

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

СЕМ'ЯНІВ ІГОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ



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

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

22 «Охорона здоров'я»

222 Медицина

14.01.02 – внутрішні хвороби

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Чернівці – 2026

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у закладі вищої освіти Буковинський державний медичний університет МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професорка **ТОДОРІКО Лілія Дмитрівна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра фтизіатрії та пульмонології, завідувачка кафедри.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професорка **Чернюк Наталія Володимирівна**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології, завідувачка кафедри;
- доктор медичних наук, професорка **Сахелашвілі Манана Іванівна**, ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького" МОЗ України, кафедра фтизіатрії та пульмонології, професорка кафедри;
- доктор медичних наук, професор **Господарський Ігор Ярославович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології, завідувач кафедри.

Захист відбудеться **"8" червня 2026 року** о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету МОЗ України (58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 58001, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2; тел. (0372)-53-52-43.

Учений секретар докторської ради Д 76.600.02



Ольга КМЕТЬ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Коморбідність туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу на сучасному етапі розвитку медицини постає як складна багатокомпонентна проблема, що поєднує інфекційні та неінфекційні механізми ураження організму (Abbas U. et al., 2022; Behzadmehr R., Khadije R.-K., 2022; Eksombatchai D. et al., 2023). Перед клініцистом і дослідником постає подвійне завдання – не лише своєчасної діагностики та ефективного лікування туберкульозу, але й належної корекції метаболічних порушень, що суттєво модифікують перебіг захворювання. Наразі, сучасні стандартизовані протоколи антимікобактеріальної терапії туберкульозу та наявність ефективних цукрознижувальних засобів для корекції вуглеводного обміну дозволяють вирішити проблеми лікування такої синтропії, проте їх практичне застосування часто супроводжується значними труднощами та мають персоніфіковані обмеження (Alim M.A. et al., 2020; Chen H. et al., 2022; Kudu E., Daniş F., 2024; Петренко В.І., Шевченко О.С., 2023; Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., 2021).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, наявність цукрового діабету підвищує ризик розвитку туберкульозу у 2-3 рази, що формує окрему категорію пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу захворювання. Водночас зростання поширеності як туберкульозу, зокрема його лікарсько-стійких форм, так і метаболічних порушень, посилене наслідками пандемії COVID-19 та сучасними соціо-економічними викликами, призводить до формування нового кластеру клініко-епідеміологічного контингенту хворих. За таких умов, перебіг туберкульозу характеризується більшою частотою деструктивних форм, тривалішим бактеріовиділенням та вищим ризиком несприятливих результатів лікування (Alalawi F., Bashier A., 2021; Eksombatchai D. et al., 2023; Сахелашвілі М.І., Валецький Ю.М. та ін., 2024).

Доцільно зазначити, що поєднання туберкульозу і цукрового діабету супроводжується глибокими порушеннями імунної відповіді, зокрема пригніченням функціональної активності макрофагів, дисбалансом цитокинового профілю та активацією механізмів формування хронічного системного запалення. Водночас метаболічні зміни, зумовлені гіперглікемією та інсулінорезистентністю, є базисом розвитку ендотеліальної дисфункції та мікроангіопатії, що змінює параметри мікроциркуляції і обмежує доставку протитуберкульозних препаратів до вогнища ураження (Kelly C.S. et al., 2024; Sathkumara H.D. et al., 2021; Господарський І.Я., та ін., 2024; Дужий І.Д. та ін., 2019).

Разом із тим, аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що, незважаючи на значну кількість досліджень, питання патогенезу поєданого перебігу туберкульозу та цукрового діабету залишаються актуальними і недостатньо з'ясованими. Наявні дані щодо взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну, активністю туберкульозного процесу та результатами лікування носять фрагментарний характер і не дозволяють сформувати чіткі прогностичні критерії перебігу інфекційного захворювання. До сьогодні, залишаються дискусійними питання ролі системної запальної відповіді при такій коморбідності, та значення окремих біомаркерів, їх взаємодія з клінічними проявами хвороби (Abbas U. et al., 2022; Рекалова О.М. та ін., 2019; Чернюк Н.В. та ін., 2026).

Окремі дослідники вказують на необхідність персоналізації лікувальних підходів, проте на сьогодні відсутня чітка стратифікація пацієнтів із коморбідною патологією на основі комплексного аналізу клінічних, лабораторних і метаболічних показників (Ayeni F.A. et al., 2021; Овчаренко І.А., 2020). Недостатньо застосовуються сучасні методи математичного моделювання та аналізу великих даних, які могли б забезпечити виділення клінічних фенотипів перебігу захворювання та прогнозування його результатів.

Дискусійними є питання щодо оптимізації лікування при коморбідних станах. Незважаючи на наявність стандартних схем антимікобактеріальної терапії, їх ефективність у пацієнтів із цукровим діабетом часто є вірогідно нижчою, що, можливо, зумовлено як метаболічними порушеннями, так і змінами фармакокінетики самих препаратів за таких умов (Günther G. et al., 2021; Wu Q. et al., 2022). Залишається відкритим питання доцільності використання патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію мікроциркуляторних,

гіпоксичних і запальних змін, а також визначення оптимальних режимів лікування з урахуванням варіантів коморбідності (Mok J. et al., 2022; Мельник В.М. та ін., 2020).

У сучасних реаліях, особливої актуальності набуває застосування цифрових технологій, зокрема методів із використанням штучного інтелекту та математичного моделювання, які відкривають нові можливості для аналізу складних багатофакторних взаємозв'язків і прогнозування перебігу захворювання (Combi C. et al., 2022; Geric C. et al., 2023). Проте їх використання у фтизіатрії, особливо у контексті поєднання туберкульозу та цукрового діабету, залишається вкрай обмеженим і практично не дослідженим (Vykylyuk Y. et al., 2024).

На нашу думку, результати комплексного дослідження щодо синтропії туберкульозу та цукрового діабету, мають важливе клінічне та практичне значення для внутрішньої медицини, зокрема терапії, фтизіатрії та ендокринології, оскільки можуть стати підґрунтям для удосконалення та підвищення ефективності методів профілактики, прогнозування та лікування поєданого перебігу туберкульозу легень і цукрового діабету.

Інтеграція клінічних, морфологічних і метаболічних характеристик у випадку досліджуваної синтропії із застосуванням сучасних методів математичного аналізу та штучного інтелекту дозволяє сформулювати цілісне уявлення про перебіг коморбідної патології, визначити її ключові предиктори та обґрунтувати персоналізовані підходи до ведення пацієнтів (Lesnic E. et al., 2019; Todoriko L. et al., 2021). Застосування патогенетично орієнтованих методів лікування та оптимізація антимікобактеріальної терапії з урахуванням метаболічного профілю пацієнта створюють передумови для підвищення ефективності лікування та покращення клінічних результатів у цілому (Todoriko L.D., Semianiv I.O., 2022; Semianiv I.O., 2024).

Викладене вище обґрунтовує актуальність і пріоритетність проведення такого комплексного дослідження, що відповідає сучасним запитам практичної медицини в аспекті внутрішніх хвороб.

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 фтизіатрії та пульмонології на тему: «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності мікобактерій та варіанту супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-CoV-2 та воєнного стану в Україні» (номер державної реєстрації 0124U002434, 2024-2028). Дисертант виконував дослідження, спрямоване на комплексне вирішення наукової проблеми підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу, лікування та профілактики туберкульозу легень у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Мета дисертаційної роботи удосконалення профілактики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднаною патологією туберкульозу та цукрового діабету 2 типу.

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 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'єкт дослідження: поєднаний перебіг туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу як медико-біологічна і соціально-епідеміологічна проблема.

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

Методи дослідження: 1) клінічні – для збору анамнезу, оцінки факторів ризику, фізикального обстеження та аналізу перебігу туберкульозу; 2) рентгенологічні (рентгенографія, комп'ютерна томографія) – для візуалізації об'єму уражень легень та оцінки патологічного процесу у динаміці лікування; 3) лабораторні – для визначення показників вуглеводного (глюкоза, HbA1c, інсулін, C-пептид), білкового обміну (загальний білок, альбумін), маркерів запалення (C-реактивний білок) та системи гемостазу (фібриноген, протромбіновий час); 4) морфологічні – макро- та мікроскопічне дослідження легеневої тканини з використанням гістологічних методів фарбування для оцінки запальних, деструктивних і фібротичних змін; 5) патоморфологічні – для вивчення структурно-функціональних змін легеневої тканини при туберкульозі в умовах коморбідності з цукровим діабетом 2 типу; 6) ретроспективний аналіз – для оцінки структури захворюваності, клінічних форм, перебігу та ефективності лікування туберкульозу (проаналізовано понад 2000 історій хвороби); 7) проспективне клінічне спостереження – для вивчення динаміки клінічних, лабораторних і метаболічних показників у процесі персоніфікованого лікування; при цьому сформовано групи дослідження: 1-ша група (n=30) – пацієнти з поєднаним перебігом туберкульозу легень і цукрового діабету 2 типу; 2-га група (n=30) – хворі на туберкульоз без супутньої патології; 3-тя група (n=30) – пацієнти з цукровим діабетом 2 типу без туберкульозу; 4-та група (n=10) – практично здорові особи (контроль), що забезпечило можливість порівняльного аналізу ізольованого та коморбідного впливу патологій; 8) експериментально-моделювальні – мультиагентне геопросторове моделювання (GeoCity) для аналізу поширення туберкульозної інфекції з урахуванням демографічних, поведінкових, соціальних та медичних факторів з формуванням віддаленого прогнозу на підставі застосування технологій штучного інтелекту 9) методи математичного та статистичного аналізів, включаючи методи машинного навчання (лінійна регресія, k-найближчих сусідів, метод опорних векторів, Random Forest, AdaBoost, нейронні мережі, Stacking), крос-валідацію, SHAP-аналіз, а також оцінку якості моделей (accuracy, sensitivity, specificity, AUC) – для обробки даних, побудови прогностичних моделей та визначення внеску окремих факторів у формування прогнозу.

Застосування інтегрованого комплексу клінічних, лабораторних, морфологічних і цифрових методів, доповнених інструментами математичного моделювання та штучного інтелекту забезпечило можливість переходу від описового аналізу до формування прогностично орієнтованої моделі перебігу туберкульозу в умовах коморбідності з цукровим діабетом 2 типу, що дозволило ідентифікувати ключові фактори ризику та обґрунтувати персоналізовані підходи до ведення пацієнтів при такій синтропії.

Наукова новизна одержаних результатів. Комплексне наукове дослідження дозволило досягнути мети дисертаційної роботи – удосконалення профілактики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднаною патологією туберкульозу та цукрового діабету 2 типу. 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 2 типу.

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 формування системної запальної відповіді з урахуванням лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу та гендерно-вікових характеристик пацієнтів.

Здійснено розширений опис та 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 інфекційного захворювання в умовах метаболічного дисбалансу.

На основі комплексного вивчення всіх отриманих в процесі дослідження даних, вперше проведено порівняння ефективності різних схем лікування синтропії туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та цукрового діабету 2 типу, а також, удосконалено патогенетичне лікування чутливого туберкульозу та цукрового діабету 2 типу з використанням пентоксифіліну, та доведено клінічну та практичну значущість отриманих результатів.

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 комплексного 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 ІЛ-10 та ІЛ-6), а також параметрів коагуляційно-фібринолітичної активності як індикаторів мікроциркуляторної дисфункції та ризику формування 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 щодо зменшення частоти переривання лікування, підвищення прихильності і покращення кінцевих результатів 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, що має економічну доцільність у цілому.

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 епіднадзора.

Матеріали роботи можуть бути впроваджені у навчальний процес на профільних кафедрах внутрішньої медицини, фтизіатрії, ендокринології, сімейної медицини, 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.

Впровадження результатів дослідження. Розроблені автором практичні рекомендації успішно впроваджені в клінічну практику ОКНП «Чернівецький центр соціально-значущих

хвороб» (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023), КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради», КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023), КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр Тернопільської обласної ради» (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023), Косівський ФПД (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023), КНП «ЦПМСД Кам'янець-Подільської МР» (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023), «Госпіталь м. Бельци» Республіка Молдова (два акти впровадження; прот. № 3 від 23.11.2023).

Особистий внесок здобувача. 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 (рівнів інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, інтерферону-гамма та ендотеліну-1), гемокоагуляційних показників, а також інтегральних індексів ендогенної інтоксикації.

Здобувачем самостійно проведено оцінку результатів морфологічних досліджень, включаючи аналіз виявлених патогістологічних змін легеневої тканини, стану мікроциркуляторного русла, ступеня фіброзу та регенераторних процесів, що дозволило виокремити 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, факторного та кластерного аналізів. 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 ВРАІ та ВРАІМ, 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 симпозиумі 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.).

Публікації. 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дисертаційне дослідження спрямоване на вирішення наукової проблеми – оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі комплексного клініко-епідеміологічного, лабораторного, морфологічного та математичного аналізу. Особливу увагу приділено вивченню патогенетичних механізмів коморбідного перебігу захворювання, визначенню прогностичних факторів та обґрунтуванню персоналізованих підходів до лікування.

