



5401772836552121

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

САГАЙДАК ТЕТЯНА КОСТЯНТИНІВНА

УДК 616.24-002.5-085.015.8:[616.98:578.828ВІЛ]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛІКАРСЬКО-
СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Т.К. Сагайдак

Науковий керівник – **Скороходова Наталя Олегівна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



5401772836552124

АНОТАЦІЯ

Сагайдак Т.К. Клініко-імунологічні особливості та оптимізація лікування пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальності 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню тактики ведення пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ шляхом дослідження маркерів системного запалення (NLR, PLR, MLR і SII), рівнів ТІМР-1 та мелатоніну, визначення депресивних та когнітивних порушень у хворих, а також обґрунтування необхідності психологічних інтервенцій з метою оптимізації лікування та підвищення його ефективності.

Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведено відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з листопада 2019 р. по березень 2025 р. на базі стаціонарного відділення резистентного туберкульозу КНП «Обласний клінічний заклад психоневрологічної допомоги та соціально значущих хвороб» Запорізької обласної ради обстежено 103 хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у віці від 23 до 69 років.

Перед початком вивчення обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження хворих розподіляли на наступні групи: першу групу склали 33 хворих на ко-інфекцію лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ (медіана віку – 42 [37; 48]), яким проводився забір крові, але не проводилися психологічні інтервенції; у другу групу увійшли 37 пацієнтів, які хворіли на лише лікарсько-стійкий туберкульоз (медіана віку – 44 [42; 51]), яким також проводився забір крові без



психологічних інтервенцій; третю групу складала 33 хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ, в яких забір крові не проводився, проте їм проводилися психологічні втручання.

Найпоширенішими симптомами у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ були кашель, слабкість, підвищення температури тіла, втрата маси тіла. Однак статистично значуща різниця між групами виявлена лише для скарги на пітливість у нічний час ($p = 0,047$). У пацієнтів з ТБ/ВІЛ переважали інфільтративні форми туберкульозу – 19 випадків (57,6%), при цьому деструктивні зміни легень реєструвалися у 13 хворих (68,4%). Інфільтративний процес частіше мав лівобічну локалізацію – 11 випадків (64,7%), при ЛС-ТБ була правобічна локалізація інфільтративного процесу – 13 випадків (76,5 %).

Було проведено порівняння рівнів нейтрофілів, тромбоцитів, лімфоцитів та моноцитів у першій та другій групах, за допомогою яких розраховуються індекси системного запалення, яке показало, що в основній групі відмічався нижчий рівень лімфоцитів – 1,4 [0,9; 1,7] ($p = 0,005$) та вищий рівень моноцитів – 0,8 [0,5; 1,1] ($p = 0,001$).

При порівнянні середніх значень досліджуваних індексів було визначено, статистично значущу різницю було виявлено між рівнями NLR (перша група – 4,1 [2,9; 6,0], друга – 3,0 [2,5; 4,3], $p = 0,034$) та MLR (перша група – 0,6 [0,4; 1,0], друга – 0,3 [0,2; 0,5], $p < 0,001$).

В першій групі з ЛС-ТБ/ВІЛ відмічався вищий рівень TIMP-1, ніж у другій – 3,3 нг/мл проти 2,4 нг/мл відповідно ($p = 0,035$). Рівень мелатоніну, навпаки, в першій групі був нижчим і становив 24,9 пг/мл (в другій групі – 33,2 пг/мл) і різниця між його рівнями теж була статистично значущою ($p = 0,045$).

При порівнянні частоти депресивних порушень, в першій групі ЛС-ТБ/ВІЛ вони були виявлені у 40,5% пацієнтів, в другій групі ЛС-ТБ – у 39,4% ($\chi^2 = 0,009$; $p = 0,92$).

При дослідженні наявності когнітивних порушень було встановлено, що в першій групі статистично вищий відсоток когнітивних порушень, ніж в другій групі (45,5% проти 18,9%) ($\chi^2 = 5,70$; $p = 0,017$). Середнє значення сумарного



показника опитувальника CFQ в першій групі становив 41, у другій – 19 ($p = 0,015$).

Для подальшого дослідження взаємозв'язку досліджуваних маркерів досліджуванні перша та друга групи були розділені на підгрупи – ЛС-ТБ/ВІЛ з депресивними порушеннями ($n = 13$) та ЛС-ТБ/ВІЛ без депресивних порушень ($n = 20$); ЛС-ТБ/ВІЛ з когнітивними порушеннями ($n = 15$) та ЛС-ТБ/ВІЛ без когнітивних порушень ($n = 18$); ЛС-ТБ з депресивними порушеннями ($n = 15$) та ЛС-ТБ без когнітивних порушень ($n = 22$). Група ЛС-ТБ не ділилася на підгрупи в залежності від когнітивних порушень через малу кількість хворих з когнітивними порушеннями ($n = 7$).

В підгрупах з ЛС-ТБ/ВІЛ в залежності від наявності когнітивних порушень відмічався статистично вищий рівень NLR у пацієнтів, які мали когнітивні порушення – 5,2 [4,2; 11,1] (проти 3,1 [2,8; 4,3] у пацієнтів без когнітивних порушень) ($p = 0,002$). Підвищений рівень NLR асоціюється зі зростанням ймовірності когнітивних порушень та демонструє добру дискримінаційну здатність за даними ROC-аналізу ($AUC = 0,824$).

Не зважаючи на те, що рівні MLR та SII не мали статистично значущої різниці ($p = 0,088$ та $p = 0,060$), в цих показників відмічалася тенденція до міжгрупових відмінностей – в підгрупі з когнітивними порушеннями вони були вищими (0,9 [0,5; 1,4] та 0,5 [0,3; 0,9]; 1752,0 [1171,0; 2929,0] та 1054,0 [841,3; 1623,0] відповідно).

Середнє значення ТІМР-1 в підгрупі ЛС-ТБ/ВІЛ з когнітивними порушеннями становив 3,9 нг/мл проти 2,7 нг/мл в підгрупі без них ($p = 0,03$).

При дослідженні мелатоніну в першій та другій досліджуваних групах відмічались нижчі його рівні у пацієнтів з депресивними порушеннями, при цьому відмічається статистично значуща різниця ($p < 0,001$ в групі ЛС-ТБ/ВІЛ та $p = 0,015$ в групі ЛС-ТБ).

У хворих з ко-інфекцією у 16 (48,5%) випадках відмічалися критерії низької прихильності до лікування, а у пацієнтів з лише туберкульозом – у 13 (35,1%). Для подальшого виявлення взаємозв'язку між критеріями низької



прихильності до лікування і наявністю депресивних та/або когнітивних порушень пацієнтів першої та другої груп знову було розділено на підгрупи: пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ з депресивними та/або когнітивними порушеннями ($n = 22$), медіана віку – 41,5 [36; 49,5] роки; пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ без депресивних та когнітивних порушень ($n = 11$); медіана віку – 42 [39; 51] роки; пацієнти з ЛС-ТБ з депресивними та/або когнітивними порушеннями пацієнти з депресивними та/або когнітивними порушеннями ($n = 18$); медіана віку – 45,5 [43; 55] років; пацієнти з ЛС-ТБ без депресивних та когнітивних порушень ($n = 19$); медіана віку – 44 [40; 51] роки. У пацієнтів з ко-інфекцією статистично значуща різниця частоти наявності критеріїв низької прихильності до лікування між підгрупами відсутня ($p > 0,05$), проте звертає на себе увагу тенденція до наявності більшої частоти критеріїв низької прихильності до лікування у пацієнтів із депресивними та/або когнітивними порушеннями. У пацієнтів з лише туберкульозом має місце статистично значуща різниця частоти наявності критеріїв низької прихильності до лікування ($p = 0,014$).

При дослідженні результатів лікування звертає на себе увагу тенденція до гірших результатів лікування у пацієнтів першої групи з депресивними та/або когнітивними порушеннями (95% ДІ 0,46-10,7). У пацієнтів другої групи відмічається тенденція до кращих результатів лікування у хворих без когнітивних та депресивних порушень, а також до частішої невдачі лікування у пацієнтів з депресивними та/або когнітивними порушеннями.

Пацієнтам третьої групи після проведення психологічної інтервенції було запропоноване повторне заповнення шкали Бека для оцінки ефективності методу психологічної корекції. Кількість пацієнтів із депресивними розладами зменшилася майже у 3 рази, а також медіана показників шкали Бека знизилася ($p = 0,039$). При проведенні порівняльного аналізу прихильності до лікування було виявлено, що у третій групі пацієнтів статистично нижчі рівні показників низької прихильності до лікування, ніж у пацієнтів першої групи ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$). Також відмічається статистично значуща різниця ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$)



більш успішного лікування у пацієнтів, що проходили психологічну інтервенцію.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено розповсюдженість депресивних та когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ. При оцінці розповсюдженості депресії в групах було встановлено, що в основній групі вона зустрічалася в 40,5% випадків, а в групі порівняння – 39,4% випадків ($p = 0,92$). Когнітивні порушення у пацієнтів першої групи зустрічалися в 45,5% випадків, тоді як у пацієнтів другої групи вони становили 18,9% випадків ($p = 0,017$). Медіана сумарного показника опитувальника SFQ в основній групі становив 41, в контрольній групі – 19 ($p = 0,015$).

Доповнено наукові дані щодо рівнів маркерів системного запалення, TIMP-1 і мелатоніну та їх можливого значення у розвитку когнітивних та депресивних порушень у хворих з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. Доведено, що в групі ЛС-ТБ/ВІЛ відмічаються вищі рівні NLR (4,1 [2,9; 6,0], в порівнянні з групою ЛС-ТБ (3,0 [2,5; 4,3] ($p = 0,034$), а також MLR (0,6 [0,4; 1,0] (0,3 [0,2; 0,5] в групі з ЛС-ТБ) ($p < 0,001$). Також визначено, що в групі ЛС-ТБ/ВІЛ вищий рівень TIMP-1, ніж ЛС-ТБ (3,3 нг/мл проти 2,2 нг/мл відповідно) ($p = 0,035$), а також нижчий рівень мелатоніну (24,9 пг/мл проти 33,2 пг/мл) ($p = 0,045$).

У пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ з когнітивними порушеннями відмічався статистично вищий рівень NLR – 5,2 [4,2; 11,1] (проти 3,1 [2,8; 4,3] у пацієнтів без когнітивних порушень) ($p = 0,002$).

У пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ та когнітивними порушеннями становив відмічався вищий рівень TIMP-1 (3,9 нг/мл проти 2,7 нг/мл у пацієнтів без них) ($p = 0,03$).

Рівні мелатоніну в обох досліджуваних групах були нижчими у пацієнтів з депресивними порушеннями ($p < 0,001$ в групі ЛС-ТБ/ВІЛ та $p = 0,015$ в групі ЛС-ТБ).



Обґрунтована доцільність психологічних інтервенцій та її позитивний вплив на прихильність лікування, а також ефективність лікування у хворих з поєднаною патологією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ. У пацієнтів третьої групи з поєднаною патологією ЛС-ТБ/ВІЛ після проведення психологічного втручання відмічалось зниження результатів шкали Бека в порівнянні з її результатами на початку лікування ($p = 0,039$). До того ж, критерії низької прихильності до лікування у третій групі нижчі, ніж у пацієнтів першої групи ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$). Результати лікування у третій групі також кращі, ніж у пацієнтів з ко-інфекцією першої групи ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$).

Практичне значення отриманих результатів. Висока частота когнітивних порушень у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ визначає необхідність їх скринінгу у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції. На основі отриманих у роботі даних було виявлено зв'язок підвищених значень NLR та MLR із наявністю когнітивних порушень, що дозволяє використовувати ці показники як додаткові предиктори когнітивних порушень у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ. Також обґрунтовано доцільність проведення психологічних інтервенцій з метою підвищення ефективності лікування.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, із них 2 статті у журналах, які індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 статті у фахових виданнях, 1 стаття у зарубіжному виданні та 8 тез в матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференцій.

Ключові слова: туберкульоз, лікарська-стійкість, ВІЛ-інфекція, депресія, когнітивні порушення, опитувальник, мелатонін, тканинний інгібітор металопротеїназ, індекси системного запалення, інфекція, психологічна допомога.



ABSTRACT

Sahaidak T.K. Clinical and immunological features and optimization of treatment in patients with drug-resistant tuberculosis on the background of HIV infection. – Qualifications scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 ‘Medicine’ (22 Health Care) - Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The dissertation is devoted to improving the management strategies of patients with drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection in general clinical practice through the study of systemic inflammatory markers (NLR, PLR, MLR, and SII), levels of TIMP-1 and melatonin, assessment of depressive and cognitive disorders in such patients, as well as substantiation of the need for psychological support to optimize treatment and increase its effectiveness.

To achieve the aim and solve the tasks, an open, prospective, observational study was conducted. In the period from November 2019 to March 2025, 103 patients with drug-resistant tuberculosis aged 23 to 69 years were examined at the inpatient department of resistant tuberculosis of the Municipal Non-Profit Enterprise “Regional Clinical Institution for Psychoneurological Care and Socially Significant Diseases” of the Zaporizhzhia Regional Council.

After inclusion/exclusion criteria assessment, patients were divided into groups: Group 1 included 33 patients with drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection (median age 42 [37; 48]) who underwent blood sampling without psychological interventions; Group 2 included 37 patients with drug-resistant tuberculosis only (median age 44 [42; 51]) who also underwent blood sampling without psychological interventions; Group 3 included 33 patients with drug-resistant tuberculosis/HIV who did not undergo blood sampling but received psychological interventions.



The most common symptoms among patients with DR-TB/HIV co-infection and those with MDR-TB alone were cough, weakness, fever, and weight loss. However, a statistically significant difference between the groups was observed only for the complaint of night sweats ($p = 0.047$). In patients with TB/HIV co-infection, infiltrative forms of tuberculosis predominated, accounting for 19 cases (57.6%), while destructive pulmonary changes were recorded in 13 patients (68.4%). The infiltrative process more frequently exhibited left-sided localization (11 cases, 64.7%), whereas in patients with DR-TB alone, right-sided localization of the infiltrative process prevailed (13 cases, 76.5%).

A comparison of neutrophil, platelet, lymphocyte, and monocyte levels was performed between the first and second groups, which served as the basis for calculating systemic inflammatory indices. The analysis demonstrated that the main group had significantly lower lymphocyte levels – 1.4 [0.9; 1.7] ($p = 0.005$) and higher monocyte levels – 0.8 [0.5; 1.1] ($p = 0.001$).

Comparison of the mean values of the studied indices revealed statistically significant differences in NLR (Group 1 – 4.1 [2.9; 6.0] vs Group 2 – 3.0 [2.5; 4.3], $p = 0.034$) and MLR (Group 1 – 0.6 [0.4; 1.0] vs Group 2 – 0.3 [0.2; 0.5], $p < 0.001$).

In addition, patients in the first group with DR-TB/HIV co-infection exhibited higher TIMP-1 levels compared to the second group (3.3 ng/mL vs 2.4 ng/mL, respectively; $p = 0.035$). In contrast, melatonin levels were lower in the first group, amounting to 24.9 pg/mL (compared to 33.2 pg/mL in the second group), with the difference also being statistically significant ($p = 0.045$).

When comparing the prevalence of depressive disorders, they were identified in 40.5% of patients in the first group (DR-TB/HIV) and in 39.4% of patients in the second group (DR-TB) ($\chi^2 = 0.009$; $p = 0.92$).

Assessment of cognitive impairment revealed a significantly higher prevalence in the first group compared to the second group (45.5% vs 18.9%) (χ^2



= 5.70; $p = 0.017$). The mean total CFQ score was also higher in the first group (41) than in the second group (19) ($p = 0.015$).

To further investigate the relationship between the studied biomarkers, the first and second groups were subdivided into the following subgroups: DR-TB/HIV patients with depressive disorders ($n = 13$) and without depressive disorders ($n = 20$); DR-TB/HIV patients with cognitive impairment ($n = 15$) and without cognitive impairment ($n = 18$); DR-TB patients with depressive disorders ($n = 15$) and without depressive disorders ($n = 22$). The DR-TB group was not stratified according to cognitive impairment due to the small number of patients with cognitive impairment ($n = 7$).

The mean values of systemic inflammatory indices did not differ significantly between all subgroups depending on the presence of depressive disorders (in all cases, $p > 0.05$).

In the DR-TB/HIV subgroups stratified by the presence of cognitive impairment, significantly higher NLR levels were observed in patients with cognitive impairment – 5.2 [4.2; 11.1] compared to 3.1 [2.8; 4.3] in patients without cognitive impairment ($p = 0.002$). An elevated NLR level is associated with an increased likelihood of cognitive impairment and demonstrates good discriminative ability according to ROC analysis (AUC = 0.824).

Although no statistically significant differences were found for MLR and SII ($p = 0.088$ and $p = 0.060$, respectively), a tendency toward intergroup differences was observed, with higher values in the subgroup with cognitive impairment (MLR: 0.9 [0.5; 1.4] vs 0.5 [0.3; 0.9]; SII: 1752.0 [1171.0; 2929.0] vs 1054.0 [841.3; 1623.0], respectively).

The mean TIMP-1 level in the DR-TB/HIV subgroup with cognitive impairment was 3.9 ng/mL compared to 2.7 ng/mL in the subgroup without cognitive impairment ($p = 0.03$).

In both study groups, lower melatonin levels were observed in patients with depressive disorders, with statistically significant differences ($p < 0.001$ in the DR-TB/HIV group and $p = 0.015$ in the DR-TB group).



In the DR-TB/HIV subgroup with cognitive impairment, the melatonin level was 31.2 pg/mL, compared to 23.1 pg/mL in patients without cognitive impairment; however, the difference was not statistically significant ($p = 0.434$).

