВПРАЦЮ

м. Львів

№ 13/НД-21  
«31» 12 2024р.

Буковинський державний медичний університет, у подальшому БДМУ, в особі ректора закладу вищої освіти Геруша Ігоря Васильовича, який діє на підставі Статуту, з однієї сторони, та Національний університет «Львівська політехніка», в особі проректора з наукової роботи Демидова Івана Васильовича, який діє на підставі Наказу в.о. ректора № 416-1-10 від 05.08.2024 з іншої сторони, уклали цю угоду про наступне:

#### 1. Предмет договору

1.1. Про науково-практичне співробітництво між кафедрою фтизіатрії та пульмонології БДМУ та кафедрою систем штучного інтелекту Національного університету Львівська Політехніка, що включатиме:

- обмін інформацією;
- спільна науково-дослідна діяльність;
- виконання фрагментів дисертаційних досліджень;
- спільна участь в міжнародних проектах;
- проведення спільних семінарів та конференцій;
- публікація спільних наукових та/або науково-методичних робіт.

#### 2. Основні принципи співробітництва Сторін

- 2.1. Сторони здійснюють взаємодію в рамках діючого законодавства України на принципах рівності ділового партнерства, добровільності та відкритості Сторін.
- 2.2. Сторони погоджуються використовувати в інтересах співробітництва інтелектуальний потенціал своїх установ.
- 2.3. Сторони згодні діяти на засадах взаємної вигоди для досягнення спільних наукових та господарських цілей.
- 2.4. Сторони погоджуються сприяти один одному в установленні науково-технічних зв'язків з третіми особами.
- 2.5. Дана угода не породжує жодних фінансових зобов'язань між сторонами.

#### 3. Основні напрямки співробітництва Сторін

- 3.1. Розробка спільних програм з визначення та вивчення пріоритетних напрямків розвитку медичної науки.
- 3.2. Проведення спільних пошукових фундаментальних та прикладних наукових досліджень в галузі медичної науки.
- 3.3. Впровадження результатів спільних досліджень у науковий та науково-педагогічний процес.
- 3.4. Підготовка наукових публікацій, науково-методичної та навчально-методичної літератури за отриманими результатами дослідження.

## **4. Права та обов'язки Сторін**

### **4.1. Сторони зобов'язані:**

4.1.1. У випадку необхідності, укладати додаткові угоди на виконання цієї угоди, в яких зазначаються конкретні наукові теми, форми, терміни і умови співпраці, а також умови їх організації у відповідності з чинним законодавством.

4.1.2. Спільно визначити обсяг, порядок та строки проведення кожного етапу дослідження за конкретними науковими темами.

4.1.3. Взаємно інформувати один одного щодо ходу робіт, які є предметом цієї угоди.

4.1.4. негайно ставити до відома інші сторони в разі неможливості отримувати очікувані результати або недоцільності продовження робіт.

4.1.5. Публікувати отримані спільно наукові результати після взаємного обговорення та узгодження.

4.1.6. Дотримуватись вимог, пов'язаних з охороною прав інтелектуальної власності.

4.1.7. Вжити заходів для захисту отриманих при виконанні робіт результатів, що підлягають правовій охороні, та інформувати про це один одного.

4.1.8. Для досягнення завдань за цією угодою Сторони зобов'язуються обмінюватися наявною у їхньому розпорядженні інформацією.

### **4.2. Сторони мають право:**

4.2.1. Використовувати результати спільних досліджень у наукових цілях за спільною згодою: публікувати у наукових виданнях та використовувати для написання дисертаційних робіт та монографій.

4.2.2. Представляти спільно одержану інформацію на конференціях, симпозіумах, з'їздах та інших суспільних науково-практичних заходах, зазначаючи усіх співвиконавців даної роботи за їх згодою.

## **5. Відповідальність Сторін**

5.1. За невиконання або неналежне виконання зобов'язань за цією угодою Сторони несуть відповідальність згідно з чинним законодавством.

5.2. Відповідальні особи за виконання Договору:

– БДМУ – доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології, к.мед.н., доцент Ігор СЕМ'ЯНІВ.

– НУЛП – професор кафедри систем штучного інтелекту, д.т.н. Ярослав ВИКЛЮК.

## **6. Умови конфіденційності**

6.1. Текст цієї угоди, умови угоди і відомості, які стосуються поточної діяльності та перспективних планів Сторін, яка не є загальновідомою, є конфіденційною і не може розголошуватись ніяким чином без письмової згоди усіх Сторін даної угоди. Ця умова діє як під час строку дії угоди, так і протягом необмеженого часу після завершення строку дії угоди.

6.2. За порушення умов конфіденційності Сторони можуть бути притягнені до відповідальності у відповідності за діючим законодавством України.

**Додаток Г.2. ДОГОВІР ПРО НАУКОВУ СПІВПРАЦЮ**  
з ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний диспансер»

ДОГОВІР про співпрацю № 13/НД-10

30.12.21 р.