Дослідження виконано з використанням комплексного багаторівневого методологічного підходу, що базується на принципах доказової медицини, системного аналізу та сучасних технологій обробки даних, включаючи методи машинного навчання. Загальний дизайн дослідження є комбінованим і включає ретроспективний, проспективний та експериментально-моделювальний компоненти, що реалізовувалися у кількох послідовних та взаємопов'язаних етапах, що забезпечило цілісне вивчення проблеми як на клінічному, так і на популяційному рівнях.

У 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.

На першому етапі здійснювалося формування інформаційної бази дослідження, аналіз сучасних наукових підходів до проблеми коморбідного перебігу туберкульозу та цукрового діабету, а також розробка концептуальної моделі дослідження. Другий етап включав побудову та апробацію мультиагентної геопросторової моделі поширення туберкульозної інфекції, що дозволило відтворити закономірності інфекційного процесу в умовах урбанізованого середовища. На третьому етапі проведено ретроспективний аналіз клінічних даних пацієнтів із оцінкою епідеміологічних та клінічних характеристик. Четвертий етап передбачав виконання проспективного клініко-лабораторного та морфологічного дослідження з визначенням метаболічних і структурних змін. Завершальний етап включав інтегровану статистичну обробку, математичне моделювання та інтерпретацію отриманих результатів.

Експериментально-моделювальний компонент дослідження реалізовано із використанням мультиагентної геопросторової моделі типу «GeoCity», яка інтегрує просторові, соціальні та медичні характеристики населення.

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.

Модель включала синтетично згенеровану популяцію чисельністю 100 000 агентів та базувалася на модифікованій компартментній моделі типу SLIR(D), що дозволило описати

динаміку інфекційного процесу з урахуванням латентних форм інфекції, активного захворювання, одужання та летальних наслідків. Застосування даного підходу забезпечило можливість прогнозування поширення туберкульозу, оцінки впливу коморбідних станів та визначення ключових факторів, що впливають на перебіг епідемічного процесу.

Ретроспективний компонент дослідження виконано на базі ОКНП «Чернівецький обласний медичний центр соціально значущих хвороб» (м. Чернівці, Україна). У межах даного етапу проведено аналіз понад 2000 історій хвороби пацієнтів із туберкульозом за період 2014-2024 рр., що забезпечило достатню статистичну потужність дослідження та репрезентативність вибірки. Для проведення порівняльного аналізу сформовано дослідницькі групи: пацієнти з поєднанням лікарсько-чутливого туберкульозу та цукрового діабету (n=126), пацієнти з множинно-лікарсько-стійким туберкульозом у поєднанні з ЦД (n=88), пацієнти з чутливим туберкульозом без ЦД 2 типу (n=440) та пацієнти з множинно-лікарсько-стійким туберкульозом без супутнього ЦД (n=374). Такий розподіл дозволив провести об'єктивний аналіз впливу метаболічних порушень на перебіг туберкульозного процесу, а також оцінити роль лікарської резистентності у формуванні клінічних результатів лікування. Діагностика туберкульозу здійснювалася відповідно до чинних національних та міжнародних рекомендацій із використанням клінічних, бактеріологічних, молекулярно-генетичних та рентгенологічних методів, що забезпечувало високу достовірність верифікації діагнозу. Визначення лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу проводилося стандартними методами тестування чутливості до протитуберкульозних препаратів.

Проспективний клініко-лабораторний етап дослідження передбачав динамічне спостереження за 100 обстеженими, які були розподілені шляхом простої рандомізації на чотири групи: пацієнти з туберкульозом легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (n=30), пацієнти з туберкульозом легень без супутньої патології (n=30), пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (n=30) та практично здорові особи (n=10), які склали контрольну групу. Такий дизайн забезпечив можливість оцінки як ізольованого, так і комбінованого впливу досліджуваних патологій на показники метаболічного та запального гомеостазу, а також дозволив визначити ключові патогенетичні ланки їх взаємодії.

Морфологічне дослідження проведено на 60 зразках легеневої тканини, отриманих під час патологоанатомічних досліджень, із формуванням трьох груп: пацієнти з туберкульозом легень (n=20), пацієнти з туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (n=20) та пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (n=20). Гістологічне дослідження виконували із застосуванням стандартних та спеціальних методів фарбування, що дозволило детально охарактеризувати структурно-функціональні зміни легеневої тканини, оцінити вираженість запального процесу, деструктивних змін та фібротичних перебудов.

Окремим напрямом дослідження була оцінка ефективності лікувальних підходів. Для цього сформовано дві групи пацієнтів із множинно-лікарсько-стійким туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (n=30), які отримували різні режими антимікобактеріальної терапії, а також дві групи пацієнтів із чутливим туберкульозом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (n=40), що дозволило оцінити ефективність патогенетичної терапії із застосуванням пентоксифіліну як засобу корекції мікроциркуляторних та метаболічних порушень. Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою клінічних, рентгенологічних та лабораторних показників у різні періоди спостереження.

У дослідженні використано комплекс взаємодоповнюючих методів: клінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, оцінка перебігу захворювання), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія), лабораторні (визначення показників вуглеводного, білкового обміну, системи гемостазу та маркерів запалення), морфологічні (гістологічні та електронно-мікроскопічні), а також експериментально-моделювальні методи із застосуванням сил і засобів штучного інтелекту. Такий комплексний підхід дозволив забезпечити багатовимірний аналіз досліджуваної проблеми.

Для підвищення точності аналізу застосовано сучасні методи машинного навчання, зокрема лінійну регресію, метод k-найближчих сусідів, метод опорних векторів, ансамблеві

алгоритми (Random Forest, AdaBoost) та штучні нейронні мережі. Для оцінки якості моделей використовували метод крос-валідації та аналіз ROC-кривих із визначенням показників точності, чутливості, специфічності та площі під кривою (AUC). Інтерпретацію результатів здійснювали із застосуванням SHAP-аналізу, що дозволило визначити внесок окремих факторів у формування прогнозу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на основі програмної оболонки IBM STATISTICA, версія 13,0 (серійний номер AXAR207F394425FA-Q) із використанням методів варіаційної статистики та визначенням середніх значень, стандартного відхилення та перевіркою статистичних гіпотез на рівні значущості $p < 0,05$, що забезпечило достовірність отриманих результатів. Додатково використовували програмне середовище 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.

Результати дослідження та обговорення. У результаті формалізації мультиагентної геопросторової моделі «GeoCity» із популяцією 100 000 агентів було забезпечено стабільність симуляцій при середній кількості інфікованих 44 на 100 000 населення, без виражених стохастичних флуктуацій протягом усього періоду моделювання. Модель працює з погодинною дискретизацією часу, що дозволяє відтворювати до 24 кроків симуляції на добу та понад 175 000 ітерацій за 20-річний період.

Оптимізація параметрів контагіозності дозволила отримати емпіричні коефіцієнти $a=90$ та $b=50$, що забезпечили відповідність модельних і реальних даних. Установлено, що на 225-й день від моменту інфікування рівень контагіозності знижується до $\alpha=0,017$, що відповідає клінічному критерію одужання. Підбір коефіцієнта інфікування показав, що значення $IR=0,00030-0,00032$ забезпечує формування 440-660 латентно інфікованих осіб протягом року на стартових 44 інфікованих, що відповідає рівню 10-15 вторинних випадків на одного хворого.

За результатами 20-річної симуляції в умовах відсутності лікування та профілактики встановлено, що максимальна кількість активних хворих досягає ≈ 2800 осіб (2,8 % популяції) з піком на 2-му році (рис.1). Надалі кількість активних випадків поступово зменшується до 163 осіб наприкінці симуляції. Кількість латентно інфікованих досягає максимуму на 5,5-6 році ($\approx 75 000$ осіб), після чого стабілізується. Через 20 років чисельність латентних становить 75 169 осіб, перехворілих – 19 852, що сумарно формує 95 027 осіб (95,0 % популяції) з імунітетом.

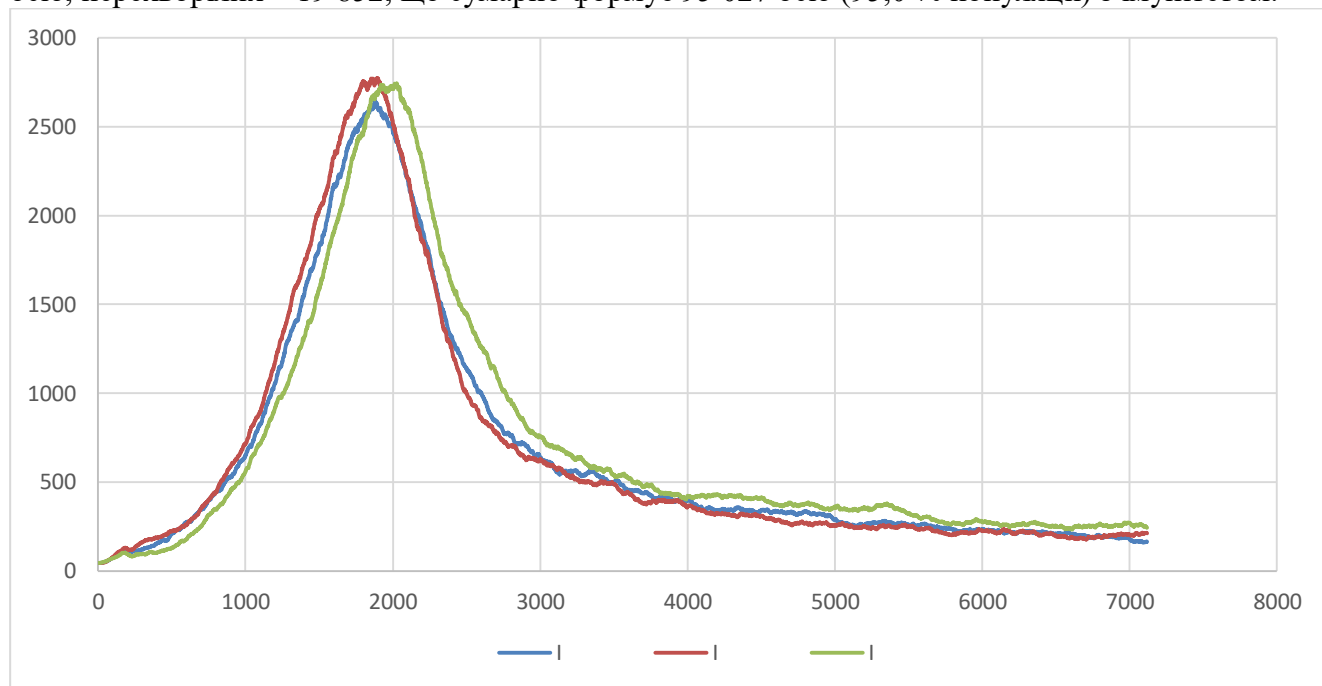


Рис. 1. Порівняльна динаміка хворих на туберкульоз в трьох наближеннях

Порівняльний аналіз трьох сценаріїв показав, що врахування смертності ($P_{death} \neq 0$) практично не змінює загальну динаміку епідемії. Включення спонтанного розвитку туберкульозу ($P_{pr} \neq 0$) та рецидивів ($P_{rec} \neq 0$) призводить до зростання кількості активних випадків наприкінці симуляції до ≈ 240 осіб, що на 77 осіб більше (+47 %) порівняно з базовою моделлю, а також до незначного зсуву піку епідемії на 2-4 місяці.

У всіх варіантах моделювання кількість латентно інфікованих стабілізується на рівні 74 000-76 000 осіб. У повній моделі (з урахуванням усіх факторів) сумарна частка осіб у станах L і R становить 93 494 (93,5 %), що супроводжується стабілізацією активних випадків на рівні 230-250 на 100 000 населення.

Загальна кількість переходів зі стану S у стани L або I за 20 років становить 162 107 випадків, що еквівалентно середньому рівню 1,62 інфікування на одного агента. При цьому 80 858 агентів (80,8 %) не інфікували жодної іншої особи, 1 771 агент інфікував 1 особу, 2005 – 2 особи, 1901 – 3 особи, тоді як максимальна кількість вторинних інфікувань від одного агента становила 83 випадки.

Розподіл інфекційної активності показав, що понад 90 % агентів інфікують від 0 до 5 осіб, тоді як менше 1 % формують високий рівень передачі (понад 20 інфікувань), що підтверджує наявність неоднорідності поширення інфекції. Середнє число інфікованих на одного активного хворого становило 10-15 осіб на рік, що відповідає клінічним спостереженням.

Аналіз динаміки станів показав, що 83 808 агентів (≈ 84 %) здійснили лише один перехід $S \rightarrow L$ (рис. 2). Дворазова зміна стану відзначена у 3 784 агентів (3,8 %), триразова – у 758 (0,76 %). Частота подальших змін станів експоненційно зменшується і лише 4 агенти ($< 0,005$ %) змінювали стан понад 100 разів.