Treatment adherence was subsequently assessed between patients in the first and second groups. Among patients with co-infection, criteria for low adherence to treatment were identified in 16 (48.5%) cases, compared to 13 (35.1%) cases among patients with tuberculosis only. To further examine the relationship between low adherence criteria and the presence of depressive and/or cognitive disorders, patients in both groups were subdivided into the following subgroups: DR-TB/HIV patients with depressive and/or cognitive disorders ($n = 22$; median age 41.5 [36; 49.5] years) and without these disorders ($n = 11$; median age 42 [39; 51] years); DR-TB patients with depressive and/or cognitive disorders ($n = 18$; median age 45.5 [43; 55] years) and without these disorders ($n = 19$; median age 44 [40; 51] years). In patients with co-infection, no statistically significant difference in the frequency of low adherence criteria was observed between subgroups ($p > 0.05$); however, a trend toward a higher frequency of low adherence was noted in patients with depressive and/or cognitive disorders. In contrast, among patients with tuberculosis only, a statistically significant difference in the frequency of low adherence criteria was observed ($p = 0.014$).

Analysis of treatment outcomes revealed a tendency toward poorer outcomes in patients of the first group with depressive and/or cognitive disorders (95% CI 0.46–10.7). In the second group, a tendency toward better treatment outcomes was observed in patients without depressive or cognitive disorders, as well as a higher frequency of treatment failure among those with depressive and/or cognitive disorders.

Patients in the third group were asked to complete the Beck Depression Inventory again after the psychological intervention to assess the effectiveness of the psychological correction. The number of patients with depressive disorders decreased nearly threefold, and the median Beck scale scores also



declined ($p = 0.039$). Comparative analysis of treatment adherence showed that patients in the third group had significantly lower rates of low adherence compared to patients in the first group ($\chi^2 = 4.20$; $p = 0.040$). In addition, a statistically significant difference was observed in treatment success, with better outcomes among patients who received psychological intervention ($\chi^2 = 4.90$; $p = 0.027$).

Scientific novelty of the obtained results. The prevalence of depressive and cognitive disorders in patients with drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection was established. Assessment of depression prevalence demonstrated that it was observed in 40.5% of cases in the main group and in 39.4% of cases in the comparison group ($p = 0.92$). The distribution of depression severity also showed no significant differences ($p > 0.05$). Cognitive impairment was identified in 45.5% of patients in the first group, compared to 18.9% in the second group ($p = 0.017$). The median total CFQ score was 41 in the main group and 19 in the control group ($p = 0.015$).

The existing scientific data on the levels of systemic inflammatory markers, TIMP-1, and melatonin and their potential role in the development of cognitive and depressive disorders in patients with DR-TB/HIV co-infection have been expanded. It was demonstrated that patients with DR-TB/HIV exhibited higher levels of NLR (4.1 [2.9; 6.0] vs 3.0 [2.5; 4.3], $p = 0.034$) and MLR (0.6 [0.4; 1.0] vs 0.3 [0.2; 0.5], $p < 0.001$) compared to patients with DR-TB alone. It was also established that TIMP-1 levels were higher in the DR-TB/HIV group than in the DR-TB group (3.3 ng/mL vs 2.2 ng/mL, respectively; $p = 0.035$), while melatonin levels were lower (24.9 pg/mL vs 33.2 pg/mL, $p = 0.045$).

Patients with DR-TB/HIV and cognitive impairment demonstrated significantly higher NLR levels – 5.2 [4.2; 11.1] compared to 3.1 [2.8; 4.3] in patients without cognitive impairment ($p = 0.002$).



Patients with DR-TB/HIV and cognitive impairment exhibited higher TIMP-1 levels (3.9 ng/mL vs 2.7 ng/mL in patients without cognitive impairment; $p = 0.03$).

Melatonin levels in both study groups were lower in patients with depressive disorders ($p < 0.001$ in the DR-TB/HIV group and $p = 0.015$ in the DR-TB group).

The feasibility of psychological interventions and their positive impact on treatment adherence and treatment effectiveness in patients with drug-resistant tuberculosis/HIV co-infection were substantiated. In patients of the third group with DR-TB/HIV co-infection, a reduction in Beck Depression Inventory scores was observed after psychological intervention compared to baseline ($p = 0.039$). Moreover, the frequency of low adherence criteria was lower in the third group than in the first group ($\chi^2 = 4.20$; $p = 0.040$). Treatment outcomes in the third group were also better than in patients with co-infection in the first group ($\chi^2 = 4.90$; $p = 0.027$).

Practical significance of the obtained results. The high prevalence of cognitive impairment in patients with DR-TB/HIV co-infection indicates the need for routine screening in this patient population. Based on the findings of this study, an association between elevated NLR and MLR values and the presence of cognitive impairment was identified, suggesting that these indices may serve as additional predictors of cognitive impairment in patients with DR-TB/HIV. Furthermore, the involvement of the implementation of psychological interventions has been substantiated as an effective approach to improve treatment outcomes.

Publications. A total of 14 scientific publications have been produced based on the dissertation, including 2 articles in journals indexed in the international scientometric database Scopus, 3 articles in peer-reviewed professional journals, 1 article in a foreign journal, and 8 abstracts in the proceedings of national and international conferences.



540177283655212†

Keywords: tuberculosis, drug resistance, HIV infection, depression, cognitive impairment, questionnaire, melatonin, tissue inhibitor of metalloproteinases, systemic inflammatory indices, infection, psychological support.



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості летальних випадків у хворих на Ко-інфекцію ТБ/ВІЛ в залежності від резистентності до протитуберкульозних препаратів в умовах протитуберкульозного диспансеру / Сагайдак Т.К. та ін. *Сучасні медичні технології*. 2019. Т. 43, №4. С. 10-15. DOI: 10.34287/ММТ.4(43).2019.2 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз причин летальних випадків, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Ахтирський О.І, Федорець А.В., Яновський А.В. – курація хворих)

2. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О., Ахтирський О. І. Ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих на ВІЛ в Запорізькій області за 2013-2017 роки. *Сучасні медичні технології*. 2020. Т. 45, № 2. С. 17-21. DOI: 10.34287/ММТ.2(45).2020.3 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз результатів лікування хворих та вплив психологічної корекції на результати лікування, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Ахтирський О. І. – курація хворих)

3. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3. С. 64–70. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.3.14711 (Сагайдак Т.К. – літературний огляд, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

4. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Особливості летальних випадків у ВІЛ-інфікованих хворих з ураженням ЦНС в умовах протитуберкульозного стаціонару за 2014-2023 роки. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 25–29. DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.5 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз уражень ЦНС у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ, статистична обробка, написання статті;



Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

5. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Клініко-рентгенологічна характеристика та ефективність лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу легень у хворих на фоні віл-інфекції в умовах кризових ситуацій. *Інфекційні хвороби*. 2025. № 4. С. 39–45. DOI: 10.11603/1681-2727.2025.4.15756 (Сагайдак Т.К. – відбір та курація хворих, аналіз клініко-рентгенологічної характеристики, прихильності та ефективності лікування пацієнтів, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

6. Сагайдак Т. К., Скороходова Н.О. Значення індексів системного запалення для діагностики когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *IV International scientific and practical conference «Implementation of modern technologies and their impact on industry»* (Paris, 27–30 Jan. 2026), 2026. P. 166–170. DOI: 10.46299/ISG.2026.1.4 (Сагайдак Т.К. – аналіз матеріалу, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

7. Сагайдак Т. К. Лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 99-100.

8. Сагайдак Т. К. Ураження ЦНС у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 100-101.

9. Сагайдак Т. К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 200-201.



10. Сагайдак Т. К. Причини невдачі лікування хіміорезистентного туберкульозу у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції. *Young science 2.0* : матеріали наук.-практ. конф., м. Київ, 20 груд. 2020 р. Київ, 2020. С. 67-68.

11. Сагайдак Т. К. Рівень мелатоніну в сироватці крові у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від ВІЛ-статусу. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 19 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 265-266.

12. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Супутня патологія у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Transformations of the individual and society: challenges of the future* : proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, Tokyo Tokyo, 08-11 Apr. 2025). Tokyo, 2025. P. 184-185. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.14. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)

13. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Діагностика та лікування в протитуберкульозному стаціонарі з туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції у Запорізькому регіоні. *Innovative development models: trends and innovations* : proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference, Athens, 22-25 Apr. 2025. Athens, 2025. С. 113-114. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.16. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)

14. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Вплив психологічної корекції на ефективність лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Development of science: theories, methodology, practice and technologies* : proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference. Paris 28-31 Oct. 2025. Paris, 2025. С. 248-249. DOI: 10.46299/ISG.2025.2.9. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)



540177283655212P

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ, КОГНІТИВНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ ПОРУШЕННЯ, МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)....	28
1.1 Розповсюдженість та ефективність лікування лікарсько-стійкого туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції в світі та Україні.....	28
1.2 Депресивні та когнітивні порушення у хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію, вплив психокорекції на ефективність лікування.....	31
1.3 Маркери запалення у хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію.....	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	49
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	49
2.2 Методи дослідження.....	55
2.3 Оцінка ефективності лікування туберкульозу.....	60
2.4 Оцінка прихильності до лікування.....	61
2.5 Надання психологічної допомоги хворим.....	61
2.6 Методи статистичної обробки даних досліджень.....	62
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ПСИХОКОГНІТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ/ВІЛ.....	64
3.1 Клініко-рентгенологічні особливості пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	64
3.2 Порівняльна характеристика абсолютних показників нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів та тромбоцитів у пацієнтів із лікарсько- стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким	



туберкульозом.....	68
3.3 Депресивні прояви та когнітивних порушень у хворих із лікарсько- стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	70
РОЗДІЛ 4 РІВНІ ІНДЕКСІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ТІМР-1 ТА МЕЛАТОНІНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІЛ-СТАТУСУ, ДЕПРЕСИВНИХ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ.....	75
4.1 Порівняльна характеристика інтегральних індексів системного запалення у пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та ізольованим лікарсько-стійким туберкульозом.....	75
4.2 Міжгрупові відмінності рівня ТІМР-1 в групах з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	79
4.3 Порівняння рівнів мелатоніну в групах з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	80
4.4 Індокси системного запалення у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від наявності депресивних та когнітивних порушень.....	81
4.5 Рівні ТІМР-1 у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від наявності депресивних та когнітивних порушень.....	86
4.6 Дослідження рівнів мелатоніну в залежності від наявності депресивних розладів та ВІЛ-інфекції.....	88
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ/ВІЛ І ЛІКАРСЬКО- СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ТА ВПЛИВ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ІНТЕРВЕНЦІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ.....	92
5.1 Оцінка прихильності до лікування у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	92
5.2 Критерії низької прихильності до лікування в залежності від	



наявності депресивних та когнітивних порушень.....	94
5.3 Обґрунтування застосування психологічної допомоги у введенні пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та план психологічної корекції.....	95
5.4 Оцінка результатів ефективності лікування у хворих з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом.....	104
5.5 Депресивні та когнітивні порушення, а також ефективність лікування у пацієнтів третьої групи з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ після психологічної інтервенції.....	108
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	115
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТОК А.....	156
ДОДАТОК Б.....	164
ДОДАТОК В.....	168



54017728365521Z1

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АРТ	– антиретровірусна терапія
ВАНР	– ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ЛЖВ	– люди, які живуть з ВІЛ
ЛС-ТБ	– лікарсько-стійкий туберкульоз
нг/мл	– нанограм на мілілітр
пг/мл	– пікограм на мілілітр
ПТП	– протитуберкульозні препарати
Риф ТБ	– рифампіцин стійкий туберкульоз
ТБ	– туберкульоз
CD4+	– cluster of differentiation 4 (CD4+ T lymphocytes, T helper cells)
MLR	– monocyte-to-lymphocyte ratio
NLR	– neutrophil-to-lymphocyte ratio
PLR	– platelet-to-lymphocyte ratio
ROC	– receiver operating characteristic
SII	– systemic immune-inflammation index
TIMP-1	– tissue inhibitor of metalloproteinases-1



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Туберкульоз (ТБ) залишається провідною причиною смерті у світі серед інфекційних захворювань, спричинених одним збудником. У 2024 році кількість людей, які захворіли на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) або туберкульоз стійкий до рифампіцину (РифТБ) становила 390 000 осіб. Серед усіх нових випадків ТБ у 2024 році 5,8% становили ЛЖВ. Ефективність лікування для хворих з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ залишається нижчим, ніж для пацієнтів без ВІЛ і становив 79% у 2023 році [35, 90].

У період з 2020 по 2024 роки в Україні частка нових епізодів ТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією знизилася з 21,7% до 15,1%. Проте, починаючи з 2019 року відмічається зниження частки ефективного лікування хворих з ко-інфекцією, який трохи покращився у 2023 році і досягнув 68%, що не відповідає цільовому рівню 85% [35].

Депресивні симптоми є поширеними серед осіб, хворих на туберкульоз, їх поширеність становить від 40% до 70%, особливо в умовах обмежених ресурсів. Коморбідність депресії та туберкульозу є зростаючою глобальною проблемою громадського здоров'я, тяжкість якої особливо посилюється в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [73, 74, 144].

Депресія є одним із ключових чинників, що впливають на якість життя, пов'язану з психічним здоров'ям у ЛЖВ. Її розповсюдженість серед ВІЛ-інфікованих осіб становить 40-60% [90, 113].

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ особливо ускладнює цей взаємозв'язок, оскільки підвищує сприйнятливність до туберкульозу та потребує більш складних схем лікування, водночас асоціюючись із вищими показниками смертності [77].

Приблизно у 50% ЛЖВ зберігаються ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні порушення (ВАНР) [57, 59, 133]. В літературі можна знайти дослідження, в яких NLR, MLR, PLR та SII [42, 49, 51, 96, 111] розглядаються як маркери



когнітивних порушень. Зростаюча кількість доказів свідчить, що дисбаланс між MMP і TIMP сприяє розвитку ВАНР шляхом порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, що полегшує проникнення інфікованих клітин і нейротоксичних речовин, а також через деградацію білків нервової тканини з подальшою загибеллю нейронів. Було встановлено, що дисбаланс між MMP і TIMP виникає як у крові, так і в центральній нервовій системі у пацієнтів із ВІЛ, особливо в осіб із нейрокогнітивними розладами [52, 53, 70].

Порушення рівня мелатоніну було визначено як фактор ризику розвитку депресії. Метаболізм мелатоніну може частково відображати депресивні процеси в головному мозку [62, 78, 79, 160].

Вибір теми дослідження зумовлений високим тягарем туберкульозу, зокрема його лікарсько-стійких форм, а також високою розповсюдженістю ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, яка асоціюється з нижчою ефективністю лікування та вищими показниками смертності у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції. Ефективність лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ залишається недостатньою. Депресивні та когнітивні порушення можуть становити додаткову перепону для підвищення цільових показників ефективності лікування для категорії таких хворих. Проте в літературі недостатньо даних щодо розповсюдження депресивних та когнітивних порушень саме в пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом та ВІЛ-інфекцією. Також відсутність достатньо досліджених біомаркерів, здатних прогнозувати ці порушення у хворих із ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ, зумовлюють актуальність дослідження ролі індексів системного запалення (NLR, MLR, PLR, SII), TIMP-1 і мелатоніну як потенційних предикторів нейропсихологічних розладів та перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Особливості перебігу та оптимізація лікування туберкульозу у



пацієнтів з деякими коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0121U109439, строки виконання 2021-2024 рр.), «Оптимізація діагностики, патогенетичного лікування та реабілітації хворих на кардіо-цереброваскулярні, легеневі, гастроінтестіальні, інфекційні хвороби, туберкульоз, асоційовані з деякими коморбідними станами, найбільш поширеними в період воєнних дій та післявоєнного відновлення України» (№ державної реєстрації 0125U004219, строки виконання 2025-12.2028 рр.)

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції шляхом виявлення у таких хворих депресивних та когнітивних порушень, встановлення ролі предикторів нейропсихологічних розладів, удосконалення застосування психологічних інтервенцій.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клініко-рентгенологічні особливості у хворих на ко-інфекцію лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ в сучасних умовах.
2. Виявити розповсюдженість депресивних та когнітивних порушень у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом у ВІЛ-інфікованих.
3. Визначити роль маркерів системного запалення (NLR, PLR, MLR і SII), TIMP-1, а також мелатоніну в перебігу лікарсько-стійкого туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції.
4. Оцінити прихильність до лікування та його ефективність у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
5. Обґрунтувати доцільність психологічних інтервенцій для підвищення ефективності лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.

Об'єкт дослідження: лікарсько-стійкий туберкульоз.

Предмет дослідження: клінічний перебіг лікарсько-стійкого туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції; значення маркерів системного запалення, TIMP-1 та мелатоніну в перебігу ко-інфекції лікарсько-стійкий



туберкульоз/ВІЛ; наявність депресивних та когнітивних порушень при поєднаній патології лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ; прихильність та ефективність лікування та роль психологічного втручання на результати лікування.

Методи дослідження: загально-клінічні (вивчення скарг, збір анамнезу, огляд і фізикальне обстеження), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної порожнини в прямій та боковій проекціях), мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методами мікроскопії мазка за Цілем-Нільсеном, Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/XDR і культуральними методами), визначення загального аналізу крові для визначення рівнів індексів системного запалення (NLR, PLR, MLR і SII), імуноферментний аналіз (показники рівнів TIMP-1 та мелатоніну), статистичні (використання статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica 13.0 («StatsoftInc», № JPZ8041382130ARCN10-J)).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено розповсюдженість депресивних та когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ. Доповнено наукові дані щодо ролі індексів системного запалення (NLR, PLR, MLR і SII), TIMP-1 та мелатоніну в розвитку депресивних та когнітивних порушень у пацієнтів на ко-інфекцію лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ. Обґрунтована доцільність психологічних інтервенцій та її позитивний вплив на прихильність лікування, а також ефективність лікування у хворих з поєднаною патологією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтована доцільність використання опитувальників для визначення у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ депресивних та когнітивних порушень, проведення психологічного втручання з метою підвищення прихильності та покращення ефективності лікування хворих.