м. Чернівці

Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» в особі генерального директора Леонової М.О. та Буковинський державний медичний університет в особі в.о. ректора Андрієць О.А., що діє на підставі статуту уклали даний договір про наступне:

**1. Предмет договору.**

Виконання фрагментів науково-дослідної роботи на тему: «Удосконалення діагностики та лікування туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом» (виконавець – доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Сем'янів І.О., науковий керівник роботи – завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології, д.мед.н., проф. Тодоріко Л.Д.) шляхом об'єднання наукового потенціалу кафедри фтизіатрії та пульмонології БДМУ та практичних можливостей ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» і беремо на себе зобов'язання викладені у пункті 2 даного договору.

Уповноважені представники за даним Договором:

- від університету: проф. Тодоріко Л.Д., завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету,
- від ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр»: генеральний директор Леонова М.О.

**2. Обов'язки сторін.**

1. ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» зобов'язується:
  - Надавати можливість для огляду та збору скарг у пацієнтів з цукровим діабетом.
  - Проводити набір крові для генетичного дослідження пацієнтів з цукровим діабетом.
  - Проводити ретроспективний (2019-2021 рр.) та поточний аналіз історій хвороби пацієнтів з цукровим діабетом.
2. Кафедра фтизіатрії та пульмонології від імені Університету зобов'язуються:
  1. Проводити наукову роботу по вдосконаленню діагностики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом та поєднаною патологією цукрового діабету та туберкульозу.
  2. Проводити наукову обробку результатів досліджень.
  3. Узагальнювати результати досліджень.

**3.Спільна робота:**

1. Вдосконалення діагностики цукрового діабету шляхом визначення генетичних предикторів розвитку даної патології.
2. Публікація результатів досліджень співпраці у науковій пресі.
3. Раціоналізаторська діяльність.
4. Впровадження результатів наукових досліджень.


#### 4. Інші умови договору:


1. Договір укладено терміном на 5 років з моменту підписання.
2. Спільна науково-дослідна робота не передбачає комерційної вигоди сторін і не ставить за мету створення нової юридичної особи.
3. Співпраця по даному Договору між сторонами може бути розширена за згодою обох сторін, про що складається додаток до даного Договору.

#### 5. Підписи сторін

ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр»	Буковинський державний медичний університет
Генеральний директор Марина ЛЕОНОВА	В. о. ректора Оксана АНДРІЄЦЬ
	

Уповноважений представник БДМУ за договором  
Завідувач кафедри фізіатрії та пульмонології

 проф. Лілія ТОДОРІКО



## Додаток Г.3. ДОГОВІР ПРО НАУКОВУ СПІВПРАЦЮ з ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро»

ДОГОВІР про співпрацю № 13/HD 11

30.12.21 р.

м. Чернівці

Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» в особі генерального директора Гречко Д.І. та Буковинського державного медичного університету в особі в.о. ректора Андрієць О.А., що діє на підставі статуту уклали даний договір про наступне.

### 1. Предмет договору.

Виконання фрагментів науково-дослідної роботи на тему: «Удосконалення діагностики та лікування туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом» (виконавець – доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Сем'янів І.О., науковий керівник роботи – завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології, д.мед.н., проф. Тодоріко Л.Д.) шляхом об'єднання наукового потенціалу кафедри фтизіатрії та пульмонології БДМУ та практичних можливостей ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» і беремо на себе зобов'язання викладені у пункті 2 даного договору.

Уповноважені представники за даним Договором:

- від університету: проф. Тодоріко Л.Д., завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету,
- від ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро»: начальник бюро, к.мед.н. Д.І. Гречко.

### 2. Обов'язки сторін.

1. ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» зобов'язується:

- Надавати можливість для морфологічного дослідження структур легеневої тканини та шкіри в пацієнтів з туберкульозом легень та цукровим діабетом.
- Проводити первинну консервацію (фіксацію) взятого матеріалу.
- Проводити ретроспективний (2019-2021 рр.) та поточний аналіз протоколів розтинів у плодів людини.

2. Кафедра фтизіатрії та пульмонології від імені Університету зобов'язуються:

1. Проводити поглиблені морфологічні дослідження структур легеневої тканини та шкіри.
2. Проводити наукову роботу по вдосконаленню методик морфологічних досліджень стану ендотелію легень та шкіри та оптимізації діагностики їх патології.
3. Проводити наукову обробку результатів досліджень.
4. Узагальнювати результати досліджень.

### 3. Спільна робота:

1. Вдосконалення діагностики патології структур легеневої тканини та шкіри в пацієнтів з туберкульозом легень та цукровим діабетом.
2. Публікація результатів досліджень співпраці у науковій пресі.
3. Раціоналізаторська діяльність.
4. Проведення наукових конференцій, семінарів.
5. Впровадження результатів наукових досліджень.


#### 4. Інші умови договору:


1. Договір укладено терміном на 5 років з моменту підписання.
2. Спільна науково-дослідна робота не передбачає комерційної вигоди сторін і не ставить за мету створення нової юридичної особи.
3. Співпраця по даному Договору між сторонами може бути розширена за згодою обох сторін, про що складається додаток до даного Договору.

#### 5. Підписи сторін

<p>Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро»  <b>Генеральний директор</b>            Дмитро ГРЕЧКО</p> 	<p>Буковинський державний медичний університет  <b>В. о. ректора</b>            Оксана АНДРИШЧАК</p> 
--	---

Уповноважений представник БДМУ за договором  
 Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології, проф.

 Лілія Тодоріко

 М. Ч. Саметко  