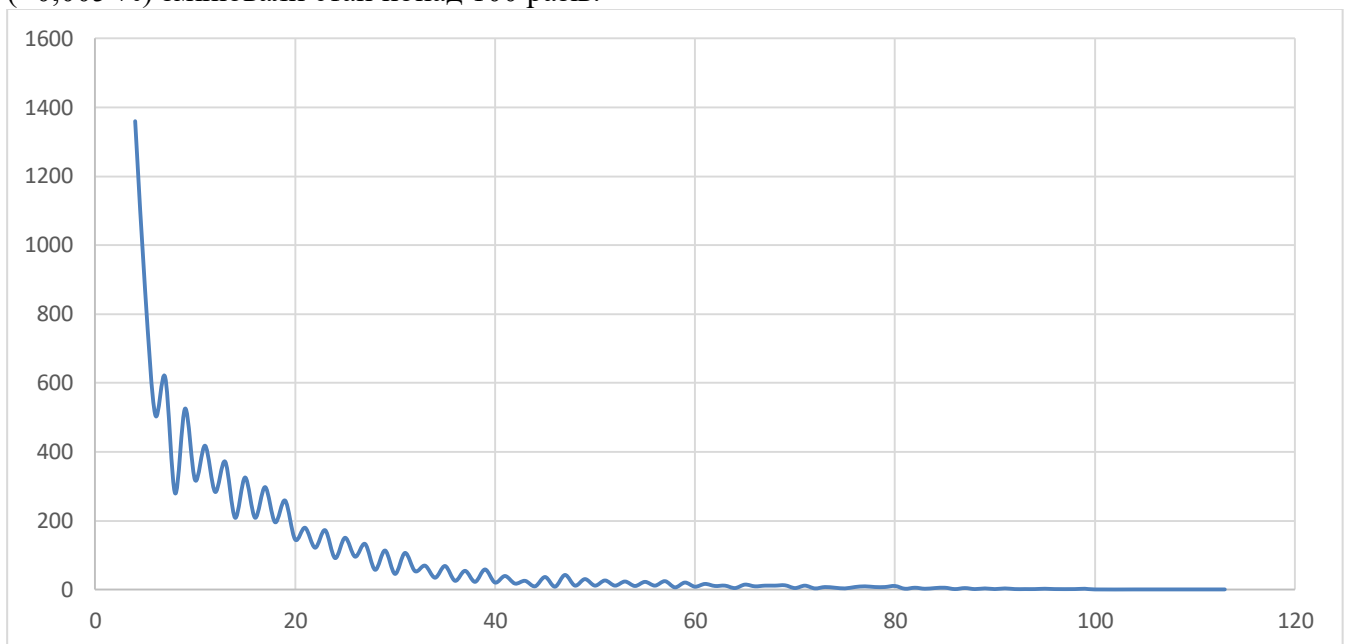


Рис. 2. Динаміка кількості людей залежно від зміни їх стану

Середня кількість змін стану становить 2-3 за життя агента. Найбільш активні агенти демонстрували до 113 циклів переходу $S \rightarrow L \rightarrow S$, що свідчить про багаторазову елімінацію бактерій і повторне інфікування. Водночас для частини агентів характерні складні сценарії перебігу: $S \rightarrow L \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow I \rightarrow D$, що включають первинну активацію, одужання, рецидив та летальний наслідок.

Встановлено, що 84 % випадків інфікування завершуються формуванням латентного стану без клінічних проявів. Частка спонтанної активації інфекції становить 5-15 %, що відповідає епідеміологічним даним. Частота рецидивів серед осіб у стані R досягає 14 %, що зумовлює підтримання постійного резерву активних випадків.

Динаміка часових параметрів показала, що латентний період у середньому триває 42-56 днів до елімінації бактерій у 10 % випадків, тоді як у 90 % осіб формується довічний латентний стан. Тривалість повного циклу “інфікування–активація–одужання” становить від кількох місяців до декількох років.

Час розрахунку однієї повної симуляції (20 років, 100 000 агентів) становив ≈ 30 хвилин. Оптимізація обчислень досягнута за рахунок моделювання лише тих об’єктів, де перебували інфіковані агенти (у середньому ≤ 44 об’єктів на крок), що дозволило зменшити обчислювальне навантаження більш ніж у 1000 разів.

Отримані результати показали, що навіть за відсутності лікування максимальна поширеність активного туберкульозу не перевищує 3 %, однак понад 93-95 % населення набуває імунітету протягом 20 років. При цьому зберігається стабільний резерв активних випадків на рівні 160-240 осіб, що забезпечує тривале існування інфекції в популяції.

Отримані результати свідчать про те, що поширення туберкульозу має чітко виражену стохастичну природу з домінуванням латентних форм інфекції та обмеженою часткою активних джерел передачі. Це підтверджує необхідність фокусування профілактичних заходів саме на групах високого ризику та активних випадках захворювання.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження доведено, що застосування геопросторових мультиагентних моделей із використанням алгоритмів штучного інтелекту дозволяє адекватно відтворювати епідеміологічні закономірності поширення туберкульозу, забезпечує високу стабільність результатів та відкриває нові можливості для прогнозування розвитку епідемічного процесу.

Отримані дані формують наукове підґрунтя для подальшої інтеграції в модель додаткових факторів, зокрема коморбідних станів, включаючи цукровий діабет 2 типу, що дозволить оцінити їх вплив на динаміку поширення інфекції та обґрунтувати персоналізовані підходи до профілактики та лікування туберкульозу.

Результати проведеного ретроспективного дослідження, що охоплювало понад 2000 випадків стаціонарного лікування пацієнтів із туберкульозом за період 2014-2024 років, дозволили сформувати цілісне уявлення про сучасні епідеміологічні, клінічні та прогностичні особливості перебігу туберкульозу, зокрема у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Встановлено, що у структурі супутньої патології при туберкульозі друге місце займає саме цукровий діабет (25%), поступаючись лише ВІЛ-інфекції (35%), що підкреслює його значущість як ключового модифікуючого фактора перебігу захворювання. Інші супутні стани, такі як виразкова хвороба (17%), гепатобіліарна патологія (13%), захворювання серцево-судинної (6%) та нервової системи (4%), мали суттєво менший вплив на структуру коморбідності (рис. 3).

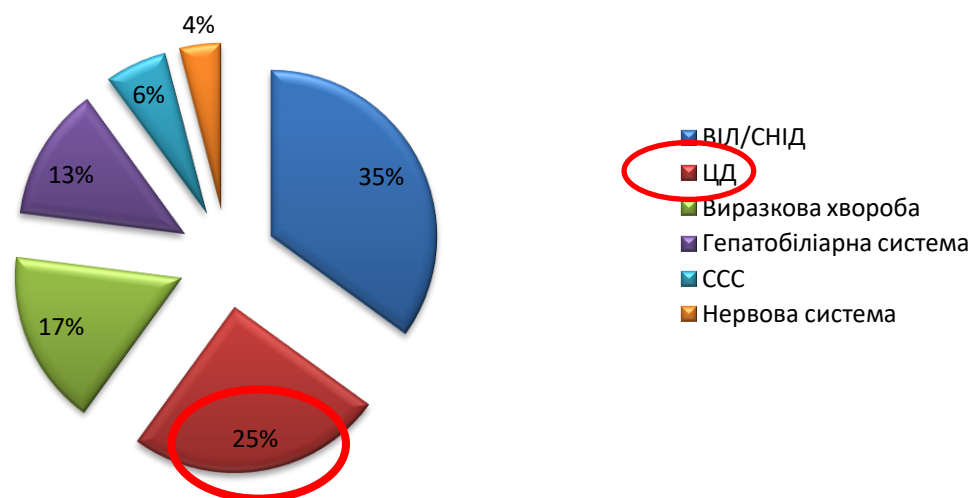


Рис. 3. Місце цукрового діабету в структурі супутньої патології пацієнтів з туберкульозом

Формування репрезентативних груп дослідження (ТБ/ЦД – 126 пацієнтів, МЛС-ТБ/ЦД – 88, чутливий ТБ – 440, МЛС-ТБ – 374) дозволило провести об'єктивний порівняльний аналіз із урахуванням фармакорезистентності, що є принципово важливим для сучасної фтизіатричної практики. У ході епідеміологічного аналізу встановлено, що у групах пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом переважали вперше діагностовані випадки (61,1 % та 64,8 %), тоді як у групах із множинною лікарською стійкістю спостерігалось практично рівномірне співвідношення первинних випадків та рецидивів. Це свідчить про суттєву роль рецидивуючого перебігу у формуванні МЛС-ТБ, особливо на тлі цукрового діабету, що може розглядатися як один із механізмів прогресування фармакорезистентності.

Важливим є встановлений факт, що у більшості пацієнтів (понад 65 %) цукровий діабет передував розвитку туберкульозу, із середньою тривалістю захворювання $6,4 \pm 1,2$ роки. Це підтверджує роль хронічної гіперглікемії як пускового механізму реактивації латентної туберкульозної інфекції. Водночас у 27-30 % випадків обидва захворювання діагностувалися одночасно, що може свідчити про взаємне потенціювання патологічних процесів.

Аналіз типів цукрового діабету показав достовірне переважання ЦД 2 типу (85,7-89,8 %), що узгоджується з сучасними уявленнями про патогенетичний зв'язок інсулінорезистентності, хронічного запалення та зниження імунної реактивності організму. При цьому встановлено, що у більшості пацієнтів мав місце субкомпенсований перебіг цукрового діабету (55,7 %), що є додатковим фактором ризику тяжкого перебігу туберкульозу.

Гендерно-віковий аналіз показав чітке домінування чоловіків (81,9 %), що відповідає загальносвітовим тенденціям поширення туберкульозу. Водночас встановлено, що основна частина пацієнтів належала до працездатного віку, що має суттєве соціально-економічне значення. Виявлена вікова структура підтверджує, що ризик розвитку активного туберкульозу зростає із віком, що пов'язано з імунологічною перебудовою організму та накопиченням супутньої патології.

Особливо показовим є той факт, що безсимптомний перебіг туберкульозу достовірно рідше зустрічався у пацієнтів із цукровим діабетом (5,7-10,2 % проти 16,0-24,8 %), що свідчить про більш агресивний та клінічно маніфестний перебіг захворювання в умовах порушеного метаболізму.

Рентгенологічний аналіз підтвердив клінічні спостереження та показав, що у пацієнтів із коморбідною патологією вірогідно частіше реєструвалися поширені та деструктивні форми туберкульозу, включаючи казеозну пневмонію, міліарний та фіброзно-кавернозний варіанти. Ураження понад трьох сегментів легень спостерігалось у 72,7 % пацієнтів із ТБ/ЦД, що суттєво перевищує відповідний показник у групах без цукрового діабету – 51,9 %.

Показник бактеріовиділення був високим у всіх групах (до 98,9 %), однак при коморбідності відзначалася тенденція до більш інтенсивного бактеріовиділення, що має важливе епідеміологічне значення.

Оцінка ефективності лікування показала, що у пацієнтів із поєднаною патологією показники успішного лікування були достовірно нижчими (гр. 1 – 59,2 % та гр. 2 – 41,6 %) порівняно з групами без цукрового діабету (гр. 3 – 75,4 % та гр. 4 – 48,8 %). Частота невдач лікування, перерваних курсів та летальності була вищою при коморбідності, що свідчить про негативний вплив цукрового діабету на результати протитуберкульозної терапії.

Застосування методів машинного навчання дозволило значно розширити можливості аналізу отриманих даних. Кореляційний аналіз показав, що найбільш значущими факторами, які впливають на захворюваність на туберкульоз, є бактеріовиділення ($R^2=0,641$), ВІЛ-асоційований туберкульоз ($R^2=0,542$), рівень флюорографічних обстежень ($R^2=0,501$) та поєднання ТБ/ЦД ($R^2=0,48$). Важливо підкреслити, що цукровий діабет посів одне з провідних місць серед факторів впливу, що математично підтверджує його клінічну значущість у формуванні епідемічного процесу.

Оцінка ефективності моделей машинного навчання показала, що найвищу точність прогнозування продемонструвала ансамблева модель Stacking ($R^2=0,83$), яка перевищувала інші моделі, зокрема AdaBoost ($R^2=0,81$) та випадковий ліс ($R^2=0,78$). Найнижчі показники помилки

(RMSE=7,94; MAE=5,78; MAPE=0,11) також відзначалися у Stacking-моделі, що свідчить про її високу точність і стабільність.

SHAP-аналіз підтвердив ключову роль бактеріовиділення (SHAP=0,405), рівня флюорографічних оглядів (SHAP=0,059), невдачі лікування МЛС-ТБ (SHAP=0,020) та коморбідності туберкульозу із цукровим діабетом (SHAP=0,015) у формуванні захворюваності на туберкульоз, що дозволяє не лише прогнозувати епідемічні тенденції, але й обґрунтовувати пріоритетні напрями профілактичних заходів (рис. 4).