Результати роботи впроваджені в практичну роботу комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний заклад психоневрологічної допомоги та соціально значущих хвороб» Запорізької обласної ради, Державної



Установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області», комунального некомерційного підприємства «Фтизіопульмонологічний медичний центр» Херсонської обласної ради, приватного Центра сімейної медицини (м. Запоріжжя), у навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб, кафедрі внутрішніх хвороб 3, кафедрі фтизіатрії і пульмонології, кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Наукова робота являє дослідження автора, що виконане самостійно. Сумісно з науковим керівником було обрано напрямок, тему та розроблена програма дослідження. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнено літературні дані. Здобувач самостійно провів набір пацієнтів, а також забір крові для загальноклінічних та імуноферментних досліджень. З допомогою психолога автор розробив план психологічних інтервенцій. Здобувач самостійно побудував, проаналізував та провів статистичну обробку бази даних результатів досліджень, інтерпретував їх результати, написав усі розділи дисертації, сформував основні висновки та практичні рекомендації. Разом із науковим керівником написані та підготовлені до друку статті та тези за матеріалами дослідження, при цьому внесок здобувача є пріоритетним.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя; XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя; Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Young science 2.0», 20 грудня 2020 р., м. Київ; Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя; XIV International scientific and practical conference «Transformations of the individual and society: challenges of the future»,



54017728365521Z1

April 08-11, 2025, Tokyo, Japan; The 16th International scientific and practical conference “Innovative development models: trends and innovations”, April 22 – 25, 2025, Athens, Greece; IX International scientific and practical conference «Development of science: theories, methodology, practice and technologies», October 28-31, 2025, Paris, France.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, із них 2 статті у журналах, які індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 статті у фахових виданнях, 1 стаття у зарубіжному виданні та 8 тез в матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 168 сторінках друкованого тексту і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 174 джерел (37 кирилицею та 137 латиною) та додатки. Робота ілюстрована 27 рисунками та 15 таблицями.



РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ, КОГНІТИВНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ ПОРУШЕННЯ, МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

1.1 Розповсюдженість та ефективність лікування лікарсько-стійкого туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції в світі та Україні

Туберкульоз (ТБ) залишається провідною причиною смерті у світі серед інфекційних захворювань, спричинених одним збудником. Щороку понад 10 млн людей продовжують хворіти на ТБ, а понад 1 млн помирають від цього захворювання, бо без лікування смертність від нього сягає близько 50%. У 2024 році загальна кількість смертей склала 1,23 млн [35, 90].

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) продовжує залишатися однією з ключових загроз для глобальної системи охорони здоров'я [136]. Незважаючи на досягнення у сфері діагностики та лікування, поширеність резистентних форм захворювання зберігається на високому рівні. У 2024 році кількість людей, які захворіли на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) або туберкульоз стійкий до рифампіцину (РифТБ) становила 390 000 осіб [35].

За допомогою лікування протитуберкульозними препаратами (ПТП) можнавилікувати близько 90% хворих [18]. Також кількість людей, які заражаються та хворіють на ТБ можна зменшити за допомогою різноманітних заходів, спрямованих на усунення певних чинників, що визначають захворюваність на ТБ, у тому числі ВІЛ-інфекцію. ВІЛ-інфекція є одним із ключових факторів, що сприяють переходу латентної туберкульозної інфекції в



активну форму захворювання, а також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку рецидивів туберкульозу. захворюваність на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), у 21–34 рази перевищує відповідні показники серед осіб без ВІЛ-інфекції [4, 14, 19]. У пацієнтів з ко-інфікованих відбуваються складні взаємодії між туберкульозом та ВІЛ: імунодефіцит, індукований ВІЛ, сприяє інфікуванню мікобактеріями туберкульозу (МБТ), прогресуванню захворювання та його дисемінації. У свою чергу, туберкульоз стимулює реплікацію ВІЛ та імунну активацію. У пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ зазвичай спостерігаються вищі рівні вірусного навантаження, більші вірусні резервуари, більш виражена патологічна імунна активація та вища частота дисемінованих форм туберкульозу [19, 53].

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні асоціюється зі зростанням захворюваності на лікарсько-стійкі форми туберкульозу, а також із підвищеною частотою розвитку позалегенових форм цього захворювання. З огляду на структуру шляхів передачі, на ко-інфекцію найчастіше хворіють соціально активні, працездатні особи репродуктивного віку, що має суттєві медико-соціальні наслідки. Ураження цієї категорії населення супроводжується не лише погіршенням індивідуального здоров'я, але й призводить до втрати працездатності, зниження продуктивності праці та зростання навантаження на систему охорони здоров'я і соціального забезпечення [8, 18, 19, 36].

Не зважаючи на те, що оптимізація антиретровірусної терапії (АРТ) запобігла розвитку синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу) та знизила рівень ВІЛ-асоційованої захворюваності й смертності у більшості людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ), туберкульоз залишається найпоширенішою опортуністичною інфекцією у пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), а також основною причиною госпіталізації та смерті, пов'язаної з ВІЛ, серед ЛЖВ у всьому світі. Більше 25% таких пацієнтів, як правило, помирають [14, 19, 36]. У 2024 році серед усіх померлих від ТБ, 150 тис. становили ВІЛ-інфіковані особи. Серед загальної кількості смертей від ТБ серед ЛЖВ дорослі чоловіки становили 51,9%, жінки – 46,6% [35]. В одному із



досліджень зазначається, що більшість випадків смертності після перенесеного туберкульозу у пацієнтів з ко-інфекцією спостерігалася протягом перших трьох років після завершення або припинення протитуберкульозного лікування [100].

Серед усіх нових випадків туберкульозу у 2024 році 15,8% становили люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), що підкреслює значну роль ВІЛ-інфекції у структурі захворюваності на ТБ. Така частка свідчить про тісний епідеміологічний зв'язок між цими двома інфекціями та збереження актуальності проблеми ко-інфекції на сучасному етапі. Водночас ефективність лікування у хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ залишається нижчою порівняно з пацієнтами без ВІЛ-інфекції [14, 19, 99].

Україна входить до списку країн з високим тягарем Риф/МЛС-ТБ. Серед ВІЛ-інфікованих осіб лікарсько-стійкий туберкульоз діагностується значно частіше. У період з 2020 по 2024 роки частка нових епізодів ТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією знизилася з 21,7% до 15,1%. Проте, починаючи з 2019 року відмічається зниження частки ефективного лікування хворих з ко-інфекцією, який ще не відповідає цільовому рівню 85% [35].

Також у пацієнтів із ВІЛ-асоційованим туберкульозом необхідно враховувати підвищений ризик як первинної, так і вторинної медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів, імовірність розвитку побічних реакцій, а також наявність опортуністичних інфекцій та іншої тяжкої супутньої патології. Це, в свою чергу, зумовлює розвиток поліорганної недостатності та тяжких ускладнень, що несприятливо впливають на перебіг захворювання, сприяють формуванню життєвонебезпечних станів і підвищують ризик летального наслідку [4, 6, 7, 8, 14, 19, 50].

Додаткову проблему може створювати розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС) на тлі початку антиретровірусної терапії, що у ряді випадків асоціюється з погіршенням клінічного стану пацієнтів та може призводити до тяжких наслідків [34].

До того ж, після виліковування лікарсько-стійкого туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ, часто формуються виражені залишкові зміни, що можуть



мати системний характер і включати як ураження легеневої тканини, так і зміни з боку органів позалегеневої локалізації [5].

В умовах надзвичайних ситуацій, зокрема воєнних дій та вимушеного переміщення населення в Україні, спостерігається погіршення ситуації по туберкульозу та іншим соціально небезпечним інфекційним захворюванням. Це зумовлено погіршенням житлово-побутових умов, недостатнім рівнем харчування, обмеженим доступом до медичної допомоги, тривалим перебуванням військовослужбовців у польових умовах, активними міграційними процесами та збільшенням кількості внутрішньо переміщених осіб [2].

1.2 Депресивні та когнітивні порушення у хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію, вплив психокорекції на ефективність лікування

Депресія є одним із провідних чинників глобального тягаря захворюваності. Кожен восьмий дорослий в Україні повідомляв про симптоми, що відповідали клінічній депресії; водночас лише кожна четверта особа з імовірною депресією була поінформована медичним працівником або лікарем про наявність у неї цього розладу. Крім того, лише 0,4% дорослого населення України отримували лікування депресії за допомогою антидепресантів або психологічної терапії [17].

Попри те що туберкульоз євиліковним за умови належного лікування, він і надалі залишається стигматизованим захворюванням: уражені особи часто зазнають дискримінації та соціальної ізоляції, що робить їх уразливими до розвитку психічних розладів. Коморбідність депресії та туберкульозу є зростаючою глобальною проблемою громадського здоров'я, тяжкість якої особливо посилюється в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [73, 74, 144].



Депресія є значущим предиктором затримки лікування туберкульозу, так як деякі її симптоми, такі як соціальна ізоляція та нерішучість, можуть негативно впливати на поведінку пацієнтів щодо звернення по медичну допомогу. У хворих із поєднанням туберкульозу та депресії це призводить до відтермінування встановлення діагнозу та початку лікування. Водночас депресія часто залишається недооціненою через перекриття ключових симптомів туберкульозу та депресії. Крім того, клініцисти можуть трактувати депресивні симптоми як нормальну стресову реакцію на встановлення діагнозу туберкульозу [9, 73].

Встановлено що особи з нещодавно встановленим діагнозом туберкульоз мали значно вищі стандартизовані бали депресії на вихідному етапі та вищі шанси розвитку як помірних, так і тяжких депресивних симптомів порівняно з тими, хто мав туберкульоз у минулому або не мав його в анамнезі. Ризик тяжких депресивних симптомів зберігався і через 4 роки, що може свідчити про тривалий психологічний тягар, пов'язаний із діагнозом, який виходить за межі безпосереднього періоду лікування [73, 89].

Зв'язок між туберкульозом і депресією може мати двобічний характер. Продукція прозапальних цитокінів і ослаблення імунітету, що спостерігаються при депресії, можуть підвищувати вразливість пацієнтів до розвитку туберкульозу. Крім того, депресія часто супроводжується нехтуванням самоглядом, що також є фактором ризику інфікування туберкульозом [9, 47].

Психологічне навантаження у пацієнтів із туберкульозом не зменшується в міру лікування, а нерідко зберігається або навіть посилюється на окремих етапах терапії, що підкреслює необхідність безперервної підтримки психічного здоров'я протягом усього курсу лікування [117].

Депресія може впливати на поведінку щодо звернення по медичну допомогу, а також пов'язана зі зниженням прихильності до лікування та гіршими клінічними наслідками, при цьому в уражених осіб спостерігаються вищі шанси переривання лікування або летального наслідку. Це викликає



особливе занепокоєння з огляду на появу лікарсько-стійких штамів туберкульозу [9, 108].

Медикаментозне лікування туберкульозу у пацієнтів із депресією є складним завданням, що зумовлено значною взаємодією між протитуберкульозною терапією (ПТП) та антидепресантами. Такі взаємодії можуть призводити як до зниження ефективності лікування, так і до підвищення ризику токсичності як протитуберкульозних препаратів, так і психотропних засобів [73].

Взаємозв'язок між туберкульозом і депресією зумовлений наявністю численних спільних факторів ризику, зокрема бідності, стигматизації та коморбідних станів, таких як ВІЛ-інфекція, цукровий діабет і недоїдання [117].

Депресія є одним із ключових чинників, що впливають на якість життя, пов'язану з психічним здоров'ям у ЛЖВ. Її розповсюдженість серед ВІЛ-інфікованих осіб становить 40-60%. Стигматизація стосовно ВІЛ являється одним із факторів ризику розвитку депресії у таких пацієнтів та впливає на якість їх життя. У таких осіб наявна депресія може призводити до зловживання психоактивними речовинами та ризикованої сексуальної поведінки, що підвищує ймовірність інфікування ВІЛ. У свою чергу, встановлення діагнозу ВІЛ може спричиняти подальше поглиблення депресії, формуючи «порочне коло». В окремих випадках сама АРТ може спричиняти депресію як побічний ефект на препарати (наприклад, ефавіренз). Крім того, дослідження показали, що депресія асоціюється зі зниженням якості життя, швидшим прогресуванням до СНІДу та підвищенням частоти опортуністичних інфекцій [90, 113].

Психічні розлади пов'язані із запаленням у загальному населенні і можуть також сприяти запаленню у ЛЖВ. Згідно з нейрогенезною гіпотезою депресії, порушення настрою та емоцій пов'язане з погіршенням нейрогенезу, і його відновлення є критичним фактором для ремісії захворювання. [46]

Дослідження також показали, що депресія пов'язана з прихильністю до АРТ, яка сприяє зменшенню вірусної реплікації та зниженню вірусного навантаження до рівня, за якого вірус не передається, а також запобігає



подальшому зниженню кількості CD4+-клітин. Низька прихильність до АРТ може призводити до мутацій вірусу, розвитку лікарської резистентності та неефективності лікування ВІЛ. У підсумку це спричиняє активне розмноження вірусу, руйнування імунної системи та зростання частоти опортуністичних інфекцій [71, 90,113].

Подолання проблем психічного здоров'я та вживання психо-активних речовин шляхом інтеграції допомоги з психічного здоров'я у рутинне ведення ВІЛ-інфекції є одним із ключових пріоритетних напрямів, визначених у Глобальній стратегії з протидії СНІДу на 2021–2026 роки, оскільки доведено, що такий підхід покращує як психічні, так і загальні показники здоров'я серед ЛЖВ [90, 161].

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ особливо ускладнює цей взаємозв'язок, оскільки підвищує сприйнятливість до туберкульозу та потребує більш складних схем лікування, водночас асоціюючись із вищими показниками смертності [71, 153]. Раннє виявлення й втручання щодо депресії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на рівні первинної медичної допомоги можуть покращити загальну якість життя. Один із оглядів показав, що люди, які живуть з ВІЛ, у яких був діагностований великий депресивний розлад і які отримували антидепресанти, мали вищу прихильність до антиретровірусної терапії. Затримка лікування є одним із чинників, які сприяють високому рівню смертності серед пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ [113].

Отримані результати досліджень підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із туберкульозом. Медичні працівники, які здійснюють діагностику та лікування хворих на туберкульоз, повинні усвідомлювати співіснування туберкульозу й депресії та рутинно проводити скринінг на депресію. Застосування психотерапії для лікування депресії з одночасним лікуванням туберкульозу може стати ключем до покращення клінічних результатів у пацієнтів із цією коморбідністю [9, 89].

На сьогодні психологічна підтримка часто обмежується інформуванням пацієнтів щодо природи захворювання та заходів зі зменшення стигматизації в



сімейному та професійному середовищі. Обсяг психотерапевтичних втручань залишається недостатнім і нерідко не передбачає залучення фахівця-психолога, покладаючись на медичний персонал із базовою підготовкою. Доведено, що професійний психологічний супровід медикаментозного лікування сприяє зниженню рівня психоемоційного напруження та соматичного дискомфорту, покращенню здатності до саморегуляції і міжособистісної взаємодії в умовах стаціонару. У зв'язку з цим питання інтеграції соціально-психологічної допомоги у фтизіатричну практику доцільно враховувати при розробці національних стандартів лікування туберкульозу [9].

Попередні дослідження продемонстрували клінічну доцільність лікування психологічних аспектів туберкульозу, тому подальші наукові дослідження мають бути спрямовані на розробку ефективних і доступних втручань для лікування депресії у пацієнтів із туберкульозом з метою подолання подвійного тягара туберкульозу та депресії [89].

Центри лікування туберкульозу повинні розробити настанови щодо скринінгу та лікування депресії серед пацієнтів із туберкульозом. Хворі на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ можуть отримати значну користь від інтеграції інструментів скринінгу психічного здоров'я та направлення на лікування в систему протитуберкульозної допомоги – незалежно від того, чи надається вона на первинному, вторинному або третинному рівні медичної допомоги та незалежно від наявності МЛС-ТБ або ШЛС-ТБ [89, 102, 166].

З огляду на значний ризик депресії серед цієї популяції, слід і надалі розвивати інтеграцію клінічної допомоги при туберкульозі/ВІЛ із послугами у сфері психічного здоров'я. Для людей, які живуть із туберкульозом та мають супутні стани, зокрема ВІЛ, депресію і розлади, пов'язані з уживанням психоактивних речовин, у контексті складних соціальних детермінант здоров'я, таких як стигматизація та безробіття, доступність комплексних послуг є критично важливою для підтримки їхнього здоров'я та благополуччя [113].

Основу підходів до лікування становлять різні когнітивно-поведінкові інтервенції та стратегії, зокрема мотиваційне інтерв'ювання, терапія вирішення



проблем, поведінкова активація та навчання методам релаксації. Результати окремих досліджень свідчать про їхню перспективність, що вказує на потенційні переваги їх впровадження в системі охорони здоров'я. Водночас залишається недостатньо вивченим питання щодо того, наскільки пояснювальні моделі депресії, на яких ґрунтуються ці підходи у країнах з високим рівнем доходу, є універсальними та придатними для крос-культурного застосування [68, 147, 158].

У країнах з високим рівнем доходу встановлено, що окремі когнітивні та поведінкові чинники суттєво впливають на розвиток депресії, зокрема румінація та процеси, пов'язані з поведінковою активацією. Румінація, як і дефіцит поведінкової активації розглядаються як ключові механізми, що впливають на виникнення, вираженість і тривалість депресії. Більшість когнітивно-поведінкових моделей, розроблених і апробованих у країнах з високим рівнем доходу, інтегрують ці два компоненти, акцентуючи увагу як на когнітивних, так і на поведінкових процесах. Суттєва роль поведінкової активації у формуванні депресії серед ЛЖВ має важливе значення для розробки терапевтичних підходів в умовах обмежених ресурсів. Терапія, спрямована на підвищення рівня залученості до ціннісно-орієнтованої діяльності та посилення поведінкової активності з метою покращення настрою, може становити ключовий компонент лікування депресії серед пацієнтів з ВІЛ [68, 167].

Психосоціальні втручання, спрямовані на лікування поширених психічних розладів, повинні враховувати низку ключових чинників, зокрема стигматизацію, соціально-економічні труднощі, почуття провини, вразливість членів сім'ї, страх інфікування, особливості переконань щодо здоров'я, а також необхідність розвитку самоефективності та підтримки родини [9].

Після системного інфікування вірус імунодефіциту людини проникає в мозок, перетинаючи гематоенцефалічний бар'єр за допомогою інфікованих моноцитів з периферичної крові. Ці інфіковані моноцити диференціюються на резидентні макрофаги, вивільняють інфекційні частинки для зараження та впливу на пермісивні резидентні клітини-спостерігачі, такі як мікроглія та інші



гліальні клітини. Нейрони не інфікуються, але ці клітини найбільш чутливі до дисфункції через присутність ВІЛ у ЦНС. Нейрональна дисфункція, що проявляється як порушення когнітивної функції, утворює синдром, який спільно називається ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади (ВАНР) [57, 59, 133].

Молекулярні механізми, що лежать в основі нейропатогенезу ВАНР, ймовірно, численні та різноманітні, залежно від генетичних і екологічних факторів. Деякі можливі механізми, що лежать в основі ВАНР, включають передчасну активацію апоптозу, дисфункцію аутофагії, підвищений окислювальний стрес і змінений кальцієвий гомеостаз. Важливу роль у всіх цих процесах виділяють функціям мітохондрій. Дійсно, порушення мітохондріального поділу та злиття, мітофагії, мітохондріального транспорту, сигналізації кальцію та апоптозу були названі як етіології ВАНР [59, 137, 157].

Астроглії імунно-активовані в мозку людей з ВІЛ-асоційованими нейрокогнітивними розладами. Стимуляція астроглії ВІЛ або відповідними стимулами *in vitro* викликає експресію запальних цитокінів і астрогліоз [98, 142].

Інфікування центральної нервової системи (ЦНС) є майже універсальною характеристикою нелікованої ВІЛ-інфекції і супроводжується підвищеною імунною активацією та запаленням у ЦНС, що часто проявляється підвищенням концентрацій різноманітних запальних біомаркерів. Нейрональне ушкодження та неврологічна дисфункція при ВІЛ-інфекції, ймовірно, мають важливі імунопатологічні компоненти, за яких цілісність неінфікованих нейронів порушується внаслідок процесів у сусідніх клітинах, насамперед у макрофагах і, ймовірно, в астроцитах, хоча точний внесок окремих вірусних та запальних молекул у розвиток ушкодження *in vivo* залишається здебільшого гіпотетичним [59, 142].

В одному з досліджень продемонстровано, що більший час, приділений практиці когнітивно-поведінкової терапії, заснованої на усвідомленості, міг призвести до зниження концентрації ІЛ-6 і TNF- α в організмі. Також було



показало, що в учасників, які практикували когнітивно-поведінкову терапію, засновану на усвідомленості, спостерігалось значне підвищення психологічного благополуччя, а також прийняття ВІЛ-хвороби та сприйняття її позитивних аспектів. Водночас рівень ІЛ-10, який має протизапальну дію, не показав значного зниження, що корелювало б з практикою когнітивно-поведінкової терапії, заснованої на усвідомленості. Є деякі докази того, що протизапальна дія ІЛ-10 може бути захисною в умовах хронічного запалення у ЛЖВ. Порухення балансу ММР/ТІМР у головному мозку належить до явищ, асоційованих із нейрозапаленням, і інтенсивно вивчається при багатьох неврологічних станах [59, 70, 109, 131].

Аутопсійні дослідження пацієнтів зі СНІДом показали, що патологічні зміни ЦНС виявляються у 75–90% досліджених випадків. Не зважаючи на ефективні режими АРТ, приблизно у 50% ЛЖВ зберігаються ВАНР. Найбільш розповсюдженими формами ВАНР є асимптомне та легке нейрокогнітивне порушення. Пацієнти, які страждають на легші форми ВАНР, мають труднощі з робочою пам'яттю, виконавчими функціями та швидкістю обробки інформації [97, 174].

При подальшому розвитку системної інфекції може виникнути тяжка дисфункція головного мозку та синдром, який на теперішній час об'єднують під терміном ВІЛ-асоційована деменція. Додатково до цієї проблеми, ВІЛ-інфіковані пацієнти живуть довше, а отже, стикаються з віковими супутніми захворюваннями, а також із проблемами, пов'язаними з життям з ВІЛ-інфекцією та хронічним впливом АРТ [57, 101, 151].

Ефективні терапевтичні стратегії для запобігання або зменшення ВАНР у цих пацієнтів можуть допомогти знизити залежність від послуг охорони здоров'я та матимуть величезний економічний вплив, подовжуючи життя та продуктивність [97, 170].



1.3 Маркери запалення у хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію

Дослідження маркерів запалення у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ є важливим для більш глибокого розуміння патофізіологічних особливостей перебігу обох захворювань [38, 61, 81, 156].

Існують дані про те, що NLR, MLR, PLR та SII достовірно вищі у пацієнтів з деструктивними формами легеневого туберкульозу, порівняно з хворими без деструкцій. Проте результати регресійного аналізу показали, що NLR, MLR та SII не мали незалежного зв'язку з наявністю деструкцій у хворих на туберкульоз [105, 145, 155].

NLR може використовуватися як потенційний маркер для диференціації туберкульозу та саркоїдозу. Також його пов'язують з тяжкістю перебігу ТБ та рекомендують для застосування як орієнтовний показник у клінічному веденні пацієнтів з активним ТБ [75, 141].

MLR також розглядають як потенційний діагностичний маркер при ТБ. Було встановлено, що високий рівень цього індексу на початку лікування асоціювався з підвищеним ризиком повільної конверсії мокротиння [105, 141, 155].

Лімфоцити та моноцити проникають через гематоенцефалічний бар'єр та можуть взаємодіяти з гліальними клітинами ЦНС, що, в свою чергу, робить їх периферичні співвідношення більш чутливими індикаторами активного нейрозапалення [111].

В іншому дослідженні було показано, підвищений рівень NLR у периферичній крові на момент встановлення амнестичних легких когнітивних порушень асоціювався з більш швидким прогресуванням когнітивного дефіциту та вищою частотою переходу в деменцію. Інші дослідження продемонстрували, що значення NLR прямо корелюють із прогресуванням когнітивних порушень. Крім того, високі рівні NLR розглядалися як фактор ризику подальшого розвитку деменції поряд із віком та цереброваскулярними



факторами ризику. Проте інші вчені не виявили взаємозв'язку між рівнем NLR та когнітивними функціями у пацієнтів із нелікованим психозом [42, 49, 51, 96].

Деякі вчені пов'язують підвищений рівень SII із розвитком депресії у хворих на ТБ. Ряд досліджень встановили, що індекси системного запалення (NLR, MLR, PLR та SII) підвищуються у пацієнтів із шизофренією [104].

Із моменту їх відкриття тканинні інгібітори металопротеїназ (TIMPs) привертають увагу багатьох науковців завдяки своїй ролі в різноманітних фізіологічних і патологічних процесах. Родина TIMP складається з чотирьох представників (TIMP-1, -2, -3 і -4), які мають значну гомологію та з певною специфічністю інгібують матриксні металопротеїнази (ММР) [76].

ММР – це сімейство протеаз, які відіграють важливу роль у ремоделюванні тканин і нейрозапаленні. ММР експресуються в головному мозку астроцитами та мікроглією та беруть участь у численних фізіологічних і патологічних процесах, включно із запаленням, загоєнням ран і фіброзом, у яких ремоделювання тканин відіграє ключову роль. Ці білки залучені до патогенезу нейродегенеративних захворювань і пов'язані з когнітивним зниженням та атрофією головного мозку [40, 77].

З огляду на їх повсюдну присутність в організмі, активність TIMPs варіює залежно від уражених тканин: у патогенезі певних захворювань вона підвищується в одних тканинах і знижується в інших. TIMPs беруть участь у пригніченні метастазування та ангиогенезу при онкологічних захворюваннях, а також у підтримці нейрональної регуляції та окремих клітинних функцій. Баланс між ММР і TIMPs є критично важливим для підтримання гомеостазу позаклітинного матриксу, тоді як порушення цього балансу може призводити до патологічних змін, зокрема до розвитку злоякісних новоутворень. Також добре відомо, що ММР/TIMP залучені до широкого спектра як фізіологічних (наприклад, ангиогенез і нейрогенез), так і патофізіологічних процесів (зокрема нейрозапалення та демієлінізація) в головному мозку [76, 77].

Хоча TIMP-1 контролює активність ММР-1–3, -7–13 та -16, він має найсильнішу спорідненість до ММР-2 та ММР-9. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів



підвищена секреція MMP-2 та MMP-9 спричиняє деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до руйнування ендотеліальних бар'єрів і, таким чином, сприяє поширенню ВІЛ-інфекції в тканинах. Повідомлялося, що зниження експресії TIMP-1 з часом потенційно сприяє підвищенню схильності до ВІЛ-інфекції в паренхімі мозку [118].

Серед чотирьох представників родини TIMPs саме TIMP-1 вирізняється тим, що проявляє певні ефекти не лише шляхом зв'язування з різними формами MMP. TIMP-1 виявляється в біологічних рідинах і більшості тканин та органів і стимулює клітинний ріст, а також бере участь у різних патологічних процесах, зокрема деградації позаклітинного матриксу, запаленні, фіброзі, апоптозі, диференціації та ангиогенезі, підвищується при гострій травмі такі як ушкодження шкіри, ураження легень і серцево-судинні пошкодження [76].

Існують дані, що виявляють неоднозначні тенденції щодо змін рівнів MMP-9 і TIMP-1 або співвідношення MMP-9/TIMP-1 у процесі постінсультної реабілітації та їхнього значення для функціонального стану, а також впливу на відновлення когнітивних функцій і зменшення депресивної симптоматики у пацієнтів після інсульту [76, 88, 154].

TIMP-1 продукується нейронами, мікроглією, астроцитами або ендотеліальними клітинами та разом із MMP-9 регулює ремоделювання позаклітинного матриксу центральної нервової системи. Підвищені рівні TIMP-1 і MMP-9 можуть порушувати мікросудинний базальний шар і призводити до лейкоареозу, що, у свою чергу, спричиняє когнітивні порушення та деменцію [40].

Зростаюча кількість доказів свідчить, що дисбаланс між MMP і TIMP сприяє розвитку ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів (ВАНР) шляхом порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, що полегшує проникнення інфікованих клітин і нейротоксичних речовин, а також через деградацію білків нервової тканини з подальшою загибеллю нейронів [52, 53, 70].

Було встановлено, що дисбаланс між MMP і TIMP виникає як у крові, так і в центральній нервовій системі у пацієнтів із ВІЛ, особливо в осіб із



нейрокогнітивними розладами. Порушення балансу між ММП і ТІМР може робити істотний внесок у порушення цілісності та функції гематоенцефалічного бар'єра при ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладах [118]. Рівень ТІМР-1 у спинномозковій рідині (СМР) продемонстрував найвищу кореляцію зі співвідношенням альбуміну в СМР/крові, що узгоджується з попередніми спостереженнями щодо цього маркера та дисфункції гематоенцефалічного бар'єра. До таких асоціацій також належала кореляція з рівнем у СМР ТІМР-1, що, ймовірно, пов'язано з ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра або іншими клітинними змінами, характерними для групи пацієнтів із ВІЛ-асоційованою деменцією. У лікворі пацієнтів із ВАНР спостерігається підвищення експресії ТІМР-1. Він є ключовим регулятором підтримання балансу ММП/ТІМР у головному мозку та що його регуляція відрізняється за умов гострих і тривалих запальних стимулів. Також було повідомлено, що плазмові рівні ТІМР-1 достовірно корелюють із показниками нейрокогнітивної діяльності, зокрема складної уваги, когнітивної гнучкості, психомоторної швидкості та виконавчих функцій, у когорті ВІЛ-позитивних осіб. Крім того, ТІМР-1 діє як нейропротекторний агент при ВІЛ-інфекції, захищаючи нейрони від апоптозу та зберігаючи нейрональну архітектуру [52, 53, 132].

ТІМР-1 характеризується високим рівнем експресії в легенях. Підвищені рівні ТІМР-1 порівняно з ММП можуть сприяти розвитку легеневого фіброзу, тоді як нижчі рівні ТІМР-1 відносно ММП можуть посилювати деградацію колагену в інтерстиціальному просторі, спричиняючи ушкодження легеневої тканини [1, 164].

Раніше було встановлено, що ТІМР-1 відіграє важливу роль в імунній відповіді при туберкульозі. ТІМР також можуть бути ключовими чинниками у розвитку фіброзу, який є характерною ознакою загоєння туберкульозної інфекції. ТІМР розглядаються як потенційні біомаркери туберкульозу з високою чутливістю та специфічністю для диференціації ТБ від здорових осіб. Порушення балансу між активністю ТІМР і ММП пов'язують із тяжкістю туберкульозу [1]. Також добре відомо й описано, що рівні ТІМР-1 є значно



вищими при активному туберкульозі порівняно з іншими легневими захворюваннями, такими як пневмонія. Хоча роль TIMP при туберкульозі залишається до кінця не з'ясованою, *Mycobacterium tuberculosis* вважається здатною агресивно порушувати баланс між ММП і TIMP [82, 138].

Мелатонін відіграє ключову роль у біологічній регуляції циркадних ритмів, сну, репродукції, ендокринних функцій і нейропротекції. Він виступає плейотропним модулятором, який забезпечує сезонну адаптацію, впливає на когнітивні процеси та нейронні мережі мозку, що лежать в основі психічних захворювань, зокрема депресії [79, 83, 119, 159].

Мелатонін — це гормон, пов'язаний із регуляцією циркадних ритмів. У пацієнтів із депресією часто виявляють порушення циркадних ритмів, що клінічно проявляється безсонням і ранніми пробудженнями. Ці дані свідчать про тісний зв'язок між мелатонінергічною системою та депресивною симптоматикою, тому порушення рівня мелатоніну було визначено як фактор ризику розвитку депресії [79]. Метаболізм мелатоніну в периферичній крові може частково відображати депресивні процеси в головному мозку. Порушення секреції мелатоніну може сприяти розвитку афективних розладів у таких пацієнтів. Крім того, мелатонін пригнічує вивільнення глутамату та зменшує його інгібувальний вплив на мозковий нейротрофічний фактор, що знижує ушкодження нейронів гіпокампа й сприяє покращенню когнітивних функцій у пацієнтів із великим депресивним розладом [60, 78, 127].

Рецептори мелатоніну представлені у двох основних формах — мембранній та ядерній. Мембранні рецептори MT1 і MT2 відіграють важливу роль у реалізації біологічних ефектів мелатоніну, зокрема варіабельність функціонування рецептора MT2 може впливати на індивідуальну відповідь на антидепресивну терапію та розглядається як потенційний чинник, пов'язаний зі зниженням ризику рецидиву депресивного розладу. В умовах експериментального вимкнення рецептора MT2 відзначалося значне зростання когнітивного навантаження та рівня тривожності, а також формування депресивноподібної поведінки. Водночас накопичені дані свідчать, що миші з



вимкненням MT1 демонструють ангедонію, відчай та депресивну поведінку, а також циркадні нейробиологічні порушення. MT1 і MT2 розглядаються як потенційні терапевтичні мішені для лікування депресивного розладу. Повідомлялося, що рівні мелатоніну були достовірно нижчими у групі з несуйцидальною самопошкоджувальною поведінкою у пацієнтів із великим депресивним розладом [62, 78, 79, 160].

Більшість клінічних досліджень підтверджують наявність порушень секреції мелатоніну у пацієнтів із депресією. Експериментальні роботи продемонстрували, що екзогенний мелатонін чинить антидепресивний ефект [44, 60, 119].

У одному із досліджень було продемонстровано достовірно вищі рівні мелатоніну в сироватці крові у пацієнтів із депресією порівняно з контрольною групою, що узгоджується з попередніми даними. Підвищені рівні мелатоніну у пацієнтів із першим епізодом депресії можуть бути зумовлені фармакологічною дією антидепресантів. Водночас в іншому дослідженні повідомлялось про значно знижені рівні мелатоніну в сироватці у пацієнтів із великою депресією. Такі розбіжності можуть бути пов'язані з різним часом забору крові або різними методами визначення рівня мелатоніну. Особливо слід зазначити, що у групі з рекурентною депресією рівні мелатоніну були значно вищими, ніж у контрольній групі. Більш рані дослідження показали, що антидепресанти можуть спричиняти значне підвищення рівня метаболітів мелатоніну в сечі у пацієнтів із великою депресією, які відповідають на лікування. Тому можна припустити, що підвищення сироваткового рівня мелатоніну у пацієнтів із рекурентною депресією також може бути пов'язане з фармакологічною дією антидепресивних препаратів. Порівняння змін рівнів мелатоніну в сироватці крові, виявлених у дослідженнях, дає підстави припустити, що стадія захворювання може суттєво впливати на сироватковий рівень мелатоніну у пацієнтів із депресією [60, 78].

Мелатонін володіє нейропротекторними властивостями за рахунок зв'язування вільних радикалів, а також має протизапальну активність.



Лікування мелатоніном зменшує когнітивну дисфункцію шляхом відновлення антиоксидантного балансу, пригнічення оксидативного стресу та запального каскаду, а також апоптичної загибелі клітин. Він має високу біодоступність, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр [62, 63, 120, 130, 140, 162].