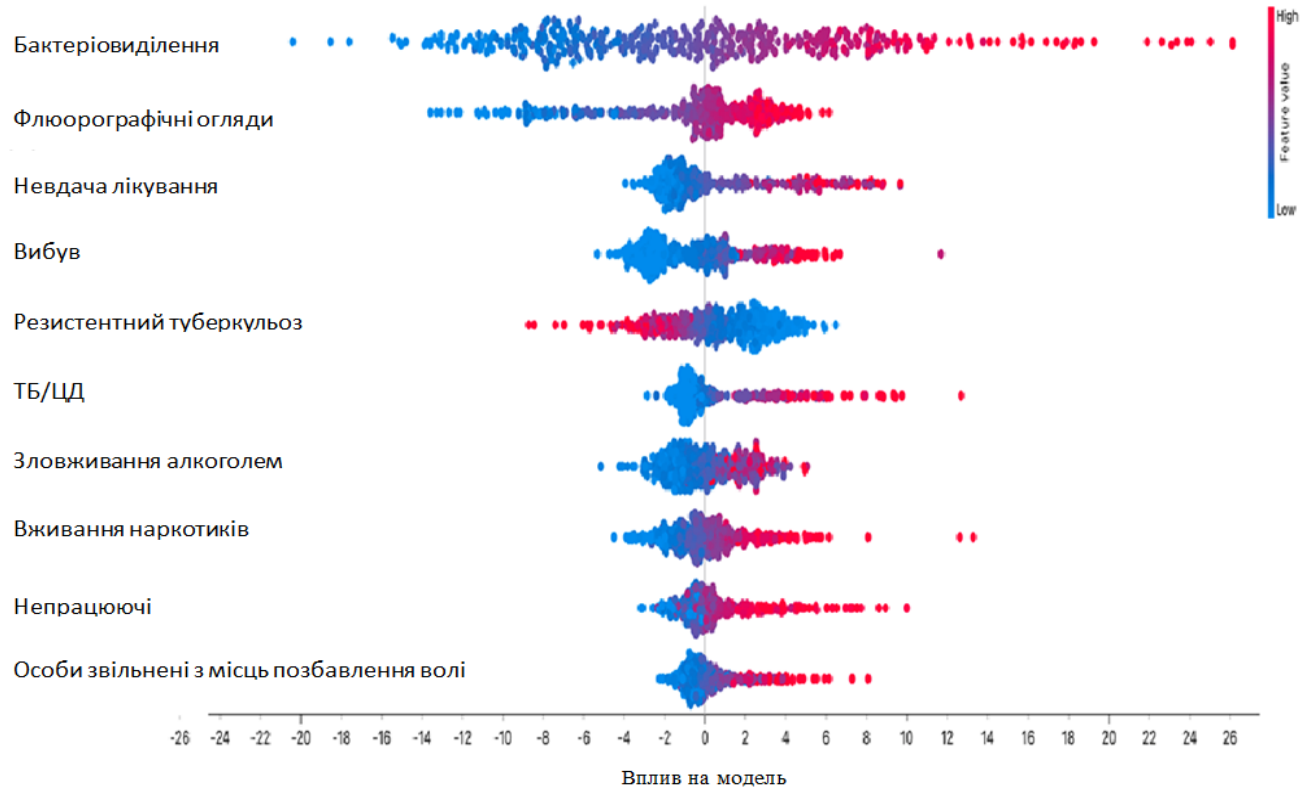


Рис. 4. Результати SHAP аналізу stacking моделі

Таким чином, результати проведеного ретроспективного аналізу дозволили встановити, що поєднання туберкульозу та цукрового діабету 2 типу формує окремий клініко-епідеміологічний фенотип, який характеризується більш тяжким перебігом, високою частотою деструктивних форм, зниженням ефективності лікування та значним впливом на загальну динаміку захворюваності.

Отримані дані обґрунтовують доцільність інтеграції сучасних методів математичного аналізу та технологій штучного інтелекту в систему епідеміологічного моніторингу туберкульозу, що дозволить підвищити ефективність прогнозування, своєчасність діагностики та результативність лікування пацієнтів із туберкульозом, особливо в умовах коморбідності з цукровим діабетом.

З метою патогенетичного обґрунтування виявлених за результатами ретроспективного аналізу закономірностей, згідно з якими поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу супроводжується більш тяжким клінічним перебігом, проведено дослідження стану метаболічного гомеостазу у відповідних категорій пацієнтів. Для цього було сформовано чотири клінічні групи: перша (n=30) – пацієнти з поєднаним перебігом активного туберкульозу та цукрового діабету 2 типу (ТБ/ЦД); друга (n=30) – хворі на туберкульоз без супутньої метаболічної патології (ТБ); третя (n=30) – пацієнти з цукровим діабетом 2 типу без ознак туберкульозної інфекції (ЦД); четверта (n=10) – практично здорові особи (ПЗО), які слугували контрольною групою. Такий дизайн дослідження забезпечив можливість проведення об'єктивного порівняльного аналізу з чітким виділенням внеску інфекційного, метаболічного та їх поєднаного впливу у формування порушень метаболічного гомеостазу та специфічного запального процесу.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що поєднаний перебіг туберкульозу та цукрового діабету супроводжується глибокими порушеннями білкового обміну. Так, рівень загального білка у практично здорових осіб становив 74,3 г/л, тоді як у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу він знижувався до $65,3 \pm 7,68$ г/л, при ізольованому туберкульозі – до $60,3 \pm 2,11$ г/л, а при поєднаному перебігу – до $53,6 \pm 1,23$ г/л ($p < 0,05$). Міжгруповий аналіз за t-критерієм продемонстрував статистично значущі відмінності між усіма групами, зокрема між ТБ/ЦД та ПЗО ($t = -7,12$; $p < 0,0001$), ТБ/ЦД та ЦД ($t = -5,42$; $p < 0,0001$), а також ТБ/ЦД та ТБ ($t = 2,65$; $p = 0,0103$), що підтверджує максимальну вираженість гіпопротеїнемії саме при коморбідному перебігу.

Аналогічні закономірності встановлено для рівня альбуміну, де між групами ЦД і ТБ виявлено достовірну різницю ($t = 2,92$; $p = 0,0052$), а також між ЦД і ТБ/ЦД ($t = 4,11$; $p = 0,0001$), що свідчить про поглиблення гіпоальбумінемії при приєднанні інфекційного процесу. Водночас відсутність статистично значущої різниці між ТБ та ТБ/ЦД ($t = 1,14$; $p = 0,2591$) може вказувати на провідну роль туберкульозу у формуванні білкового виснаження.

Оцінка показників метаболічного навантаження продемонструвала, що рівень креатиніну у пацієнтів із поєднаною патологією становив $91,6 \pm 17,3$ мкмоль/л, що перевищувало аналогічний показник у пацієнтів із цукровим діабетом ($80,3 \pm 13,1$ мкмоль/л), ізольованим туберкульозом ($78,0 \pm 10,1$ мкмоль/л) та практично здоровими особами ($74,4 \pm 5,1$ мкмоль/л), що свідчить про формування нефропатії в умовах подвійного патогенетичного навантаження.

Рівень сечової кислоти був максимальним у групі ТБ/ЦД і досягав $460 \pm 21,13$ мкмоль/л, при цьому встановлено статистично значущі відмінності між групами ТБ та ТБ/ЦД ($U = 227,0$; $p = 0,001$), ТБ/ЦД та ЦД ($U = 464,0$; $p = 0,0038$), а також ПЗО та ТБ/ЦД ($U = 18,5$; $p < 0,0001$). Водночас відсутність різниці між ТБ та ЦД ($p = 0,9882$) свідчить про те, що саме їх поєднання призводить до формування вираженої гіперурикемії.

Аналіз маркерів запалення показав, що рівень С-реактивного білка достовірно зростав від ПЗО до групи ТБ/ЦД: між ПЗО та ЦД ($p = 9,2 \times 10^{-7}$), ПЗО та ТБ ($p = 3,4 \times 10^{-10}$), ПЗО та ТБ/ЦД ($p = 2,4 \times 10^{-13}$), що свідчить про наростання системного запалення. Особливо важливим є той факт, що між ТБ та ТБ/ЦД встановлено достовірну різницю ($p = 2,97 \times 10^{-2}$), що підтверджує синергічну активацію запальної відповіді при коморбідності.

Дослідження системи гемостазу показало, що рівень фібриногену у пацієнтів із цукровим діабетом становив 6,2 г/л, при туберкульозі досягав 6,8 г/л, а при поєднаному перебігу перевищував 6 г/л із достовірними відмінностями між ПЗО та ТБ/ЦД ($p = 2,05 \times 10^{-18}$), ПЗО та ТБ ($p = 4,89 \times 10^{-13}$), а також ТБ/ЦД та ЦД ($p = 6,85 \times 10^{-5}$). Водночас відсутність значущої різниці між ТБ та ТБ/ЦД ($p = 0,11$) свідчить про домінуючий вплив інфекційного процесу на активацію коагуляційного каскаду.

Аналіз протромбінового часу продемонстрував його подовження у пацієнтів із туберкульозом (різниця з ПЗО 1,42 с; $p < 0,001$) та ТБ/ЦД (1,51 с; $p < 0,001$), тоді як у пацієнтів із ЦД спостерігалися найнижчі значення, що відображає гіперкоагуляційний стан. Водночас відсутність різниці між ТБ та ТБ/ЦД ($p > 0,05$) підтверджує провідну роль інфекційного запалення у формуванні коагуляційних порушень.

Порушення вуглеводного обміну характеризувалися прогресивним зростанням рівня глюкози: від $4,43 \pm 0,43$ ммоль/л у ПЗО до $5,02 \pm 0,70$ ммоль/л при ТБ, $7,69 \pm 2,26$ ммоль/л при ЦД та $9,44 \pm 2,23$ ммоль/л при ТБ/ЦД (95% ДІ 8,64-10,24). Аналогічно, рівень HbA1c був достовірно вищим у групах ЦД та ТБ/ЦД порівняно з ПЗО і ТБ ($p < 0,001$), причому при коморбідності медіана перевищувала 9 %, а верхній кватиль досягав понад 11 %.

Аналіз інсуліну показав, що у пацієнтів із ЦД реєструється гіперінсулінемія, тоді як при ТБ рівень інсуліну знижений, а при ТБ/ЦД – має проміжні значення. Всі міжгрупові відмінності були статистично значущими ($p < 0,001$), зокрема між ТБ та ЦД ($t = -22,72$), ТБ та ТБ/ЦД ($t = -15,37$), що свідчить про складну взаємодію катаболічних та метаболічних процесів.

Рівень С-пептиду був найвищим у групі ЦД (3,5-6,8 нг/мл), нижчим при ТБ/ЦД та мінімальним при ТБ (1,4-2,3 нг/мл), при цьому встановлено статистично значущі відмінності

між більшістю груп ($p < 0,001$), за винятком ТБ та ПЗО ($p = 0,417$), що свідчить про збереження базального рівня інсулінової секреції при ізольованому інфекційному процесі.

Проведений кореляційний аналіз показав, що найбільш виражений зворотний зв'язок існує між рівнем загального білка та вираженістю симптомів ($r = -0,805$ за Пірсоном), що свідчить про ключову роль білкового дефіциту у формуванні клінічного фенотипу (рис. 5).

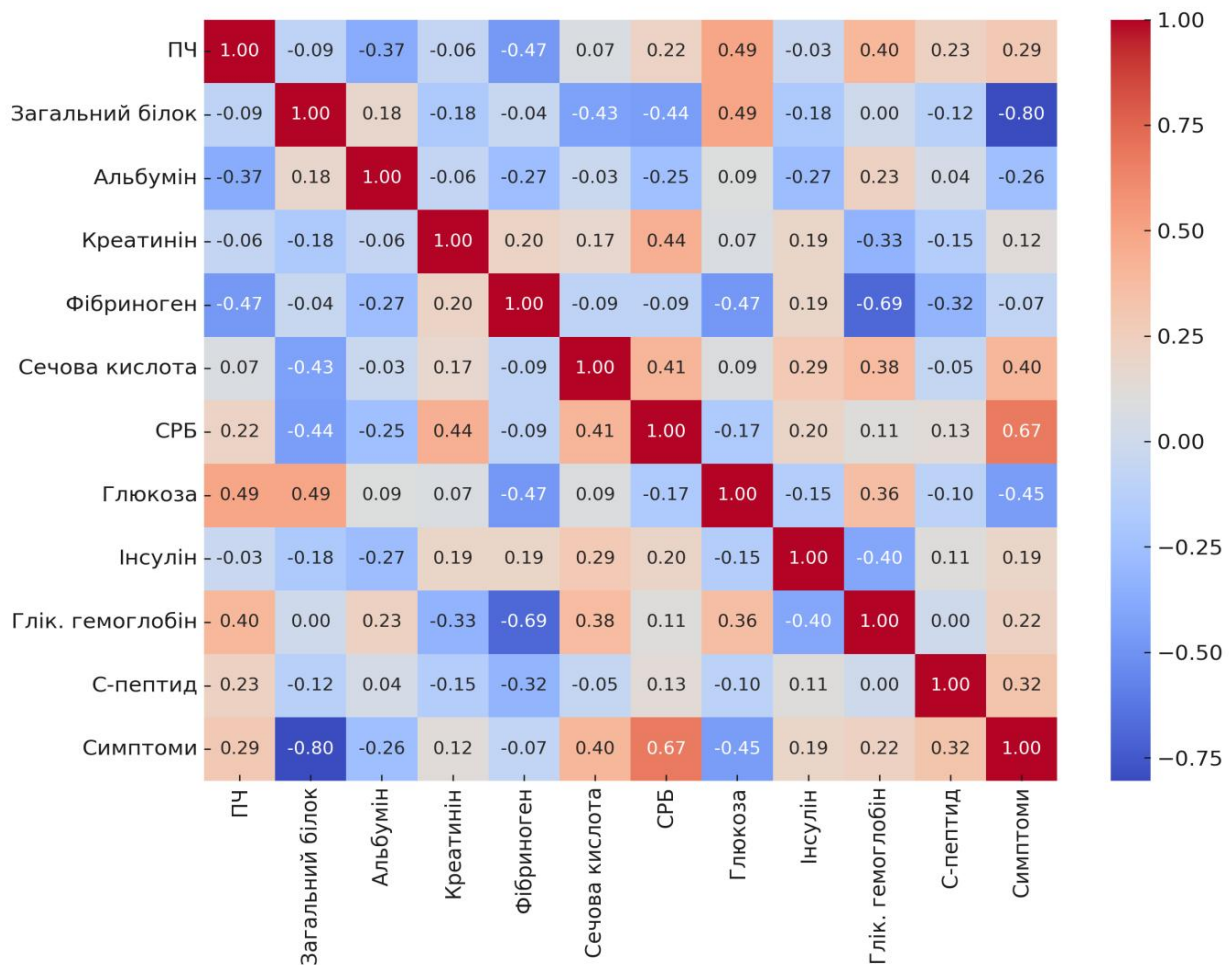


Рис. 5. Теплова карта кореляційної матриці клінічно-лабораторних показників у пацієнтів з поєднаною патологією

Водночас встановлено прямий зв'язок між рівнем С-реактивного білка та тяжкістю симптомів ($r = 0,673$), а також слабкі зв'язки для глюкози ($r = -0,451$), HbA1c ($r = 0,218$) та С-пептиду ($r = 0,32$), що підтверджує багатофакторний характер патогенезу (рис. 5).

Таким чином, встановлено, що поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу супроводжується формуванням системного метаболічного дисбалансу, який характеризується глибокою гіпопротеїнемією, вираженою активацією системного запалення, порушенням коагуляційного гомеостазу та декомпенсацією вуглеводного обміну. Виявлені зміни мають взаємопідсилюючий характер, що обумовлює тяжкий перебіг захворювання, зниження ефективності лікування та необхідність персоналізованого підходу до ведення таких пацієнтів.

З метою поглибленого вивчення патогенетичних механізмів формування системної запальної відповіді при поєднаному перебігу туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу проведено комплексний аналіз клінічних, рентгенологічних, імунологічних та інтегральних гематологічних показників у сформованих клінічних групах. Розподіл пацієнтів за клінічними групами на даному етапі дослідження повністю відповідав структурі, сформованій у попередньому підрозділі, що забезпечило порівнянність отриманих результатів та наступність аналітичного підходу.

Аналіз клінічних форм туберкульозу продемонстрував суттєві відмінності між групами. У пацієнтів із поєднаною патологією значно частіше реєструвалися поширені та деструктивні форми: фіброзно-кавернозний туберкульоз – 27 % та дисемінований процес – 23 %, тоді як у групі ізольованого ТБ переважав інфільтративний туберкульоз (52 %), а частка фіброзно-кавернозного становила лише 5 % ($p < 0,05$). Це свідчить про зсув у бік більш агресивних форм ураження при коморбідності.

Оцінка поширеності процесу показала, що обмежені ураження (1-2 сегменти) достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів без цукрового діабету (47 % проти 31,2 % у групі ТБ/ЦД, $p = 0,01$), що підтверджує тенденцію до генералізації процесу при поєднаній патології. Деструктивні зміни легеневої тканини реєструвалися у 83,3 % пацієнтів групи ТБ/ЦД проти 73,3 % у групі ТБ ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражене тканинне ураження.

Частота бактеріовиділення була високою в обох групах, проте вища у пацієнтів із ТБ/ЦД (76,6 % проти 70,0 %), що корелювало з частотою деструкції та вказувало на більшу епідеміологічну небезпеку цієї категорії хворих.

Клінічний аналіз показав, що у пацієнтів із поєднаною патологією переважав інтоксикаційний синдром (42,9 %), тоді як у групі ТБ – бронхолегеневий (45,5 %). При цьому 80,3% пацієнтів із ЦД не пред'являли скарг, що підтверджує субклінічний характер метаболічного запалення.

Гематологічні показники підтвердили наявність системного запалення: лейкоцитоз ($10,2-38,7 \times 10^9/\text{л}$) виявлено у 77 % пацієнтів, паличкоядерний зсув – у 65 %, лімфопенію – у 24 %, прискорення ШОЕ (12-48 мм/год) – у 63 %, що свідчить про активацію запального процесу.

Аналіз цитокінового профілю показав суттєві міжгрупові відмінності. Середні рівні ІЛ-10 у пацієнтів із ЦД перевищував 70 пг/мл, тоді як у групах ТБ та ТБ/ЦД коливався в межах 22-89 пг/мл із високою варіативністю. При цьому у пацієнтів із поширеними формами ТБ рівень ІЛ-10 був максимальним, що свідчить про активацію протизапальних механізмів та хронізацію процесу.

Рівень ІЛ-6 був максимальним у пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу (27,8–84,2 пг/мл; медіана – 47 пг/мл), що свідчить про найбільш виражену системну прозапальну відповідь у даній когорті. У групі хворих на туберкульоз без супутнього цукрового діабету показники ІЛ-6 були нижчими (20,1–54,5 пг/мл; медіана – 37 пг/мл), тоді як у пацієнтів із цукровим діабетом без туберкульозу рівень цитокіну становив 16 пг/мл, а у практично здорових осіб відповідав фізіологічним значенням – 10 пг/мл. Встановлено майже лінійний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та поширеністю туберкульозного процесу ($r = 0,98$), що підтверджує його значення як одного з ключових маркерів активності та тяжкості специфічного запалення.

Важливо, що у пацієнтів із високими рівнями ІЛ-6 спостерігалось подовження термінів бактеріовиділення на 0,8 місяця, збільшення частоти побічних реакцій у 1,65 рази та відсутність рентгенологічної регресії у 2,2 рази, що дозволяє розглядати його як прогностичний маркер неефективного лікування.

Рівень ендотеліну-1 був максимальним у групі ТБ/ЦД (> 6 пг/мл), тоді як при ТБ – близько 2,1 пг/мл, а у ЦД – з високою варіативністю до 12,5 пг/мл. Найвищі значення спостерігалися у віковій групі 50-59 років, що вказує на максимальну ендотеліальну дисфункцію у цьому віці.

Рівень IFN- γ був максимальним у пацієнтів із туберкульозом без супутнього цукрового діабету, де індивідуальні значення коливалися від 18 до 360 пг/мл, а медіанне значення становило близько 115 пг/мл, що відображає найбільш виражену клітинну імунну активацію при активному туберкульозному процесі. У групі пацієнтів із поєднаним перебігом ТБ/ЦД рівень IFN- γ також залишався підвищеним (36-325 пг/мл; медіана – 92 пг/мл), однак був нижчим порівняно з групою ізольованого туберкульозу, що може свідчити про часткове пригнічення Т-клітинної імунної відповіді на тлі метаболічних порушень та гіперглікемії. У пацієнтів із цукровим діабетом без туберкульозу медіанний рівень IFN- γ становив близько 52 пг/мл, тоді як у практично здорових осіб – близько 30 пг/мл.

З метою оцінки взаємозв'язків між основними імунологічними медіаторами системної запальної відповіді у пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу проведено кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Пірсона. Результати представлено у вигляді теплової карти (рис. 6), яка відображає силу та напрямок парних кореляцій між рівнями ІЛ-10, ІЛ-6, Е-1 та ІFN- γ .

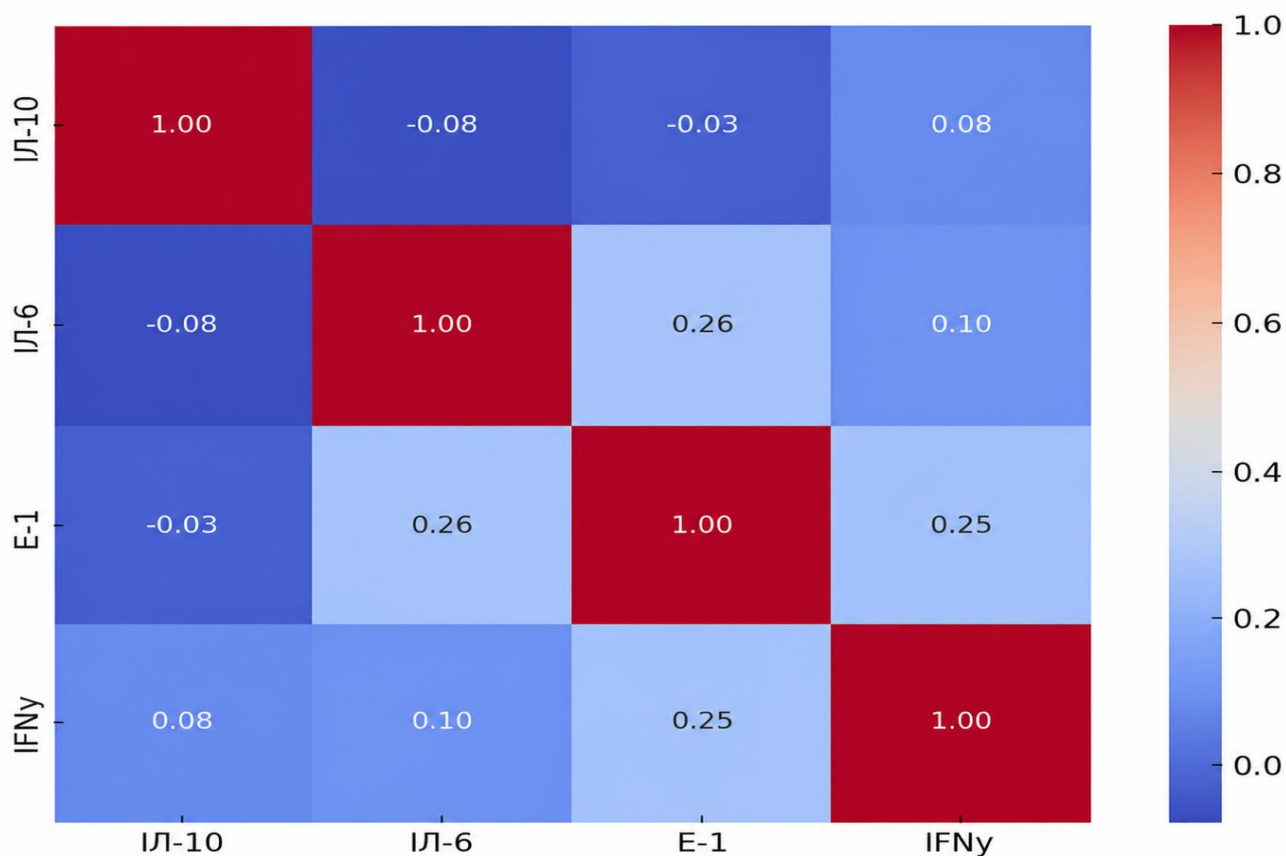


Рис. 6. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями ІЛ-10, ІЛ-6, Ендотеліну-1 а ІFN γ у пацієнтів з ТБ+ЦД 2 типу

Як видно з наведених даних, між досліджуваними цитокінами виявлено переважно слабкі та помірні позитивні кореляційні зв'язки, зокрема між ІЛ-6 та Е-1 ($r=0,26$), а також між Е-1 та ІFN- γ ($r=0,25$), що може свідчити про часткову узгодженість прозапальних та судинних механізмів у формуванні імунної відповіді. Водночас взаємозв'язки між ІЛ-10 та іншими показниками були мінімальними (r від $-0,08$ до $0,08$), що відображає відносну автономність протизапальної ланки. Отримані результати свідчать про відсутність тісної координації між основними компонентами цитокинової відповіді та підтверджують складний, багатовекторний характер імунорегуляції при коморбідному перебігу туберкульозу та цукрового діабету, з окремою роллю ендотеліального компонента запалення.

Аналіз показників ендогенної інтоксикації показав, що гематологічний показник інтоксикації був найвищим у групі ТБ/ЦД ($2,26 \pm 0,18$) порівняно з ТБ ($2,18 \pm 0,19$). Ядерний індекс був достовірно вищим у групі коморбідності ($t=3,258$; $p=0,00188$), а індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів перевищував 4,0 у більшості пацієнтів, що свідчить про виражену інтоксикацію.

Індекс зсуву лейкоцитів коливався в межах 2,0-4,2 у групі ТБ/ЦД, що підтверджує високий рівень запальної активності. Лейкоцитарний індекс інтоксикації у групі коморбідності достовірно перевищував показники інших груп ($p<0,05$).

Таким чином, встановлено, що поєднання туберкульозу та цукрового діабету 2 типу супроводжується формуванням системної запальної відповіді змішаного типу, яка характеризується одночасною активацією прозапальних, протизапальних та судинних

механізмів. Виявлені зміни супроводжуються вираженим синдромом ендогенної інтоксикації, порушенням клітинної імунної відповіді та формуванням несприятливого перебігу захворювання.

З метою поглиблення уявлень про патогенетичні механізми взаємообтяжувального впливу туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу, а також верифікації отриманих у попередніх розділах клінічних та імунологічних закономірностей, проведено проспективне патоморфологічне дослідження 60 автопсійних випадків, стратифікованих на три групи: пацієнти з ізольованим туберкульозом легень (n=20), з поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу (n=20) та пацієнти з цукровим діабетом без ознак активного туберкульозного процесу (n=20). Такий розподіл забезпечив можливість проведення об'єктивного порівняльного аналізу морфологічних змін із виділенням впливу інфекційного, метаболічного та їх поєднаного компонентів.