Його імуномодулювальні ефекти зумовлені складними та багатофакторними механізмами. Ці ефекти пов'язані з його циркадними властивостями, включно з рецептор-опосередкованою модуляцією продукції цитокінів, клітинної міграції та презентації антигену імунокомпетентним клітинам. Мелатонін розглядають як «іmunний буфер», оскільки він здатний стимулювати іmunну відповідь за умов іmunосупресії та у фізіологічних станах, водночас пригнічуючи її під час запалення. Провідна роль мелатоніну у підтриманні захисної системи організму підтверджується результатами досліджень *in vivo* з безперервною світловою експозицією або фармакологічним пригніченням за допомогою пропранололу, що призводить до дефіциту мелатоніну та супроводжується вираженим зниженням як гуморальної, так і клітинної іmunної відповіді. Крім того, як у здорових, так і в іmunосупресованих моделях мелатонін продемонстрував здатність підвищувати активність природних кілерів (NK-клітин), моноцитів і хемотаксичну відповідь нейтрофілів, а також посилювати функціонування В-клітин і цитокінів Т-хелперів 1 типу, одночасно знижуючи Th2-відповідь. Натомість за наявності запалення мелатонін діє як інгібітор інфільтрації нейтрофілів, знижує рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6 і TNF- α , та індукує вивільнення протизапальних медіаторів, зокрема IL-10. Імовірно, одним із ключових механізмів реалізації цього ефекту є пригнічення ядерного фактора κ B (NF- κ B) – транскрипційного фактора, який контролює експресію різних запальних медіаторів. Вважається, що протизапальні та прозапальні ефекти мелатоніну є двома сторонами одного процесу, спрямованого на забезпечення ефективної іmunної відповіді проти інвазивного патогена шляхом збалансування вродженого та набутого іmunітету [43, 84, 121, 122, 129, 163, 173].



Мелатонін є потужним антиоксидантом, який легко проникає в клітини, зокрема в мітохондрії, де бере участь у мітохондріальному енергетичному метаболізмі та зменшує ушкодження мітохондрій, спричинені оксидативним стресом [62, 122, 128, 129].

Мелатонін запобігає розвитку нейрозапальної відповіді та нейротоксичності, спричинених вірусами, у нейрональних клітинах, тому його розглядають як потенційний противірусний засіб, у тому числі для лікування нейропатологічних проявів, індукованих вірусними інфекціями. У ВІЛ-інфікованих осіб описано зворотну кореляцію між рівнями мелатоніну та ІЛ-12 у плазмі крові та прогресуванням захворювання [43, 45, 93, 126, 149, 150].

Будучи молекулою з багатогранною дією, мелатонін може впливати на перебіг інфекційних захворювань, зокрема туберкульозу. Першим доказом цього став його захисний ефект в експериментальній моделі септичного шоку у тварин. Згодом ці результати були підтверджені й розширені в різних тваринних моделях та у людей із сепсисом [124, 125, 148, 169]. Було показано, що полімікробний сепсис у мишей підвищує експресію рецепторів MT2 у нейтрофілах, а введення мелатоніну захищає тварин шляхом посилення бактерицидної активності нейтрофілів. *In vivo* мелатонін протидіє патогенним бактеріальним інфекціям через різні сигнальні шляхи, зокрема NF- κ B, TLR2/4 та регуляцію активних форм кисню. Спостереження говорять про те, що поєднання мелатоніну з антибіотиками може бути дуже перспективним підходом у боротьбі з інфекціями, у тому числі з туберкульозом [55, 116, 122, 123].

Роль мелатоніну у формуванні запальної відповіді в легенях і його вплив на клінічний перебіг туберкульозу та ефективність протитуберкульозної терапії зумовлює перспективність дослідження цього гормону, що дасть змогу зменшити ризик тяжкого перебігу, ускладнень та негативного прогнозу і підвищити прихильність до протитуберкульозної терапії. Туберкульоз, як і багато інших інфекцій, характеризується циклічним перебігом, пов'язаним з певною періодичністю розмноження МБТ, ступенем вірулентності та змінами



імунного статусу населення. Аналіз доступних наукових джерел показав, що туберкульозна інфекція може бути пов'язана із сезонністю, яка зумовлена коливаннями активності імунного статусу. Ці процеси корелюють і супроводжуються характерними змінами рівня мелатоніну. Такий каскадний взаємозв'язок є важливим для формування адаптивних реакцій організму на захворювання або терапевтичне лікування. В деяких дослідження встановлено, що середній рівень мелатоніну в плазмі крові знижений у пацієнтів з туберкульозом порівняно зі здоровими особами [33].

Резюме

Туберкульоз, особливо лікарсько-стійкий, залишається однією з провідних причин смертності серед інфекційних захворювань у світі, при чому поєднана інфекція туберкульоз/ВІЛ значно ускладнює перебіг захворювання, знижує ефективність лікування та підвищує ризик летального наслідку. Незважаючи на досягнення протитуберкульозної та антиретровірусної терапії, рівень успішного лікування у пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ залишається недостатнім, що визначає необхідність пошуку додаткових факторів, що впливають на прогноз.

Депресивні та когнітивні порушення є поширеними серед хворих на туберкульоз і ВІЛ-інфекцію та суттєво впливають на прихильність до лікування, своєчасність звернення за медичною допомогою та клінічні результати. Депресія має двобічний зв'язок із туберкульозом і ВІЛ, формуючи «порочне коло», що погіршує перебіг обох захворювань. Водночас вищевказані розлади можуть бути пов'язані із системним запаленням та нейробиологічними механізмами, зокрема порушенням нейрогенезу та функціонування ЦНС.

Важливе значення у патогенезі туберкульозу та ВІЛ-інфекції мають маркери системного запалення (NLR, PLR, MLR та SII), які асоціюються з тяжкістю перебігу захворювання, ризиком ускладнень та можуть відображати нейрозапальні процеси. Особливу увагу привертають тканинні інгібітори



металопротеїназ, зокрема TIMP-1, що беруть участь у ремоделюванні тканин, регуляції запалення та нейропротекції, а також можуть бути залучені до розвитку когнітивних порушень при ВІЛ-інфекції та туберкульозі. Метатонін, у свою чергу, виступає важливим нейроімунomodулятором із антиоксидантними та протизапальними властивостями, що пов'язані із регуляцією когнітивних функцій і розвитком депресивних розладів.

Сучасні підходи до лікування депресії у пацієнтів із ТБ/ВІЛ включають як фармакологічні, так і психосоціальні втручання. Однак застосування антидепресантів обмежується потенційними лікарськими взаємодіями з ПТП, що обґрунтовує доцільність ширшого використання психотерапевтичних методів. Когнітивно-поведінкові підходи демонструють свою перспективність, особливо в умовах з обмеженими ресурсами.

Отже, результати аналізу літератури свідчать про необхідність комплексного підходу до ведення пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, що включає як патофізіологічні, так і психосоціальні аспекти, зокрема роль запальних маркерів, нейроімунних механізмів і психічного здоров'я у покращенні результатів лікування.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження проводилось в КНП «ОКЗПНД та СЗХ» ЗОР м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження у паралельних групах включено 103 хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз з та без супутньої ВІЛ-інфекції у віці від 28 до 69 років, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. За віком та гендерними показниками групи були зіставні та вірогідно не відрізнялися.

В якості критеріїв включення використовувалися наступні положення:

- хворі, які підписали інформовану згоду на проведення дослідження,
- хворі зі лікарсько-стійким туберкульоз (рифампіцин-резистентний ТБ, ТБ із множинною лікарською стійкістю, ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю),
- хворі, які на момент госпіталізації не отримували протитуберкульозну терапію або отримували її менше одного місяця,
- хворі з ВІЛ-інфекцією.

Критерії виключення:

- Н-Рез ТБ (туберкульоз зі стійкістю до ізоніазиду),
- хворі з ризиком лікарсько-стійкого туберкульозу (пацієнти, які мали контакт із хворими на ЛС-ТБ),
- гострі психотичні стани, тяжкі психічні розлади, виражені порушення свідомості,
- хворі з органічною патологією ЦНС,
- тяжкий загальний стан, який унеможливило б обстеження,



- відмова від участі в дослідженні.

Діагноз «туберкульоз» встановлювалися Наказу МОЗ України від 25.02.2020 №530 "Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі" [13] та від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „Туберкульоз“» [12] та підтверджувався виділенням МБТ за допомогою методів мікроскопії мокротиння, ПЛР (Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/XDR), посівом мокротиння на рідкому та твердому середовищах (автоматизована система «ВАСТЕК-960» та середовище Левенштейна-Йенсена відповідно), а також за допомогою рентгенологічних методів.

Діагноз «ВІЛ» встановлювався згідно Наказу МОЗ України від 16.11.2022 № 2092 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“» [11] та від 03.06.2025 № 916 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» [10] за допомогою швидких та тестів проводився у три етапи. Перший (скринінговий) етап проводився за допомогою ШТ WANTAI, другий (верифікаційний) – SD bioline, третій (ідентифікаційний) – FirstResponse.

Для вирішення поставлених мети та завдань роботи хворих було розділено на три групи. У першу групу були включені хворі з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33), яким проводився забір крові для визначення маркерів системного запалення, а також рівнів TIMP-1 та мелатоніну; психологічна інтервенція їм не проводилася. Медіана віку – 42 [37; 48] роки, чоловіки – 70% (23 особи), жінки – 30% (10 осіб). В другу групу були включені пацієнти з лише ЛС-ТБ (n = 37), яким також проводився забір крові для визначення маркерів системного запалення, а також рівнів TIMP-1 та мелатоніну без проведення психологічної інтервенції. Медіана віку – 44 [42; 51] роки, чоловіки – 68% (25 осіб), жінки – 32% (12 осіб). У третю групу були включені пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33), забір крові яким не проводився; у цій групі проводилися психологічні інтервенції. Медіана віку – 41 [39; 47] рік, чоловіки – 67% (22 особи), жінки – 33% (11 осіб).

Для визначення взаємозв'язку наявності когнітивних та депресивних порушень з досліджуваними показниками, прихильністю до лікування, а також



ефективності лікування, перша та друга групи були розділена на наступні підгрупи.

Перша група:

- група 1a – пацієнти, які мали депресивні порушення (n = 13); медіана віку – 40 [37; 48] років; чоловіки склали 69 % (9 осіб), жінки 31% (4 особи);
- група 1b – пацієнти без депресивних порушень (n = 20); медіана віку – 42 [39; 49] роки; чоловіки склали 80% (16 осіб), жінки – 20% (4 особи);
- група 1c – пацієнти, які мали когнітивні порушення (n = 15); медіана віку – 42 [33; 56] роки; чоловіки склали 73% (11 осіб), жінки – 27% (4 особи);
- група 1d – пацієнти без когнітивних порушень (n = 18); медіана віку 41,5 [37,75; 48,75] роки; чоловіки склали 73% (13 осіб), жінки – 28% (5 осіб);
- група 1e – пацієнти з депресивними та/або когнітивними порушеннями (n = 22); медіана віку – 41,5 [36; 49,5] роки; чоловіки склали 68% (15 осіб), жінки – 32% (7 осіб);
- група 1f – пацієнти без депресивних та когнітивних порушень (n = 11); медіана віку – 42 [39; 51] роки; чоловіки склали 82% (9 осіб), жінки – 18% (2 особи).

Друга група:

- група 2a – пацієнти, які мали депресивні порушення (n = 15); медіана віку – 44 [43; 52] роки; чоловіки склали 53% (8 осіб), жінки – 47% (7 осіб);
- група 2b – пацієнти без депресивних порушень (n = 22); медіана віку – 44,5 [40; 51] років; чоловіки склали 82% (18 осіб), жінки – 18% (4 особи).
- група 2c – пацієнти з когнітивними порушеннями (n = 7); медіана віку – 52 [34; 63] роки; чоловіки склали 29% (2 особи), жінки – 71% (5 осіб);
- група 2d – пацієнти без когнітивних порушень (n = 30); медіана віку – 44 [42; 50] роки; чоловіки склали 83% (25 осіб), жінки – 17% (5 осіб);
- група 2e – пацієнти з депресивними та/або когнітивними порушеннями (n = 18); медіана віку – 45,5 [43; 55] років; чоловіки склали 61% (11 осіб), жінки – 39% (7 осіб);



- група 1f – пацієнти без депресивних та когнітивних порушень ($n = 19$); медіана віку – 44 [40; 51] роки; чоловіки склали 90% (17 осіб), жінки – 10% (2 особи).

Дослідження відповідає правилам ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), чинного законодавства України щодо морально-етичних норм біоетики, про що свідчить протокол № 4 від 12.03.2026 р. Комісії з питань біоетики ЗДМФУ.

Дизайн роботи наведено на рисунку 2.1.1.

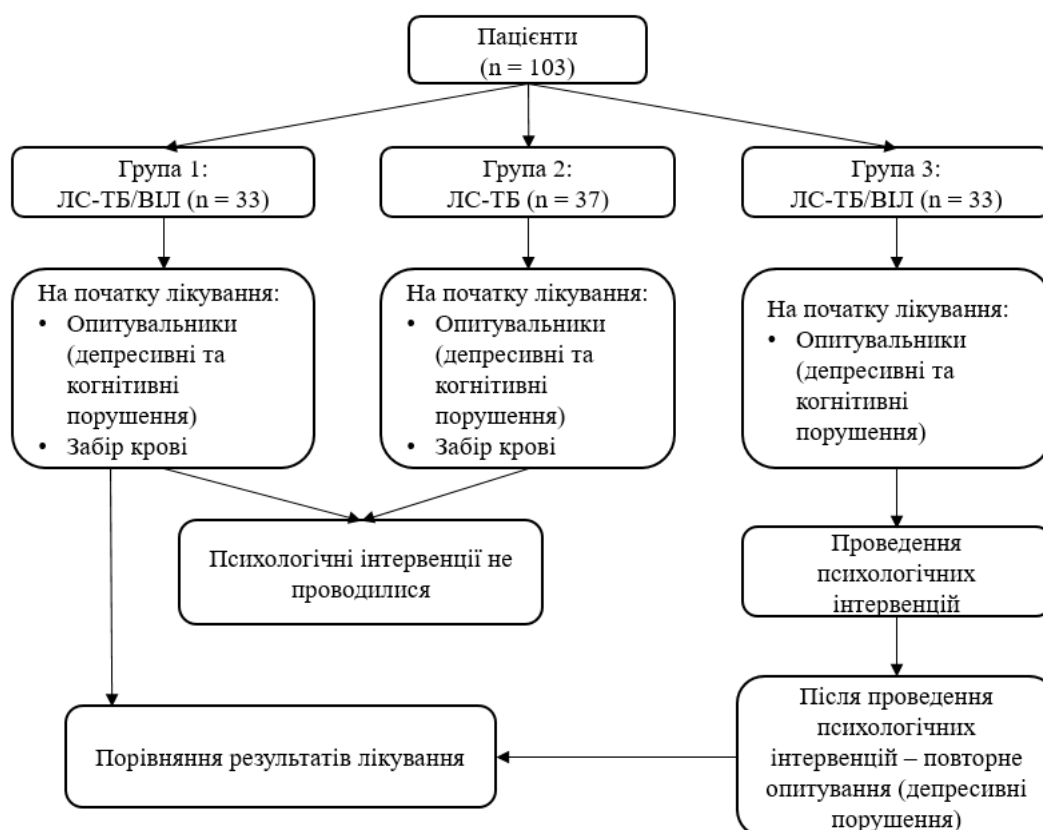


Рисунок 2.1.1 – Дизайн дослідження.



Наукова робота складалася з наступних напрямків:

- дослідження клініко-рентгенологічних особливостей у хворих на ко-інфекцію лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ в сучасних умовах.
- визначення поширеності депресивних та когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та лише ЛС-ТБ з метою встановлення впливу ВІЛ-інфекції на психо-емоційний статус;
- дослідження індексів системного запалення, ТІМР-1 та мелатоніну для оцінки їх відмінності від ВІЛ-статусу, а також наявності депресивних та когнітивних порушень;
- визначення впливу психологічних інтервенцій у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ на ефективність лікування та обґрунтувати доцільність мультидисциплінарного підходу у веденні таких пацієнтів.

На шпитальному етапі проводили: анамнестичне, загально-клінічне, біохімічне, рентгенологічне, мікробіологічне, культуральне, молекулярно-генетичне дослідження, забір крові, психологічне тестування хворих.

Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз проводилось у відповідності до Наказу МОЗ України від 25.02.2020 №530 "Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі" [13] та від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „Туберкульоз“» [12], хворі з супутньою ВІЛ-інфекцією отримували АРТ згідно Наказу МОЗ України від 16.11.2022 № 2092 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“» [11] та від 03.06.2025 № 916 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» [10].

По закінченні стаціонарного етапу більшість хворих продовжували отримувати амбулаторне лікування. Контакт з хворими здійснювався при їх проходженні планових обстежень в диспансерному відділенні КНП «ОКЗПНД та СЗХ» ЗОР щомісяця.

Аналіз результатів лікування проводився згідно даних отриманих при аналізі історій хвороб стаціонарних хворих та амбулаторних карток після їх



виписки зі стаціонару. Після закінчення лікування (вдале лікування, перерване лікування, невдача лікування, вибув зі спостереження, смерть) хворі виключалися з дослідження.

В дисертаційній роботі використовується загально-прийнята термінологія затверджена експертами ВООЗ.

Клінічна характеристика пацієнтів. У пацієнтів першої групи переважна більшість випадків туберкульозу легень була діагностована під час самостійного звернення за медичною допомогою – у 28 осіб (84,8%), тоді як під час профілактичних оглядів захворювання було виявлено у 5 пацієнтів (15,2%). У другій групі туберкульоз також найчастіше встановлювали при зверненні до лікаря – у 35 обстежених (94,6%), тоді як у межах профілактичних обстежень його було виявлено лише у 2 випадках (5,4%). Така ж сама ситуація спостерігалася і в третій групі – при зверненні до лікаря було виявлено 32 (97,0%), при профогляді – 1 (3,0%) хворий.

Нові випадки туберкульозу в першій групі встановлено у 20 (60,6%) осіб, повторні – у 13 (39,4%), в другій групі – 20 (55,1%) та 17 (44,9%) відповідно, в третій – 22 (66,7%) та 11 (33,3%) відповідно.

У першій групі пацієнтів спостерігалися наступні супутні захворювання: зловживання алкоголем – 13 (39,4%), орофарингеальний кандидоз – 5 (15,2%), герпетична інфекція – 2 (6,1%), глухота – 2 (6,1%), серцево – судинна патологія – 2 (6,1%), вірусні гепатити В та С – 2 (6,1%), псоріаз – 1 (3,0%), ХОЗЛ – 1 (3,0%).

У другій групі пацієнтів була наступна супутня патологія: зловживання алкоголем – 12 (32,4%), цукровий діабет – 6 (16,2%), серцево-судинна патологія – 4 (10,8%), саркоїдоз – 1 (2,7%), псоріаз – 1 (2,7%), хронічне захворювання нирок – 1 (2,7%) і хронічний отит з туговухістю – 1 (2,7%).

У третій групі спостерігалися наступні супутні нозології: зловживання алкоголем – 16 (48,5%), орофарингеальний кандидоз – 4 (12,1%), герпетична інфекція – 1 (3,0%), серцево – судинна патологія – 5 (15,2%), вірусні гепатити В та С – 8 (24,2%).



У більшості хворих з першої групи (25 – 75,7%) ВІЛ-позитивний статус був встановлений до госпіталізації в протитуберкульозний заклад. Антиретровірусну терапію до початку госпіталізації приймали 18 пацієнтів (61,1%). У 8 (24,3%) випадках одночасно діагностовано ТБ легень та ВІЛ-інфекцію. У третій групі у більшості хворих також ВІЛ-позитивний статус був встановлений до госпіталізації в протитуберкульозний заклад (20 – 60,6%). Антиретровірусну терапію до початку госпіталізації приймали 15 пацієнтів (45,5%). У 10 (30,3%) випадках одночасно діагностовано ТБ і ВІЛ.

Медіана рівня CD4+-клітин у першій групі – 140 [70; 201] клітин/мл. У 12 (36,4%) пацієнтів вірусне навантаження становило менше 40 РНК-копій/мл, що можна розцінювати як невизначено мале. Медіана встановленого вірусного навантаження з – 24171 [1125; 100362] РНК-копій/мл. У третій групі медіана CD4+-клітин – 218 [73; 414] клітин/мл. У 8 (24,2%) пацієнтів вірусне навантаження становило менше 40 РНК-копій/мл. Медіана встановленого вірусного навантаження з – 15080 [58; 320500] РНК-копій/мл.

2.2 Методи дослідження

Всі пацієнти проходили ретельне клінічне обстеження, з обов'язковим з'ясуванням скарг та анамнезу, отриманням даних об'єктивного фізикального, лабораторного та інструментального дослідження у відповідності до загальноприйнятих протоколів [10-13].

Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, що включало:

- рентгенологічне дослідження: рентгенографія органів грудної порожнини в прямій (за показаннями в боковій) проекціях,
- мікроскопічне (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка),



- молекулярно-генетичне (дослідження мокротиння за допомогою тестової системи Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/XDR),
- культуральне (посів мокротиння для виділення резистентних штамів МБТ (тест медикаментозної чутливості – ТМЧ) проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій системі «ВАСТЕК-960» та на щільні середовища Левенштейна-Йенсена),
- загальний і біохімічний аналізи крові,
- загальний аналіз сечі,
- електрокардіографію, ФЗД, рентгенологічне дослідження легень.

Хворим з супутньою ВІЛ-інфекцією додатково проводилось дослідження мокротиння на пневмококи та дослідження крові на рівні CD4+-клітин та вірусного навантаження.

Лабораторні дослідження. На базі лабораторій Запорізького державного медико-фармацевтичного університету проводились наступні дослідження: визначення показників загального аналізу крові, концентрація у сироватці крові ТІМР-1 (Навчально-науковий медико-лабораторний центр з віварієм ЗДМФУ) та мелатоніну. (Клініко-діагностична лабораторія УК ЗДМФУ).

Оцінка депресивних порушень. Для оцінки депресивної симптоматики застосовували шкалу Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Застосування цього опитувальника допомагає оцінити психічне здоров'я пацієнта та може бути достатнім для оцінки депресивних симптомів, а також доцільною рутинною складовою обстеження пацієнтів [110, 112, 135].

Опитувальник складається з 21 пункту, кожен із яких відображає окремий симптом депресії (афективні, когнітивні, мотиваційні та соматичні прояви). Кожен пункт містить чотири варіанти відповіді, що відповідають різному ступеню вираженості симптому та оцінюються від 0 до 3 балів.

Сумарний показник визначали шляхом підсумовування балів за всіма пунктами; загальна кількість балів могла варіювати від 0 до 63. Чим вищим був



сумарний показник, тим більшою вважалася вираженість депресивної симптоматики.

Інтерпретацію результатів здійснювали за такими критеріями: 0–9 балів – відсутність депресії; 10–18 балів – легкий ступінь; 19–29 балів – депресія середньої тяжкості; 30–63 бали – тяжка депресія.

Отримані результати використовували як для категоріальної оцінки ступеня депресії, так і для подальшого статистичного аналізу.

Пацієнти першої та другої групи заповнювали опитувальники лише на початку лікування, пацієнти третьої групи – на початку лікування та повторно після закінчення психологічних інтервенцій.

Дослідження когнітивної сфери. Для оцінки когнітивних функцій у досліджуваних пацієнтів було використано Cognitive Failures Questionnaire (CFQ; Broadbent et al., 1982). Застосування цього опитувальника обумовлене його спрямованістю на виявлення повсякденних когнітивних збоїв, пов'язаних із порушеннями уваги, робочої пам'яті, виконавчого контролю та регуляції цілеспрямованої поведінки.

CFQ є валідованим і широко використовуваним інструментом у клінічних та експериментальних дослідженнях, що дозволяє кількісно оцінювати індивідуальні відмінності у частоті когнітивних помилок, які мають безпосереднє значення для повсякденного функціонування. Дані сучасних метааналітичних досліджень свідчать про наявність стійкого зв'язку між показниками CFQ та об'єктивними результатами виконання завдань на окремі компоненти виконавчих функцій, зокрема оновлення робочої пам'яті, інгібування та підтримуваної уваги, що підтверджує його конструктивну валідність і характеризується належним рівнем надійності [58, 92, 172].

Опитувальник CFQ містить 25 запитань, які оцінюються за 5-бальною шкалою Лайкерта від 0 («Ніколи») до 4 («Дуже часто»). Загальний бал отримують шляхом підсумовування відповідей на всі пункти; він може коливатися від 0 до 100. Вищі значення свідчать про більшу частоту когнітивних збоїв.



З огляду на відсутність офіційного діагностичного порогового значення CFQ, когнітивні порушення визначалися операціонально на підставі сумарного балу опитувальника. Значення $CFQ \geq 46$ балів розцінювалися як показник клінічно значущої вираженості суб'єктивних когнітивних збоїв, що відповідає підходам, застосовуваним у популяційних та клінічних дослідженнях для виділення осіб із підвищеною частотою когнітивних помилок.

Даний опитувальник пацієнти всіх груп заповняли на початку лікування.

Одержання цільної венозної крові. Забір крові виконували голкою з ліктьової вени вранці, натще у вакуумні пробірки з антикоагулянтом та транспортували до медико-лабораторного центру з наступним визначенням показників загального аналізу крові.

Одержання плазми. Забір крові виконували голкою з ліктьової вени вранці, натще у вакуумні пробірки EDTA і гелем, що розділює. Далі проводилося центрифугування протягом 10-15 хвилин при швидкості 3000 хв^{-1} . Після цього отриману плазму відокремлювали та переливали в пробірки типу Eppendorf, далі негайно заморожували та зберігали при температурі не менше $-22 \text{ }^\circ\text{C}$ до моменту проведення імуноферментного аналізу ІФА. За 24 год перед проведенням дослідження зразки переміщали в холодильну камеру з температурою від $+2 \text{ }^\circ\text{C}$ до $+8 \text{ }^\circ\text{C}$.

Визначення тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів та розрахунок індексів системного запалення. Дослідження проводилося за допомогою аналізатора гематологічного MEK-9100K (Nihon Konден). Задля забезпечення рівномірного розподілу клітинних елементів крові, перед проведенням аналізу зразки ретельно перемішували. Після цього пробірки встановлювали у автоматичний автоподавач аналізатора. Прилад автоматично відбирає необхідний об'єм крові, здійснює його розведення реагентами та подає до вимірювальних каналів. Для визначення лейкоцитарної формули еритроцити попередньо піддавалися лізису лізуючим реагентом, після чого здійснювався підрахунок і диференціація лейкоцитів. Підрахунок формених елементів крові здійснювався імпедансним методом із використанням



гідродинамічного фокусування. При проходженні клітин через апертурний отвір між електродами виникають короточасні зміни електричного опору, що реєструються аналізатором у вигляді електричних імпульсів. Кількість імпульсів відповідає кількості клітин, а їх амплітуда пропорційна розміру клітин. На основі отриманих даних автоматично визначалися кількість тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів, а також формувалися відповідні гістограми розподілу клітин. Результати дослідження відображалися на дисплеї аналізатора. Діапазон даного методу становить: лейкоцити – $1,5\text{--}24,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцити – $55\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$. Референтні значення: тромбоцити – $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофіли – $1,8\text{--}6,5 \times 10^9/\text{л}$; лімфоцити – $1,1\text{--}5,0 \times 10^9/\text{л}$; моноцити – $0,04\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$.

Отримані показники використовувалися для подальшого розрахунку індексів системного запалення (NLR, PLR, MLR та SII). Розрахунок проводився за наступними формулами:

$$\text{NLR} = \text{кількість нейтрофілів} / \text{кількість лімфоцитів}$$

$$\text{PLR} = \text{кількість тромбоцитів} / \text{кількість лімфоцитів}$$

$$\text{MLR} = \text{кількість моноцитів} / \text{кількість лімфоцитів}$$

$$\text{SII} = (\text{кількість тромбоцитів} \times \text{кількість нейтрофілів}) / \text{кількість лімфоцитів}$$

Визначення рівнів концентрації мелатоніну. Дослідження проводилося на імуноферментному аналізаторі ImmunoChem-2100. Мікропланшет, що входить до складу діагностичного набору, попередньо вкритий мелатоніном людини, куди додається зразок досліджуваної крові. Під час реакції мелатонін у зразку конкурує з фіксованою кількістю мелатоніну, іммобілізованого на твердій фазі, за зв'язування з біотинільованими детекційними антитілами, специфічними до мелатоніну людини. Після цього надлишок кон'юганту та незв'язані компоненти зразка видаляють шляхом промивання. Далі в кожному лунку планшета додають кон'югат авідин–пероксидаза хрому та інкубують. Потім у кожному лунку додають розчин субстрату ТМВ. Фермент-субстратна реакція зупиняється додаванням стоп-розчину, при цьому відбувається зміна кольору з синього на жовтий. Оптичну щільність вимірюють



спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм \pm 2 нм. Концентрацію мелатоніну у досліджуваних зразках визначають шляхом порівняння значень оптичної щільності зі стандартною калібрувальною кривою. Діапазон даного методу становить 15,63-1000 пг/мл. Референтне значення 10-40 пг/мл.

Визначення рівнів концентрації TIMP-1. Дослідження проводилося на повноплашковому імуноферментному аналізаторі SIRIO S. Мікропланшет, що входить до складу набору, попередньо вкритий антитілом, специфічним до людського TIMP-1. Стандарти або зразки додають у лунки мікропланшета, де вони зв'язуються зі специфічним антитілом. Далі послідовно додають біотинільоване детекційне антитіло, специфічне до людського TIMP-1, та кон'югат авідин-пероксидаза хрому (HRP), після чого проводять інкубацію. Незв'язані компоненти видаляють шляхом промивання. У кожен лунку додають субстратний розчин. Лунки, що містять людський TIMP-1, біотинільоване детекційне антитіло та кон'югат авідин-HRP, набувають синього забарвлення. Фермент-субстратну реакцію зупиняють додаванням стоп-розчину, після чого колір змінюється на жовтий. Оптичну щільність вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм \pm 2 нм. Значення оптичної щільності є пропорційним концентрації людського TIMP-1. Концентрацію TIMP-1 у зразках визначають шляхом порівняння значень OD зі стандартною калібрувальною кривою.

2.3 Оцінка ефективності лікування туберкульозу

Лікування пацієнтів проводилося із застосуванням режимів протитуберкульозної терапії з включенням бедаквіліну відповідно до стандартів ведення хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Усі пацієнти з супутньою ВІЛ-інфекцією отримували антиретровірусну терапію відповідно до чинних наказів.

Оцінку ефективності лікування проводили по завершенню основного курсу лікування за наступними показниками:



- припинення бактеріовиділення (визначені методом мікроскопії та посіву);
- позитивна рентгенологічна динаміка в легенях за даними рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини;
- зникнення клінічних симптомів.

По завершенню лікування пацієнту надавали статус ефективності лікування:

- Успішне лікування (об'єднувало в собі поняття «вилікуваний» та «завершив лікування»)
- Невдача лікування
- Перерване лікування (об'єднувало в собі поняття «перерване лікування» та «вибув»)
- Помер

2.4 Оцінка прихильності до лікування

Критерії низької прихильності до лікування:

- зловживання алкоголем в умовах стаціонару;
- зловживання наркотиками в умовах стаціонару;
- самовільний пропуск прийому мінімум двох доз ПТП.

Якщо у пацієнта спостерігався хоча б один із вищезазначених критеріїв, то вважалось, що в даного хворого низька прихильність до лікування і його відносили до відповідної підгрупи.

2.5 Надання психологічної допомоги хворим

За участю психолога автором на основі результатів власного дослідження було розроблено структурований план психологічної інтервенції для хворих на ко-інфекцію ЛС-ТБ/ВІЛ. Психологічні консультації проводилися в окремому кабінеті на території КНП «ОКЗПНД та СЗХ» ЗОР. Зустрічі мали індивідуальний характер і розпочиналися після отримання інформованої згоди пацієнта на стаціонарному етапі лікування. У разі виписки пацієнта до



завершення запланованого курсу інтервенцій, психологічна підтримка продовжувалася на амбулаторному етапі, що дозволяло забезпечити безперервність психокорекційного впливу. Питання, пов'язані з медичними аспектами лікування, обговорювалися з дослідником, що сприяло узгодженості між психологічною та медичною складовими терапевтичного процесу. Такий підхід забезпечував мультидисциплінарну взаємодію та дозволяв комплексно впливати на стан пацієнтів, враховуючи як клінічні, так і психоемоційні особливості перебігу захворювання.

2.6 Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистична обробка даних проводилася із застосуванням пакету ліцензійної програми Statistica 13.0 («StatsoftInc», № JPZ8041382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично значущою вважалася відмінність $p < 0,05$.

Нормальність розподілу кількісних ознак визначався за допомогою тесту Шапіро-Уїлка [115]. Оскільки більшість даних мала розподіл, що відрізняється від нормального, вони були представлені у вигляді $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ [171]. Враховуючи відсутність нормального розподілу використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок [143].

Для оцінки достовірності відмінностей між якісними характеристиками застосовували двосторонній точний критерій Фішера та критерій χ^2 Пірсона [152].

ROC-аналіз [139] з побудовою кривих операційних характеристик (ROC curve, receiver operating characteristic curve) застосовували з метою оцінки прогностичної здатності нейтрофіло-лімфоцитарного (NLR) співвідношення щодо наявності когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.

ROC-криві будували в межах логістичної регресійної моделі. Діагностичну ефективність показників оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC) з розрахунком чутливості та специфічності. Порогові значення (cut-off)



для NLR визначали на основі ROC-аналізу за критерієм оптимального співвідношення чутливості та специфічності (індекс Юдена).

З метою оцінки зв'язку NLR з наявністю когнітивних порушень застосовували логістичний регресійний аналіз із побудовою уніваріантних моделей прогнозу. Результати регресійного аналізу наведено у вигляді відношення шансів (OR) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ). Значення OR понад одиницю свідчило про підвищення ймовірності наявності когнітивних порушень при зростанні відповідного показника, тоді як OR менше одиниці вказувало на зниження такої ймовірності.



РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ПСИХОКОГНІТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ/ВІЛ

3.1 Клініко-рентгенологічні особливості пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Початковим етапом дослідження стало визначення скарг у хворих з туберкульозом в залежності від ВІЛ-статусу. Найпоширенішими скаргами в першій і другій групах були кашель, загальна слабкість, підвищення температури тіла та втрата маси тіла. Водночас статистично значущу різницю між групами виявлено лише щодо скарги на нічну пітливість — вона частіше реєструвалася у пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ (69,7%), ніж у хворих на ЛС-ТБ (43,2%) ($\chi^2 = 3,94$; $p = 0,047$). Для інших скарг статистично значущих відмінностей не встановлено ($p > 0,05$ у всіх випадках).

Структура скарг пацієнтів у досліджуваних групах зображена в таблицях 3.1.1 та 3.1.2.

Таблиця 3.1.1 – Респіраторні скарги пацієнтів в залежності від ВІЛ-статусу

	Кашель	Задишка	Кровохаркання
ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33)	25 (75,8 %)	27 (66,7 %)	5 (15,2 %)
ЛС-ТБ (n = 37)	30 (81,1%)	27 (73%)	4 (10,8%)

Таблиця 3.1.2 – Інтоксикаційні скарги пацієнтів в залежності від ВІЛ-статусу

	Слабкість	Нічна пітливість	Зниження апетиту	Втрата ваги	Підвищення температури тіла
ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33)	27 (81,8 %)	23 (69,7 %)	18 (54,5 %)	23 (69,7 %)	25 (75,8 %)
ЛС-ТБ (n = 37)	30 (81,1%)	16 (43,2%)	25 (67,6%)	27 (73%)	24 (64,9%)

Зіставлення клінічних форм туберкульозу в досліджуваних групах представлено на рисунку 3.1.1.