У результаті дослідження встановлено, що при поєднаному перебігу туберкульозу та цукрового діабету формуються найбільш виражені структурні зміни легеневої тканини, які мають системний характер і охоплюють як паренхіматозний, так і судинний компоненти. Випадки відсутності морфологічних змін спостерігалися вкрай рідко та носили поодинокий характер, що підкреслює генералізований характер ураження.

У пацієнтів із цукровим діабетом без туберкульозу морфологічні зміни мікроциркуляторного русла виявлялися у 65 % випадків і характеризувалися потовщенням базальних мембран капілярів, їх склерозом, нерівномірністю калібру та зменшенням кількості функціонуючих судин (рис. 7).

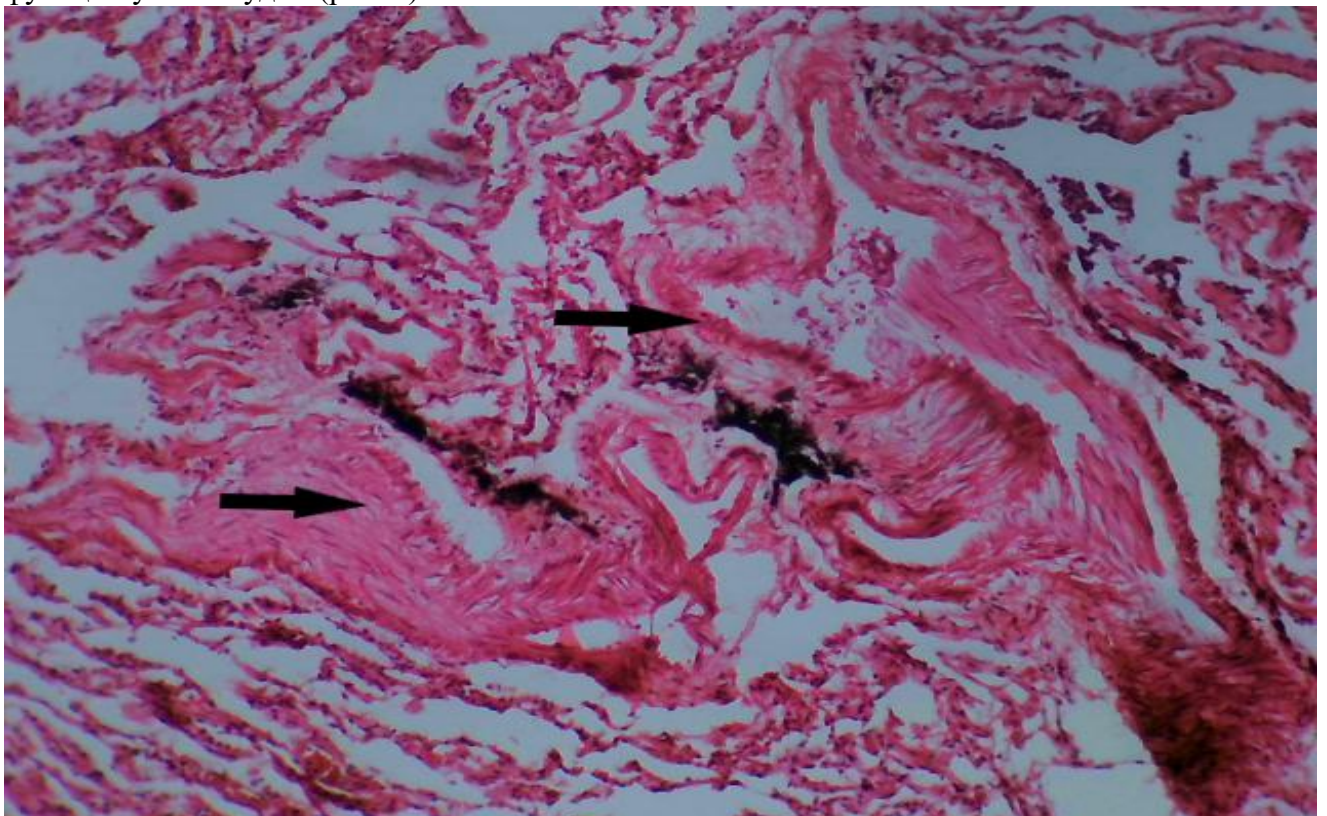


Рис. 7. Гістологічний мікропрепарат. Потовщення стінки капілярів, склероз, вогнищева проліферація ендотелію, повнокров'я. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100.

Дегенеративні зміни альвеолярного епітелію спостерігалися достовірно частіше – у 85 % випадків порівняно з 15 % у групі ізольованого туберкульозу ($p < 0,05$), що свідчить про виражений вплив метаболічних порушень на структурну організацію легеневої тканини.

У групі пацієнтів з ізольованим туберкульозом легень основні морфологічні зміни були представлені типовим гранульоматозним запаленням із формуванням епітеліюдно-клітинних горбиків, гігантських клітин Пирогова–Лангханса та зон казеозного некрозу. При цьому у 90 %

випадків капіляри легеневої паренхіми поза зонами специфічного запалення залишалися незміненими, що свідчить про переважно локальний характер судинного ураження.

Водночас у пацієнтів із поєднаною патологією виявлено принципово інший характер морфологічних змін (рис. 8).

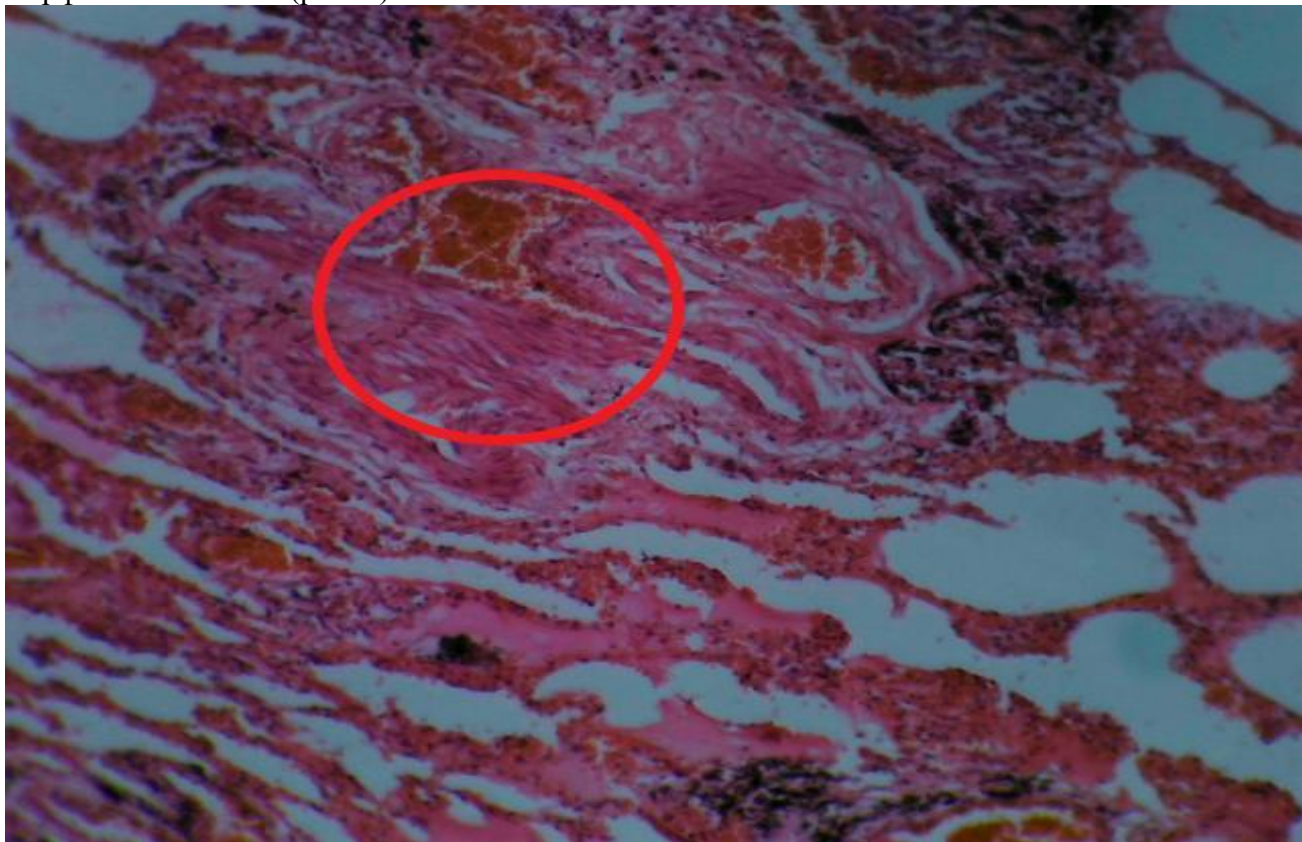


Рис. 8. Гістологічний мікропрепарат. Клітина Пирогова-Лангханса, епітеліоїдно-лімфоїдний горбок, являє собою скупчення клітин, також візуалізується сполучна тканина різного ступеня зрілості. Фарбування гематоксиліном та еозином x 100.

Зміни структури капілярного русла при коморбідній патології, включаючи склероз, облітерацію судин, нерівномірність калібру та накопичення колагену, були виявлені у 95 % випадків, що достовірно перевищувало показники як групи ізольованого туберкульозу (35 %), так і групи цукрового діабету (65 %). Це свідчить про розвиток генералізованої мікроангіопатії при коморбідності.

Додатково встановлено, що ремоделювання сполучнотканинної строми легеневої тканини, яке супроводжується формуванням залишкових змін, спостерігалось у 95 % пацієнтів із туберкульозом та лише у 5 % випадків у групі цукрового діабету, що підтверджує провідну роль інфекційного процесу у формуванні фіброзу. Водночас при коморбідності ці зміни набували більш вираженого характеру та поєднувалися з судинними порушеннями.

Морфологічні ознаки ураження судинного компонента при ТБ/ЦД включали явища васкуліту, тромбоз дрібних судин, некротичні зміни ендотелію та периваскулярні інфільтрати, що супроводжувалося руйнуванням альвеолярної структури та формуванням каверн. Виявлені зміни свідчать про залучення судинного компонента у патогенез специфічного запалення.

Морфометричний аналіз підтвердив отримані результати. Встановлено, що індекс гістологічної активності у групі поєднаної патології становив $15,74 \pm 2,712$, що достовірно перевищувало аналогічний показник у групі ізольованого туберкульозу ($10,71 \pm 1,841$) та цукрового діабету ($4,34 \pm 0,281$; $p < 0,05$). Кількість незмінених пневмоцитів у групі ТБ/ЦД була знижена до $65,41 \pm 6,329$ порівняно з $141,35 \pm 11,618$ при ТБ та $252,84 \pm 15,623$ при ЦД, що свідчить про глибоке ураження паренхіми.

Площа незмінених пневмоцитів також була мінімальною при коморбідності ($117,48 \pm 8,216$ мкм²) порівняно з ТБ ($168,35 \pm 5,485$ мкм²) та ЦД ($225,23 \pm 7,191$ мкм²), тоді як кількість пневмоцитів у зміненому стані була максимальною ($167,09 \pm 11,419$ проти $124,17 \pm 8,301$ та $61,33 \pm 5,023$ відповідно; $p < 0,05$).

Особливо показовим є зростання кількості пневмоцитів у стані фіброзу, яка у групі ТБ/ЦД становила $79,04 \pm 5,171$, що достовірно перевищувало показники групи ТБ ($44,23 \pm 3,087$) та ЦД ($19,48 \pm 2,006$). Питома площа фіброзно змінених клітин також була максимальною при коморбідності ($25,09 \pm 2,561\%$), що свідчить про домінування процесів склерозу.

Площа сполучної тканини у групі ТБ/ЦД становила $68,42 \pm 5,903$ мкм², що перевищувало відповідні показники у групі ТБ ($45,81 \pm 4,501$ мкм²) та ЦД ($27,01 \pm 2,089$ мкм²). Індекс фіброзу був найвищим у групі коморбідності ($4,28 \pm 1,072$) порівняно з ТБ ($3,3 \pm 0,259$) та ЦД ($1,74 \pm 0,041$; $p < 0,05$).

Показник стромально-паренхіматозного співвідношення також був найбільшим у групі ТБ/ЦД ($0,58 \pm 0,009$) порівняно з ТБ ($0,27 \pm 0,003$) та ЦД ($0,11 \pm 0,002$), що відображає прогресивне заміщення легеневої паренхіми сполучною тканиною. Водночас коефіцієнт нормалізації паренхіми був мінімальним ($0,47 \pm 0,006$), що свідчить про різке зниження регенераторного потенціалу легеневої тканини.

Виявлені морфологічні зміни мають безпосереднє функціональне значення, оскільки поєднання мікроангіопатії, дегенерації альвеолярного епітелію та фіброзу призводить до порушення газообміну, зниження оксигенації крові та формування дихальної недостатності.

Таким чином, встановлено, що поєднання туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу супроводжується формуванням найбільш важкого морфологічного фенотипу ураження легеневої тканини, який характеризується генералізованою мікроангіопатією, вираженим фіброзом, глибокими дегенеративними змінами альвеолярного епітелію та порушенням архітекtonіки легеневої паренхіми. Виявлені зміни мають взаємопідсилюючий характер та визначають тяжкість перебігу захворювання, формування ускладнень і зниження ефективності лікування, що обґрунтовує необхідність комплексного підходу до ведення пацієнтів із даною коморбідною патологією.

На підставі отриманих у попередніх розділах даних, які засвідчили, що цукровий діабет 2 типу суттєво погіршує перебіг туберкульозу легень, сприяє генералізації процесу, формуванню деструктивних змін та зниженню ефективності лікування, було сформовано концепцію пацієнт-орієнтованого підходу до терапії даної коморбідної патології. Встановлено, що ключовими напрямками підвищення ефективності лікування є оптимізація режимів антимікобактеріальної терапії при множинній лікарській стійкості та корекція патогенетичних механізмів при чутливому туберкульозі з урахуванням метаболічних і запальних порушень.

У межах першого напрямку проведено порівняльний аналіз ефективності різних схем лікування у пацієнтів із МЛС-ТБ та супутнім цукровим діабетом 2 типу. Було сформовано дві репрезентативні групи: перша група ($n=15$) отримувала інноваційну 6-місячну схему ВРАL/ВРАLM, друга група ($n=15$) – стандартизований короткостроковий режим лікування. На початку лікування пацієнти обох груп не відрізнялися за клінічними проявами: інтоксикаційний синдром відзначався у 66,7 % та 60 %, бронхолегеневий – у 80 % та 73,3 %, відповідно, що забезпечило коректність подальшого порівняння.

У динаміці лікування встановлено більш виражену редукцію клінічної симптоматики у пацієнтів, які отримували схему ВРАL/ВРАLM, однак статистично значущих відмінностей за окремими симптомами не виявлено ($p > 0,05$). Водночас рентгенологічний аналіз продемонстрував суттєві відмінності: частота позитивної динаміки становила 86,7% у групі ВРАL/ВРАLM проти 60 % у групі яка отримувала СКРЛ лікування, а частота закриття порожнин розпаду – 40 % проти 13,3 %. Ці дані свідчать про більш ефективну репарацію легеневої тканини при застосуванні ВРАL/ВРАLM схеми.

Лабораторний аналіз в динаміці лікування показав, що у пацієнтів першої групи рівень загального білка був достовірно вищим ($60,81$ проти $49,53$ г/л; $p=0,0013$), що може свідчити про

кращий нутритивний статус та меншу вираженість катаболічних процесів. Водночас рівень С-реактивного білка був нижчим (19,57 проти 28,97 мг/л; $p=0,017$), що відображає зменшення системного запалення. Інші показники демонстрували тенденції до покращення, хоча не досягали статистичної значущості.

Результати кластерного аналізу підтвердили отримані закономірності: пацієнти, які отримували ВРАЛ/ВРАЛМ, формували окремий кластер із нижчими рівнями глікемії, інсуліну та маркерів запалення, що свідчить про більш сприятливий метаболічний профіль у динаміці лікування.

Ключовим показником ефективності терапії є кінцевий результат лікування (рис. 9).

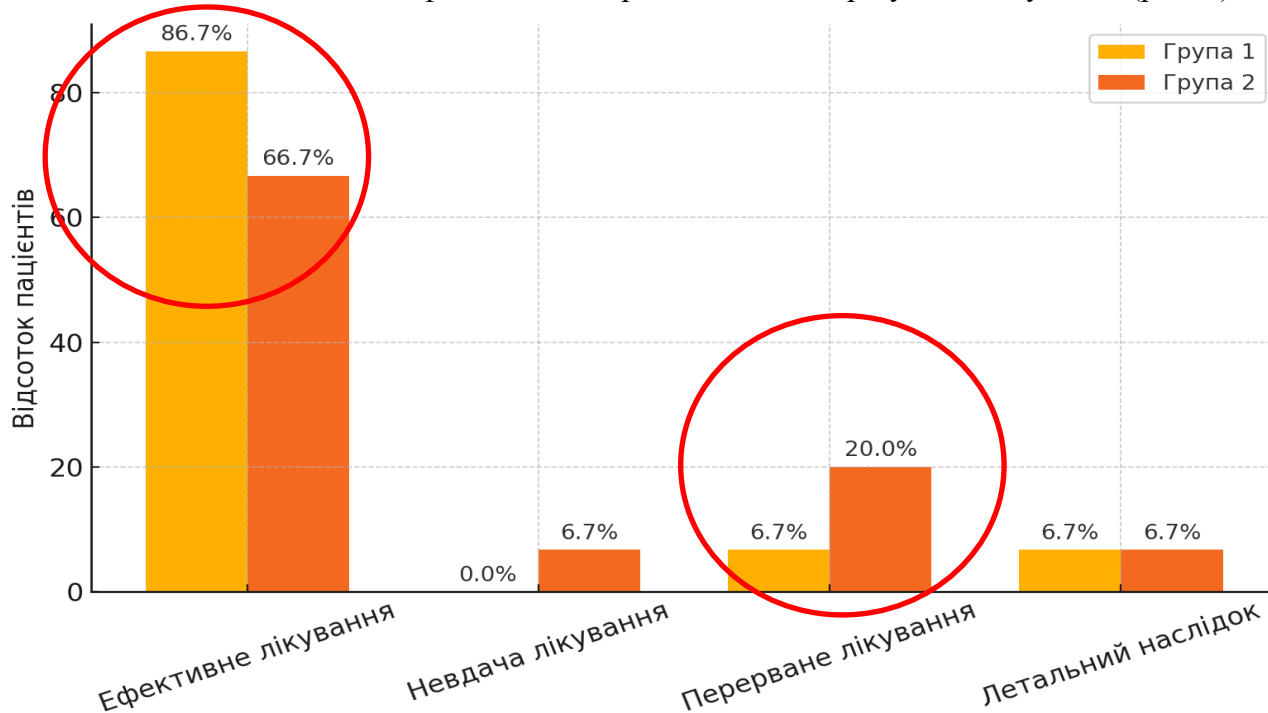


Рис. 9. Результати лікування після закінчення основного курсу протитуберкульозної терапії МЛС-ТБ

Встановлено, що частка успішного лікування у групі ВРАЛ/ВРАЛМ становила 86,7 % проти 66,7 % у групі стандартного лікування, тоді як частота переривання терапії була втричі нижчою (6,7 % проти 20 %). Частота летальних випадків була однаковою (6,7 %). Отримані результати свідчать про вищу ефективність та кращу переносимість ВРАЛ/ВРАЛМ схеми лікування.

Другим напрямком удосконалення лікування стало впровадження патогенетичної терапії у пацієнтів із чутливим туберкульозом на тлі цукрового діабету 2 типу. Встановлено, що важливу роль у формуванні несприятливого перебігу відіграють ендотеліальна дисфункція, мікроангіопатія, тканинна гіпоксія та порушення мікроциркуляції, які обмежують доставку протитуберкульозних препаратів у зону ураження.

З метою корекції цих порушень запропоновано застосування пентоксифіліну як препарату з ангіопротекторною, вазодилатуючою та антигіпоксичною дією. Для оцінки його ефективності сформовано дві групи пацієнтів із чутливим туберкульозом та ЦД (по 20 осіб): перша отримувала стандартну етіотропну терапію, друга – стандартну етіотропну терапію з додаванням пентоксифіліну.

У динаміці лікування встановлено більш виражену редукцію клінічної симптоматики у групі з пентоксифіліном: зменшення кашлю становило 87,5 % проти 75 %, загальної слабкості – 88,2 % проти 75 %, нічної пітливості – 100 % проти 88,2 %. Повне зникнення ряду симптомів також частіше спостерігалось у цій групі.

Рентгенологічний аналіз показав, що позитивна динаміка відзначалася у 80 % пацієнтів групи з пентоксифіліном проти 60 % у контрольній групі, а закриття порожнин розпаду – у 40 % проти 20 %, що свідчить про більш ефективне відновлення легеневої тканини.

Після отримання валідних клініко-рентгенологічних результатів проведено комплексний кореляційний аналіз показників білкового та вуглеводного обмінів, а також коагуляційно-фібринолітичної активності з метою оцінки їх взаємодії у динаміці лікування (рис. 10).

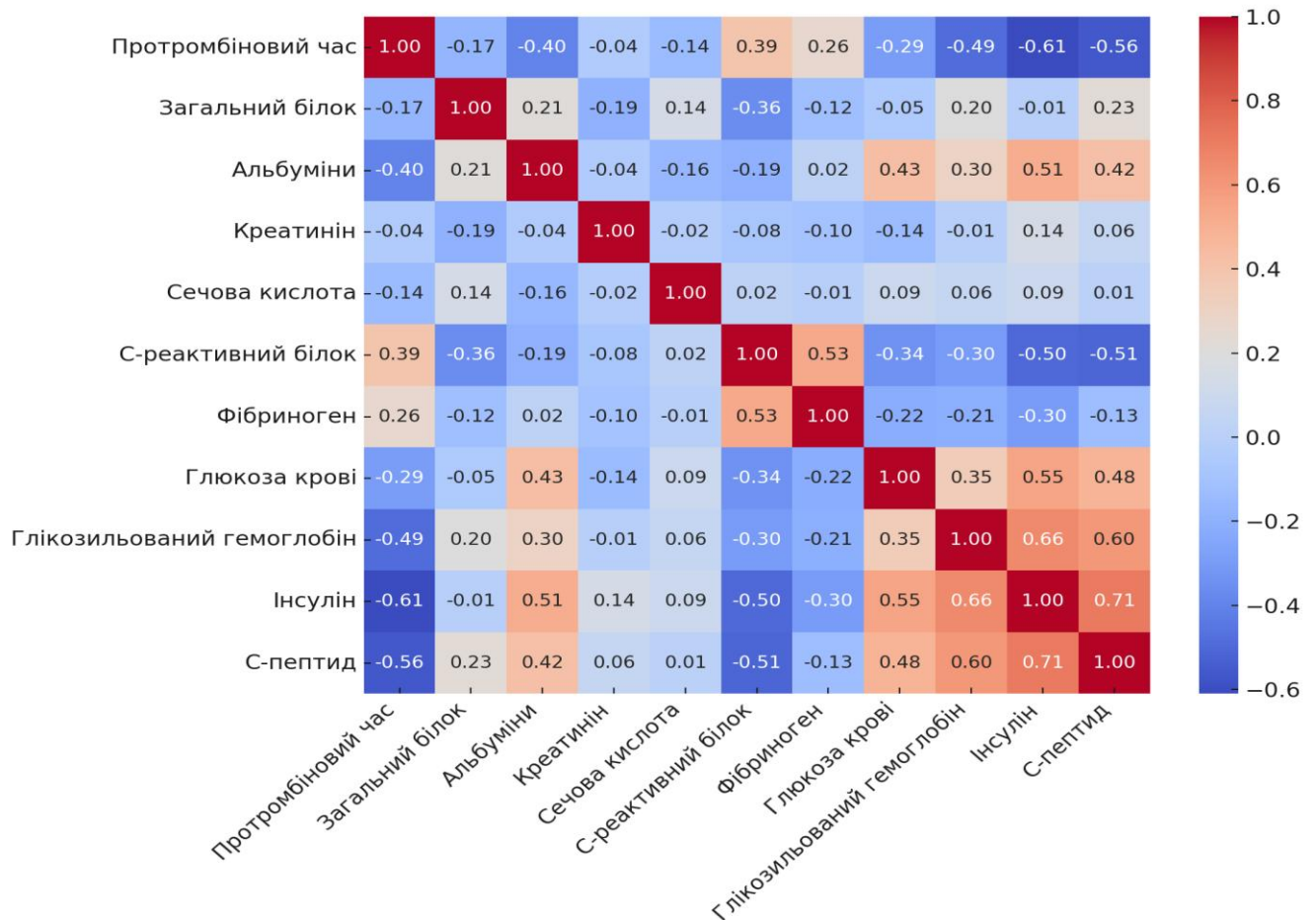


Рис. 10. Теплова карта кореляцій між основними лабораторними показниками в динаміці лікування

Візуалізація у вигляді теплової карти дозволила ідентифікувати як прямі, так і зворотні асоціації між ключовими біохімічними маркерами. Встановлено найбільш тісні позитивні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну: між інсуліном і С-пептидом ($r=0,71$), інсуліном і глікозильованим гемоглобіном ($r=0,66$), а також між HbA1c і С-пептидом ($r=0,60$), що свідчить про узгоджену динаміку цих параметрів і відображає компенсаторні механізми інсулінорезистентності при частково збереженій функції β -клітин. Поряд із цим виявлено виражені зворотні зв'язки між протромбіновим часом та інсуліном ($r=-0,61$), а також С-пептидом ($r=-0,56$), що вказує на інтеграцію метаболічних порушень із коагуляційними зрушеннями та формуванням протромботичних тенденцій у пацієнтів із коморбідністю.