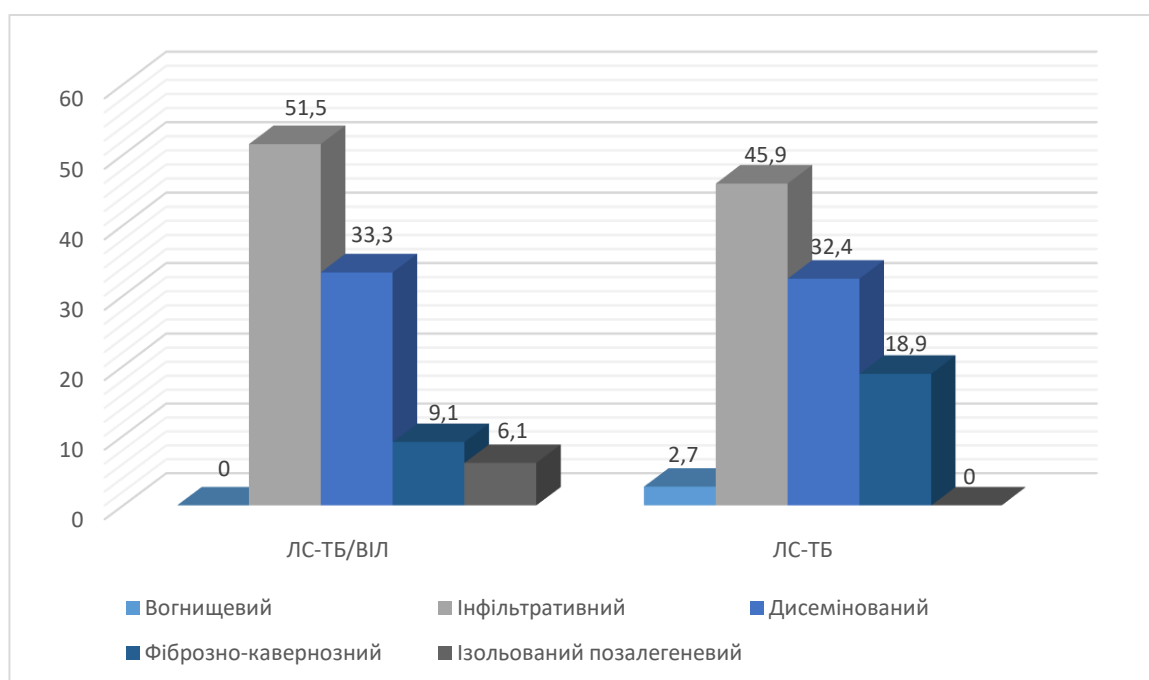


Рисунок 3.1.1 – Порівняльна характеристика частоти клінічних форм туберкульозу у групах ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ, %.

В обох групах переважали інфільтративна та дисемінована форми легеневого туберкульозу. В основній групі не було випадків вогнищевого



туберкульозу, в той час як у групі порівняння – відсутній ізольований позалегеновий ТБ ($p > 0,05$).

Поєднання легеневого туберкульозу з позалегеновими формами у першій групі спостерігалось у 9 пацієнтів (27,3%). У другій групі таке поєднання відмічено в 11 випадках (29,7%). Серед позалегенових локалізацій виявлено ураження трахеобронхіального дерева, лімфатичних вузлів, плеври та хребта.

В першій групі сума випадків інфільтративного та дисемінованого туберкульозу становила 28 (84,8%), деструктивні форми – 21 випадок (75,0%). Розмір деструкцій варіював від 1 до 6 см. В другій групі сума випадків інфільтративного та дисемінованого туберкульозу становила 29 (78,4%), деструктивні форми – 24 випадки (82,8%). Розмір деструкцій варіював від 1 до 8 см.

У пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ переважали інфільтративні форми туберкульозу – 19 випадків (57,6 %), при цьому деструктивні зміни легень реєструвалися у 13 хворих (68,4 %). Інфільтративний процес частіше мав лівобічну локалізацію – 11 випадків (64,7 %), при ЛС–ТБ була правобічна локалізація інфільтративного процесу – 13 випадків (76,5 %).

Усі дисеміновані процеси в другій групі мали розповсюджений характер та займали всі легеневі поля. Деструкції виявлено у 11 хворих (91,7 %), їх розміри становили від 1 до 8 см.

У пацієнтів першої групи фіброзно-кавернозний туберкульоз реєструвався рідше та становив 9,1% (3 випадки) порівняно з 18,9% (7 випадків) серед осіб другої групи; однак міжгрупова різниця не була статистично значущою ($p = 0,24$). Розміри деструкцій варіювали від 3 до 10 см.

У 26 пацієнтів (78,8%) з ЛС-ТБ/ВІЛ бактеріовиділення було виявлено всіма доступними лабораторними методами діагностики (мікроскопія, культуральний та молекулярно-генетичний методи). У 3 пацієнтів (9,1%) МБТ були виявлені лише молекулярно-генетичним методом. У 31 пацієнта (83,8%) з ЛС-ТБ було виявлено МБТ всіма методами дослідження.



Профілі резистентності до протитуберкульозних препаратів наведено на рисунку 2.1.2.

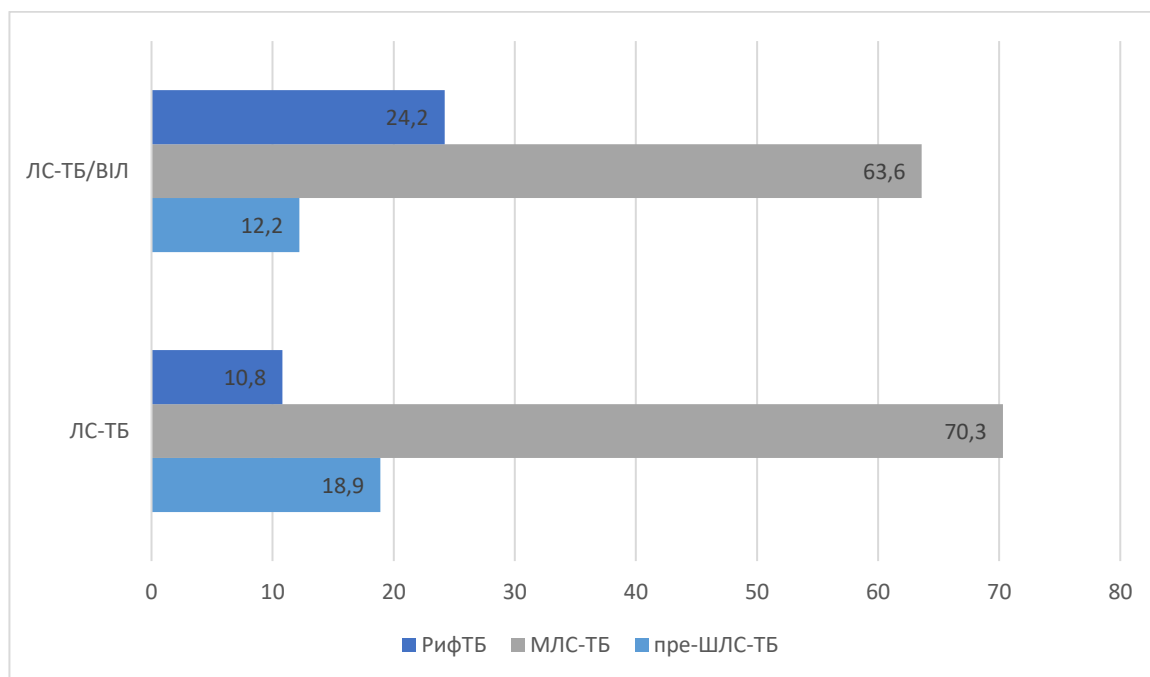


Рисунок 2.1.2 – Профілі резистентності в досліджуваних групах в залежності від ВІЛ-статусу, %.

В обох групах найчастіше спостерігалися випадки МЛС-ТБ. Рідше зустрічалися РифТБ та пре-ШЛС-ТБ.

Наступним етапом стало дослідження лабораторних показників у хворих першої і другої груп, що наведені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3 – Лабораторні показники крові у хворих з ЛС-ТБ в залежності від ВІЛ-статусу

Показник	При госпіталізації		Через 2 міс. лікування		При виписці	
	ЛС-ТБ/ВІЛ	ТБ	ЛС-ТБ/ВІЛ	ТБ	ЛС-ТБ/ВІЛ	ТБ
1	2	3	4	5	6	7



Продовження таблиці 3.1.3.

1	2	3	4	5	6	7
Гемоглобін, г/л	117,2 ±26,1	128,9 ±23,2	115,8 ±27,3	127,5 ±20,6	123,2 ±21,9	127,5 ±20,6
ШОЕ, мм рт. ст.	25,7±18,6	21,7±18,4	36,7±20,1*	18,6±18,9*	18,9±14,9	16,9±15,6
Тимолова проба, од.	9,35±5,29	6,00±3,89	8,57±5,61	5,01±4,22	9,14±6,54*	5,00±3,09*
АЛТ, од/л	0,58±0,38	0,48±0,29	0,66±0,56	0,59±0,52	0,48±0,29	0,70±0,74
АСТ, од/л	0,51±0,29	0,50±0,54	0,51±0,32	0,50±0,54	0,55±0,48	0,50±0,54

Примітка. * – Статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Статистично значущу відмінність ($p < 0,05$) за показником ШОЕ виявлено між першою та другою групами через два місяці лікування. Крім того, при виписці між цими групами визначено достовірну різницю за результатами тимолової проби ($p < 0,05$).

3.2 Порівняльна характеристика абсолютних показників нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів та тромбоцитів у пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом /ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Перед розрахунком індексів системного запалення були оцінені рівні абсолютних показників нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів і тромбоцитів периферичної крові у пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ і хворих із ЛС-ТБ, з метою визначення інформативності їх значень як самостійних показників.

Міжгрупове порівняння цих показників проводилося за допомогою критерію Манна–Уїтні та наведено в таблиці 3.1.1.



Таблиця 3.2.1 – Порівняння показників загального аналізу крові в досліджуваних групах

Показник, $10^9/\text{л}$	Група ЛС-ТБ/ВІЛ (n=33)	Група ТБ (n=37)	p
Тромбоцити	298,0 (217,0; 348,0)	331,0 (251,0; 408,0)	0,192
Нейтрофіли	5,5 (3,7; 8,0)	5,9 (4,2; 7,5)	0,724
Лімфоцити	1,4 (0,9; 1,7)	1,9 (1,4; 2,2)	0,005
Моноцити	0,8 (0,5; 1,1)	0,5 (0,3; 0,8)	0,001

Рівні нейтрофілів і тромбоцитів у досліджуваних групах були співставними, що свідчить про подібну вираженість системної запальної відповіді незалежно від наявності ВІЛ-інфекції.

Водночас у пацієнтів із ко-інфекцією відзначалися нижчі значення лімфоцитів ($p = 0,005$) та вищі показники моноцитів ($p = 0,001$) порівняно з групою ізольованого ЛС-ТБ. Можна зробити припущення, що в даному випадку має місце глибша імунна дисфункція та більш виражена системна запальна реакція, зумовлена ВІЛ-інфекцією.

Медіанний рівень моноцитів у групі хворих із ЛС-ТБ/ВІЛ дещо перевищує верхню межу норми, тоді як у пацієнтів із ізольованим ЛС-ТБ цей показник залишається в межах нормативних значень.

Отже, більшість гематологічних параметрів у досліджуваних групах відповідають референтним інтервалам, а відхилення зафіксовано лише щодо помірної підвищення моноцитів у групі ко-інфекції ЛС-ТБ/ВІЛ.

Отримані результати свідчать про те, що ізольована оцінка окремих клітинних показників загального аналізу крові має обмежену діагностичну та прогностичну інформативність у даному клінічному контексті. Попри наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей за рівнями лімфоцитів і моноцитів, абсолютні значення більшості показників залишаються в межах референтних інтервалів, а відхилення мають помірний характер.



Таким чином, окремі параметри загального аналізу крові не відображають повною мірою глибину імунозапальних змін при ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ і не можуть розглядатися як самостійні маркери для диференціації груп. Враховуючи дані літератури, можна припустити, що більш інформативним підходом у цій ситуації може бути використання інтегральних індексів системного запалення або комплексна оцінка показників у сукупності, що дозволяє точніше охарактеризувати особливості імунної відповіді.

3.3 Депресивні прояви та когнітивних порушень у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом /ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Використовуючи шкалу Бека, у досліджуваних групах визначалися частота та вираженість депресивних порушень в досліджуваних групах.

Частота депресивних порушень представлена на рисунку 3.6.1

Для порівняння частоти депресивних розладів між групами було застосовано критерій χ^2 Пірсона. Отримані результати не виявили статистично значущих відмінностей ($\chi^2 = 0,009$; $p = 0,92$), що вказує на відсутність суттєвих відмінностей у частоті депресивних порушень між досліджуваними групами пацієнтів.

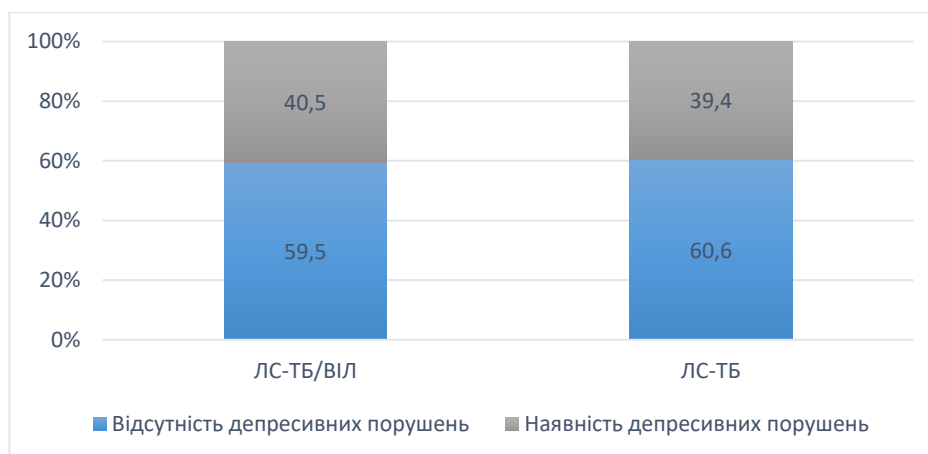


Рисунок 3.6.1 – Порівняння частоти депресивних порушень у групах пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ та ізольованим ЛС-ТБ.

В обох досліджуваних групах депресивні прояви реєструвалися приблизно у двох п'ятих обстежених, тоді як у більшості пацієнтів ознак депресії не виявлено. Розподіл частоти депресивних порушень у групах є співставним, що свідчить про відсутність виражених міжгрупових відмінностей за даним показником. Отримані результати вказують на високу поширеність депресивних проявів серед пацієнтів із ЛС-ТБ незалежно від ВІЛ-статусу.

Ступінь вираженості депресивних порушень представлено в таблиці 3.6.1.

Таблиця 3.6.1 – Вираженість депресивних порушень у групах пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ та ізольованим ЛС-ТБ, оцінена за шкалою Бека

Показник	1 група ЛС-ТБ/ВІЛ (n=33)	2 група ЛС-ТБ (n=37)
Наявність легкої депресії	9 (27,3%)	8 (21,6%)
Наявність помірної депресії	3 (9,1%)	4 (10,5%)
Наявність тяжкої депресії	1 (3,0%)	3 (8,1%)

Аналіз вираженості депресивних порушень у досліджуваних групах продемонстрував подібну структуру розподілу ступенів депресії серед пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ та ізольованим ЛС-ТБ. В обох групах переважала легка форма депресивних проявів, тоді як помірна та тяжка депресія реєструвалися значно рідше.

Частота помірних депресивних порушень була співставною між групами. Тяжкі депресивні прояви відзначалися поодиноким та не формували істотної кількісної переваги в жодній із груп.

Таким чином, структура вираженості депресивних порушень за шкалою Бека не демонструє суттєвих якісних відмінностей між пацієнтами з коінфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ізольованим ЛС-ТБ ($p > 0,05$), що може свідчити про подібний характер психоемоційних порушень незалежно від ВІЛ-статусу.

Поширеність когнітивних труднощів визначалася за допомогою опитувальника Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) та представлена на рисунку 3.6.2.

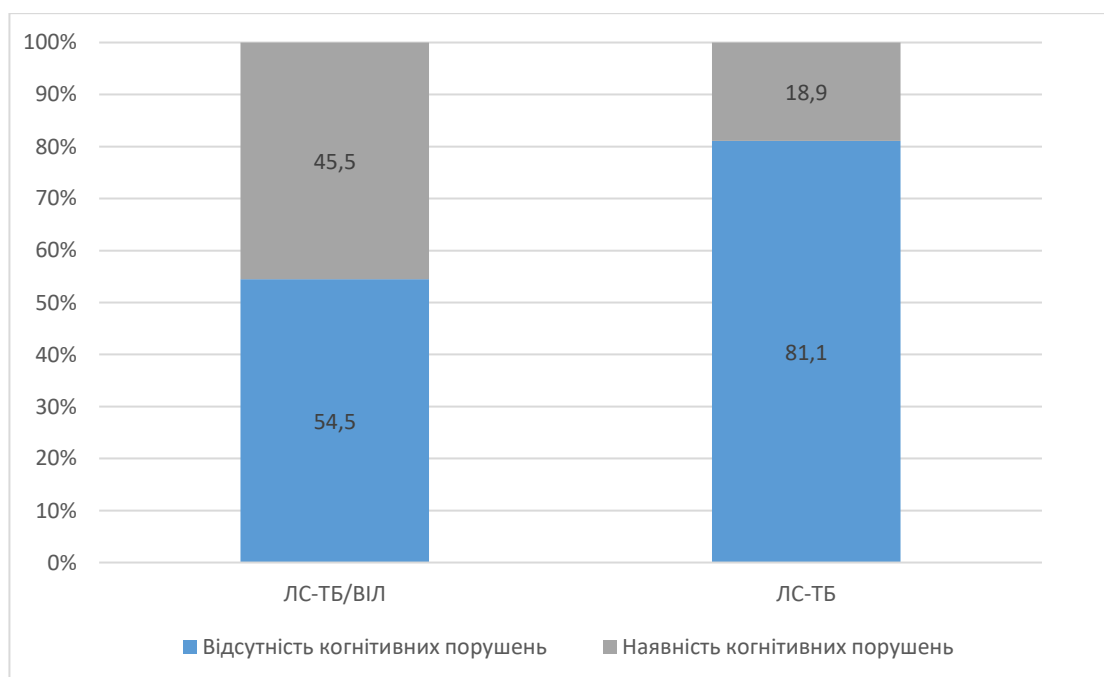


Рисунок 3.6.1 – Порівняння частоти когнітивних порушень у групах пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ та ізольованим ЛС-ТБ за опитувальником CFQ.