Додатково встановлено, що С-реактивний білок, як маркер системного запалення, має помірний позитивний зв'язок із рівнем фібриногену ($r=0,53$), що відображає активацію гострофазової відповіді, водночас демонструючи зворотні кореляції з інсуліном ($r=-0,50$) та С-пептидом ($r=-0,51$), що свідчить про взаємозв'язок між системним запаленням та порушенням вуглеводного обміну. Отримані результати підтверджують наявність тісної функціональної взаємодії між метаболічним, запальним та коагуляційним компонентами патологічного процесу при поєднаному перебігу туберкульозу та цукрового діабету 2 типу, що має важливе

патофізіологічне та прогностичне значення і може бути використано для стратифікації пацієнтів, оптимізації лікувальної тактики та моніторингу ефективності терапії.

З метою оцінки ефективності включення пентоксифіліну до складу патогенетичної терапії при поєднаному перебігу туберкульозу легень та цукрового діабету 2 типу проведено порівняльний аналіз кінцевих результатів лікування у двох клінічних групах (рис. 11).

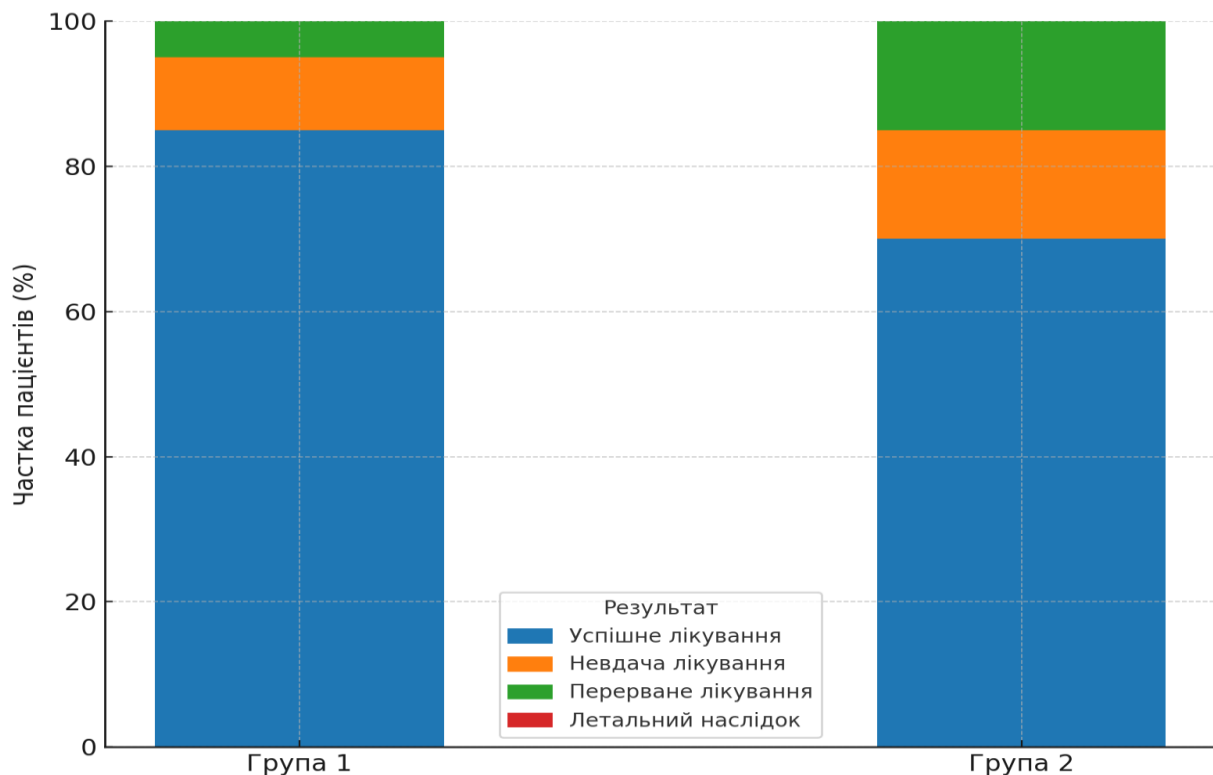


Рис. 11. Порівняння результатів лікування між групами дослідження

Встановлено, що частка пацієнтів з успішним лікуванням у групі із застосуванням пентоксифіліну становила 85 %, тоді як у контрольній групі – 70 %. Отримані відмінності були статистично значущими, що підтверджено як χ^2 -критерієм ($p=0,0178$), так і точним критерієм Фішера ($p=0,0171$), що свідчить про достовірний вплив запропонованого підходу на результати терапії.

Додатковий аналіз показників клінічної ефективності продемонстрував, що застосування пентоксифіліну забезпечує абсолютне зниження ризику невдачі лікування на 15 %, тоді як відносний ризик досягнення позитивного результату становив 1,21, що вказує на підвищення ймовірності успішного завершення лікування на 21 %. Результати логістичної регресії підтвердили отримані закономірності, показавши, що включення пентоксифіліну до терапевтичної схеми підвищує шанси на успішне лікування у 2,4 рази (OR-2,43; $p=0,012$). Отримані дані свідчать про клінічно значущу ефективність запропонованої патогенетичної корекції та обґрунтовують доцільність її впровадження у комплексне лікування пацієнтів із даною коморбідною патологією.

Аналіз побічних реакцій показав їх зниження у групі з пентоксифіліном (15 % проти 30 %), що відповідає відносному ризику 0,5, хоча статистична значущість не досягнута ($p=0,451$), що може бути пов'язано з невеликою вибіркою.

Таким чином, встановлено, що застосування пацієнт-орієнтованого підходу до лікування туберкульозу на тлі цукрового діабету 2 типу, який включає оптимізацію антимікобактеріальної терапії та патогенетичну корекцію мікроциркуляторних і метаболічних порушень, дозволяє достовірно підвищити ефективність лікування, покращити клінічно-рентгенологічну динаміку та знизити частоту небажаних явищ.

Отримані результати обґрунтовують доцільність впровадження персоналізованих схем лікування у пацієнтів із коморбідністю туберкульозу та цукрового діабету, що враховують як

особливості перебігу інфекційного процесу, так і метаболічний стан організму, і відкривають перспективи для подальших досліджень у цьому напрямку.

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 гіпоальбуміємії 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 цитокінової 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 γ – 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 HbA1c і С-пептид як взаємодоповнювальні маркери метаболічного моніторингу. HbA1c 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 HbA1c, нестабільною глікемією, недостатньою відповіддю на лікування або потребою в інтенсифікації цукрознижувальної терапії. Комплексна оцінка HbA1c 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 цитокинової 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. 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).

2. 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).

3. Todoriko LD, Andriiets 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) (Фахове видання України, категорія Б) (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. 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).*

6. Shevchenko OS, Todoriko LD, Pogorelova 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).*

7. 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).*

8. Тодоріко ЛД, Фещенко ЮІ, Сем'янів ІО, Кужко ММ, Шевченко ОС, Любевіч 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).*

9. 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) (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).*

10. 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).*

11. 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).*

12. 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).*

13. 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).*

14. 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).*

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. 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) (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. 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).*

18. 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, 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, 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).*

20. 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).*

21. 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).*

22. 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:

23. Nevinskyi DV, Martjanov DI, Semianiv IO, Vykylyuk 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).*

24. 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) *(Здобувач проводив відбір матеріалу, підготовку зразків до дослідження, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

25. 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).*

26. 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).*

27. 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).*

28. 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).*

29. 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).*

30. 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).*

31. Semianiv I. Adverse reactions to drugs in patients with resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали ІІІ 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).*

32. 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).

33. 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).*

34. 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).*

35. 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). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

36. 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).*

37. 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).*

38. 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.

39. Todotiko 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 статті до друку).*

40. 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 статті до друку).*

41. 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 тез).*

42. 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).*

43. Todoriko LD, Semianiv IO, Volf SB, Shevchenko OS, Hrishchuk LA. Multidisciplinary problem of multidrug resistant tuberculosis and diabetes mellitus. В: Матеріали VIII Наукового симпозиуму 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).*

44. 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).*

45. 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. ЛОГОΣ. 2020;4:30-1. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

46. Сухолитський ІОР, 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).*

47. 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).*

48. 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).*

49. 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).*

50. 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 2022-2023; 2023 Кві 02-05; ВІМСО Journal. 2023;2023:217. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

51. 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).*

52. 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).*

53. 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).*

54. 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).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

55. 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).*

56. 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).*

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.

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

Дослідження базується на комплексному поєднанні ретроспективного, проспективного та патоморфологічного етапів. Ретроспективний етап включав аналіз медичних карт пацієнтів із туберкульозом легень. Проспективний етап передбачав поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів із поєднаним перебігом туберкульозу та цукрового діабету 2 типу із оцінкою клініко-рентгенологічних проявів, показників метаболічного гомеостазу, системної запальної відповіді та гемостазу в динаміці лікування. Патоморфологічний етап включав дослідження легеневої тканини з використанням морфологічних і морфометричних підходів для верифікації структурних змін та встановлення їх взаємозв'язку з клініко-лабораторними показниками.

Для досягнення мети та розв'язання завдань дослідження використано клінічні, епідеміологічні, лабораторні, рентгенологічні, морфологічні та морфометричні методи; статистичний аналіз; підходи математичного моделювання та технології штучного інтелекту із

застосуванням середовища Orange для багатовимірного аналізу та візуалізації. Додатково використано елементи мультиагентного геопросторового моделювання для прогнозування поширення туберкульозної інфекції.

Встановлені у роботі закономірності перебігу туберкульозу легень у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, а також обґрунтовані підходи до удосконалення діагностики, прогнозування та лікування можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів, ендокринологів, лікарів сімейної медицини для підвищення ефективності ведення пацієнтів із коморбідною патологією. Результати дослідження також можуть бути використані у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти.

Ключові слова: туберкульоз легень, цукровий діабет 2 типу, коморбідність, запалення, біомаркери, мікроангіопатія, легені, діагностика, лікування, протитуберкульозні препарати, COVID-19, штучний інтелект.

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 speciality 14.01.02 – Internal Medicine. – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

This dissertation addresses a pressing scientific issue in modern internal medicine, phthiology, and endocrinology: improving the effectiveness of diagnosis, prognosis, treatment, and prevention of pulmonary tuberculosis in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus.

The study is based on a comprehensive combination of retrospective, prospective, and pathomorphological phases. The retrospective phase involved the analysis of over 2,000 medical records of patients with pulmonary tuberculosis to assess epidemiological trends, the frequency of comorbidity, the development of drug resistance, and the characteristics of the clinical course of the disease. The prospective phase involved an in-depth clinical and laboratory examination of patients with concurrent tuberculosis and type 2 diabetes, including an assessment of clinical and radiological manifestations, indicators of metabolic homeostasis, systemic inflammatory response, and hemostasis throughout the course of treatment. The pathomorphological stage included the examination of lung tissue using morphological and morphometric approaches to verify structural changes and establish their correlation with clinical laboratory indicators, which allowed us to substantiate the concept of the “microcirculatory barrier” as one of the key mechanisms underlying reduced treatment efficacy in the presence of comorbidity.

To achieve the study’s objectives and address its research questions, the following were utilized: clinical, epidemiological, laboratory, biochemical, immunological, radiological (including computed tomography), morphological, and morphometric methods; statistical analysis methods (comparative analysis, correlation analysis, clustering, logistic regression); modern approaches to mathematical modeling and artificial intelligence technologies, in particular machine learning tools for identifying hidden patterns and building predictive models, as well as the Orange software environment for analyzing multidimensional data and visualizing results. Additionally, elements of multi-agent geospatial modeling were applied to predict the spread of tuberculosis, taking into account the influence of diabetes mellitus as a modifying factor in the disease course.

The patterns of pulmonary tuberculosis progression in combination with type 2 diabetes established in this study, as well as the substantiated approaches to improving diagnosis, prognosis, and treatment, can be used in the clinical practice of pulmonologists, endocrinologists, and family physicians to improve the effectiveness of managing patients with comorbid conditions. The proposed approaches to personalized treatment, particularly the use of short-term therapy regimens and pathogenetic correction of microcirculatory disorders, contribute to improved clinical outcomes and can be implemented in clinical practice. The study results can also be used in the educational process at higher medical education institutions during lectures and practical classes, for writing textbooks and

monographs, in scientific research, and in the development of modern programs for epidemiological monitoring and forecasting of infectious diseases.

Keywords: pulmonary tuberculosis, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, inflammation, biomarkers, microangiopathy, lungs, diagnosis, treatment, antituberculosis drugs, COVID-19, artificial intelligence.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

HbA1c	–	глікований гемоглобін
IFN- γ	–	інтерферону-гамма
P	–	критерій Стьюдента
r	–	коефіцієнт кореляції Пірсона
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
НЛТБ	–	невдача лікування випадку туберкульозу
ПРТБ	–	полірезистентний туберкульоз
ЛПП	–	лікування після перерви
РТБ	–	рецидив туберкульозу
ІЛ-10	–	інтерлейкін-10
ІЛ-6	–	інтерлейкін-6
сКРЛ	–	стандартизований короткостроковий режим лікування
МБТ	–	мікобактерія туберкульозу
МЛСТБ	–	туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
ТБ	–	туберкульоз
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості
ЦД	–	цукровий діабет
ШІ	–	штучний інтелект