Для порівняння частоти когнітивних порушень між досліджуваними групами було застосовано критерій χ^2 Пірсона. Результати аналізу засвідчили наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей ($\chi^2 = 5,70$; $p = 0,017$). При цьому когнітивні порушення достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ порівняно з пацієнтами з ізольованим ЛС-ТБ.

У групі ко-інфекції ЛС-ТБ/ВІЛ когнітивні порушення реєструвалися майже у половини обстежених, тоді як у групі ізольованого ЛС-ТБ – менш ніж у п'ятої частини пацієнтів.

З метою узагальненої характеристики рівня суб'єктивних когнітивних порушень у досліджуваних групах було розраховано медіану сумарного показника SFQ у групах пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ. Результати зображені на рисунку 3.6.2.

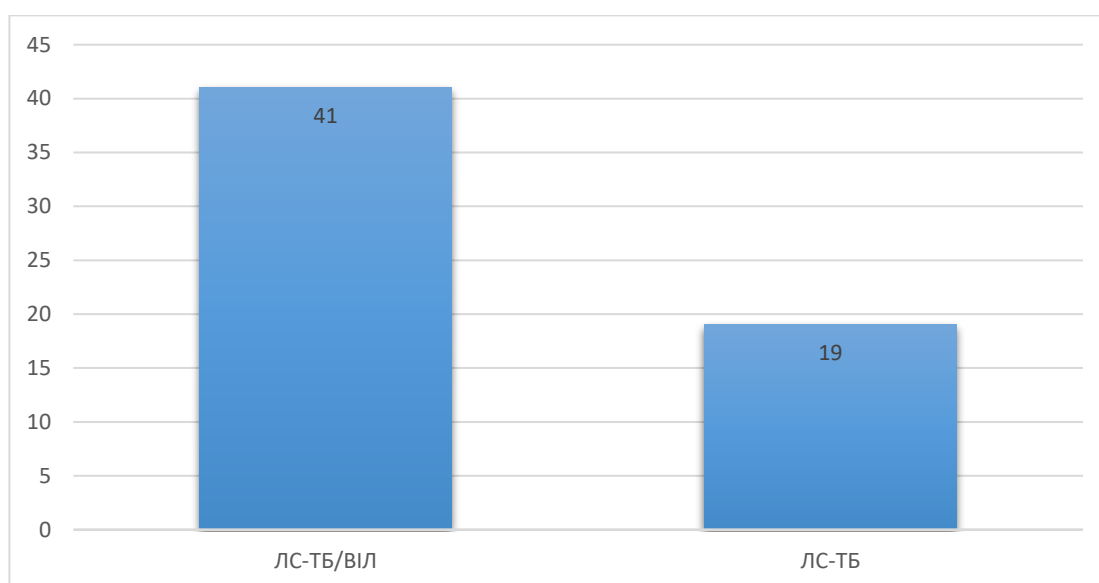


Рисунок 3.6.3 – Медіани сумарного показника SFQ у групах пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ.

Отримані результати свідчать про більш високий рівень суб'єктивно оцінених когнітивних труднощів у повсякденному функціонуванні серед пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ порівняно з хворими на ізольований ЛС-ТБ ($p = 0,015$).



Резюме

Найпоширенішими симптомами у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ були кашель, слабкість, підвищення температури тіла, втрата маси тіла. Однак статистично значуща різниця між групами виявлена лише для скарги на пітливість у нічний час ($p = 0,047$). У пацієнтів з ТБ/ВІЛ переважали інфільтративні форми туберкульозу – 19 випадків (57,6 %), при цьому деструктивні зміни легень реєструвалися у 13 хворих (68,4 %). Інфільтративний процес частіше мав лівобічну локалізацію – 11 випадків (64,7 %), при ЛС –ТБ була правобічна локалізація інфільтративного процесу – 13 випадків (76,5 %).

При оцінці загального аналізу крові лише рівні лімфоцитів ($p = 0,005$) та моноцитів ($p = 0,001$) показали статистично значущу різницю в залежності від ВІЛ-інфекції, що свідчить про недостатню інформативність окремих гематологічних показників та можливу важливість розрахунку індексів системної імунної відповіді.

При оцінці розповсюдженості депресії в групах було встановлено, що в основній групі вона зустрічалася в 40,5% випадків, а в групі порівняння – 39,4% випадків. Когнітивні порушення у пацієнтів першої групи зустрічалися в 45,5% випадків, тоді як у пацієнтів другої групи вони становили 18,9% випадків ($p = 0,017$). Медіана сумарного показника опитувальника SFQ в основній групі становив 41, в контрольній групі – 19 ($p = 0,015$).

Виявлені відмінності щодо окремих параметрів системного запалення та нейропсихологічного статусу у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ потребують подальшого дослідження для визначення взаємозв'язку між цими показниками.

Основні ідеї цього розділу висвітлені у наступних друкованих працях [20, 25, 26, 28, 29].



РОЗДІЛ 4

РІВНІ ІНДЕКСІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, TIMP-1 ТА МЕЛАТОНІНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІЛ-СТАТУСУ, ДЕПРЕСИВНИХ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

4.1 Порівняльна характеристика інтегральних індексів системного запалення у пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та ізольованим лікарсько-стійким туберкульозом

Для комплексної оцінки співвідношення між різними ланками імунної відповіді проведено аналіз інтегральних індексів системного запалення – NLR, PLR, MLR та SII. На відміну від окремих клітинних показників, ці індекси дозволяють більш чутливо відобразити дисбаланс між вродженими та адаптивними механізмами імунної відповіді.

За допомогою відповідних формул було визначено показники індексів NLR, PLR, MLR і SII. Їх референтні значення були вираховані на підставі референтних діапазонів тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів, що відображено в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1 – Розрахунок орієнтовних референтних значень індексів системного запалення на основі показників ЗАК

Показник	Назва	Одиниці	Референтний діапазон
1	2	3	4
ЗАК	Тромбоцити	$\times 10^9/\text{л}$	150-450
	Нейтрофіли	$\times 10^9/\text{л}$	1,8-6,5



Продовження таблиці 4.1.1.

1	2	3	4
	Лімфоцити	$\times 10^9/\text{л}$	1,1-5,0
	Моноцити	$\times 10^9/\text{л}$	0,04-0,7
Індекси	NLR	од.	1,3-1,6
	PLR	од.	90-136,4
	MLR	од.	0,04-0,1
	SII	од.	245-585

У досліджуваних групах також було виконано порівняння індексів системного запалення з визначенням кількості та відсоткової частки пацієнтів, у яких значення показників відповідали зниженому, нормальному або підвищеному рівню. Отримані результати наведено на рисунках 4.1.1-4.1.2.

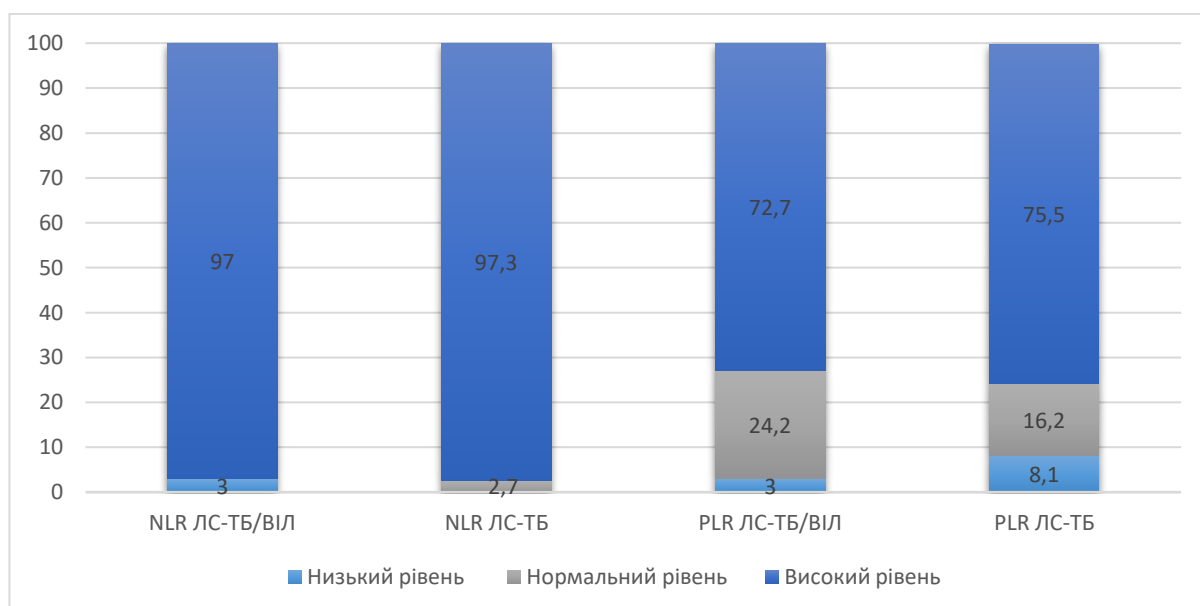


Рисунок 4.1.1 – Структура рівнів NLR та PLR у пацієнтів із LC-TB/BIJ та LC-TB, %.

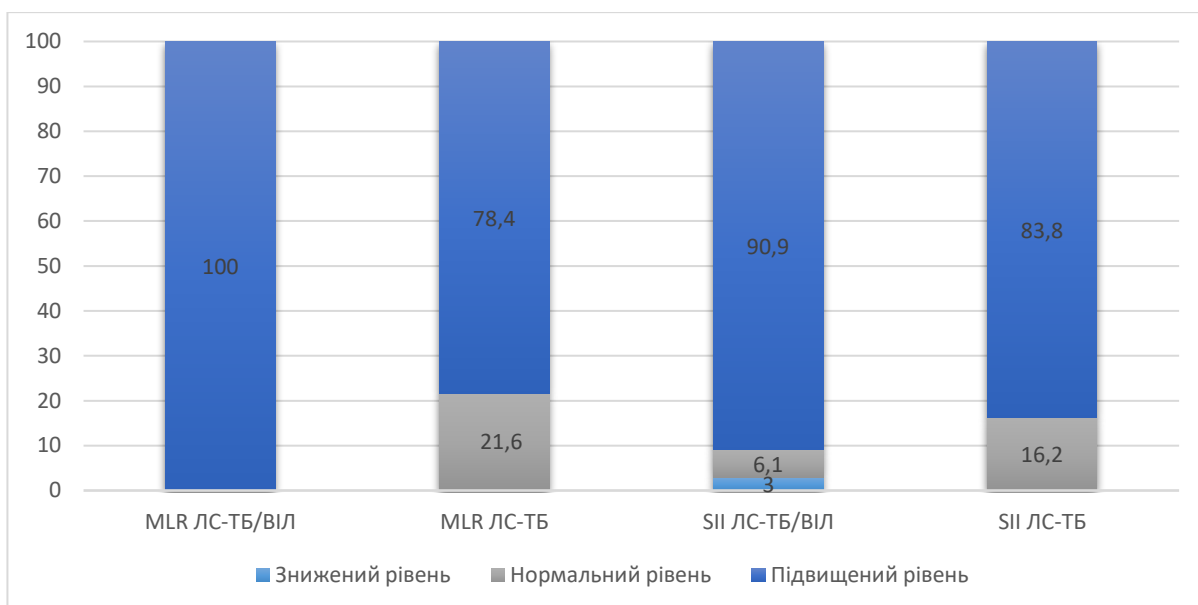


Рисунок 4.1.2 – Структура рівнів PLR та SII у пацієнтів із LC-TB/VIЛ та LC-TB, %.

Аналіз розподілу пацієнтів за рівнями інтегральних індексів системного запалення продемонстрував переважання підвищених значень більшості показників у обох досліджуваних групах. Зокрема, індекс NLR у переважній більшості пацієнтів як із LC-TB/VIЛ, так і з ізольованим LC-TB перевищував референтні межі, статистична різниця між групами відсутня ($p > 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо PLR та SII, для яких у більшості обстежених також визначалися підвищені значення. При цьому частка пацієнтів із нормальними рівнями цих індексів була незначною, а випадки знижених показників траплялися поодинокі. Статистично значуща різниця в рівнях PLR не є статистично значущою ($p > 0,05$). Незважаючи на дещо вищу частоту підвищеного SII у групі LC-TB/VIЛ, статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Особливо вираженим був характер змін MLR, оскільки в групі LC-TB/VIЛ у всіх пацієнтів реєструвався підвищений рівень цього індексу, тоді як у групі ізольованого LC-TB переважали підвищені значення при збереженні частки пацієнтів із показниками в межах норми. В цьому випадку спостерігалася статистично значуща різниця ($p < 0,01$).



Структура розподілу індексів системного запалення в обох групах характеризується переважанням їх підвищених рівнів, що може говорити про наявність системної запальної активації у пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом незалежно від ВІЛ-статусу.

Міжгрупове порівняння NLR, PLR, MLR і SII проводилося за допомогою критерію Манна–Уїтні та наведено в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2 – Порівняльний аналіз запальних індексів у досліджуваних групах

Індекс	Група ЛС-ТБ/ВІЛ (n=33)	Група ЛС-ТБ (n=37)	p
NLR	4,1 (2,9; 6,0)	3,0 (2,5; 4,3)	0,034
PLR	221,8 (134,8; 312,5)	176,7 (136,0; 251,1)	0,269
MLR	0,6 (0,4; 1,0)	0,3 (0,2; 0,5)	p < 0,001
SII	1224 (893,5; 2418)	988,1 (700,4; 1783)	0,319

Порівняльний аналіз інтегральних індексів системного запалення продемонстрував неоднорідність міжгрупових відмінностей. У пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ виявлено більші рівні нейтрофільно-лімфоцитарного (p = 0,034) та моноцитарно-лімфоцитарного співвідношень (p < 0,001).

Водночас тромбоцитарно-лімфоцитарний індекс та індекс системного імунного запалення не показали статистично значущої різниці у порівнюваних групах (p > 0,05).

Отримані дані дозволяють нам припустити, що при ко-інфекції ЛС-ТБ/ВІЛ запальний процес характеризується переважним залученням лейкоцитарної ланки на фоні зниження лімфоцитарного компонента, тоді як тромбоцитарна складова істотно не змінюється.

4.2 Міжгрупові відмінності рівня ТІМР-1 в групах з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Наступним кроком дослідження було порівняння рівня ТІМР-1 в групах з ЛС-ТБ/ВІЛ та лише з ЛС-ТБ. Результати статистичних розрахунків наведено на рисунку 4.2.1.

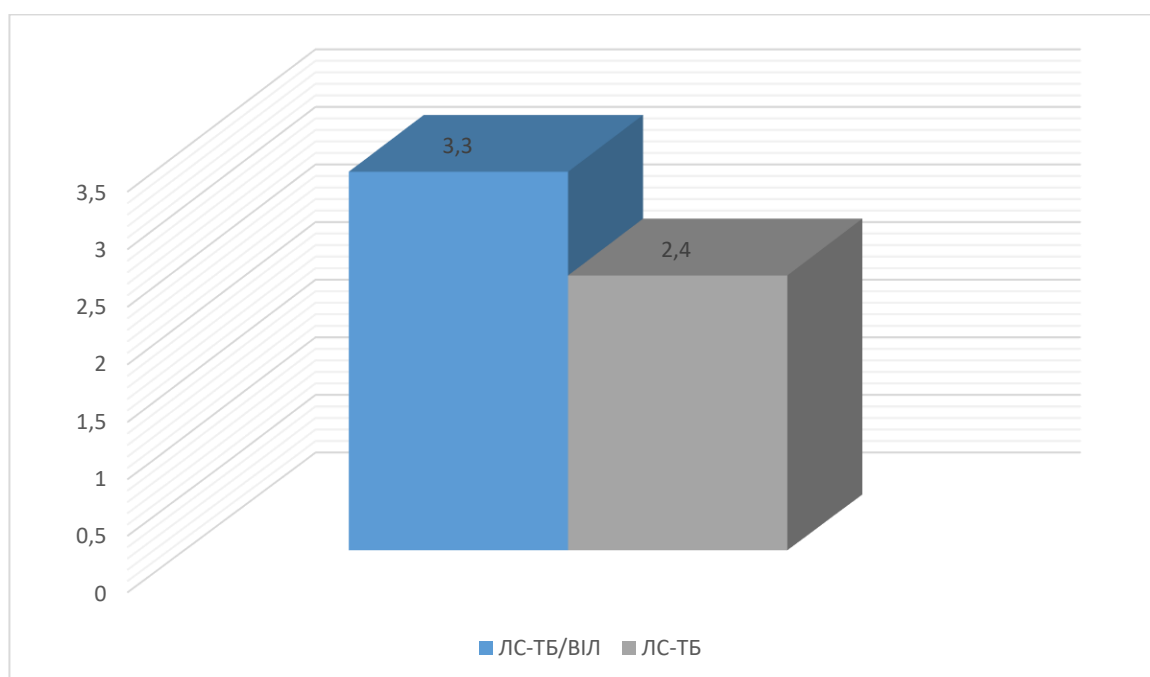


Рисунок 4.2.1 – Медіана рівнів ТІМР-1 в залежності від ВІЛ-статусу пацієнтів, нг/мл.

Порівняльний аналіз рівня ТІМР-1 продемонстрував наявність статистично значущої міжгрупової різниці. У пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ концентрація ТІМР-1 була вищою порівняно з групою ізольованого ЛС-ТБ ($p = 0,035$), що може свідчити про більш виражену активацію механізмів регуляції матриксної перебудови та запального процесу при поєднанні туберкульозу з ВІЛ-інфекцією.



Отримані результати можуть вказувати на можливу участь системи металопротеїназ, зокрема ММР-9, та їх тканинних інгібіторів у формуванні імунно-запального дисбалансу при ко-інфекції, що узгоджується з сучасними уявленнями про роль ТІМР-1 у хронічних інфекційних та імунозапальних процесах.

4.3 Порівняння рівнів мелатоніну в групах з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Рівнів мелатоніну у досліджуваних групах наведено на рисунку 4.3.1.

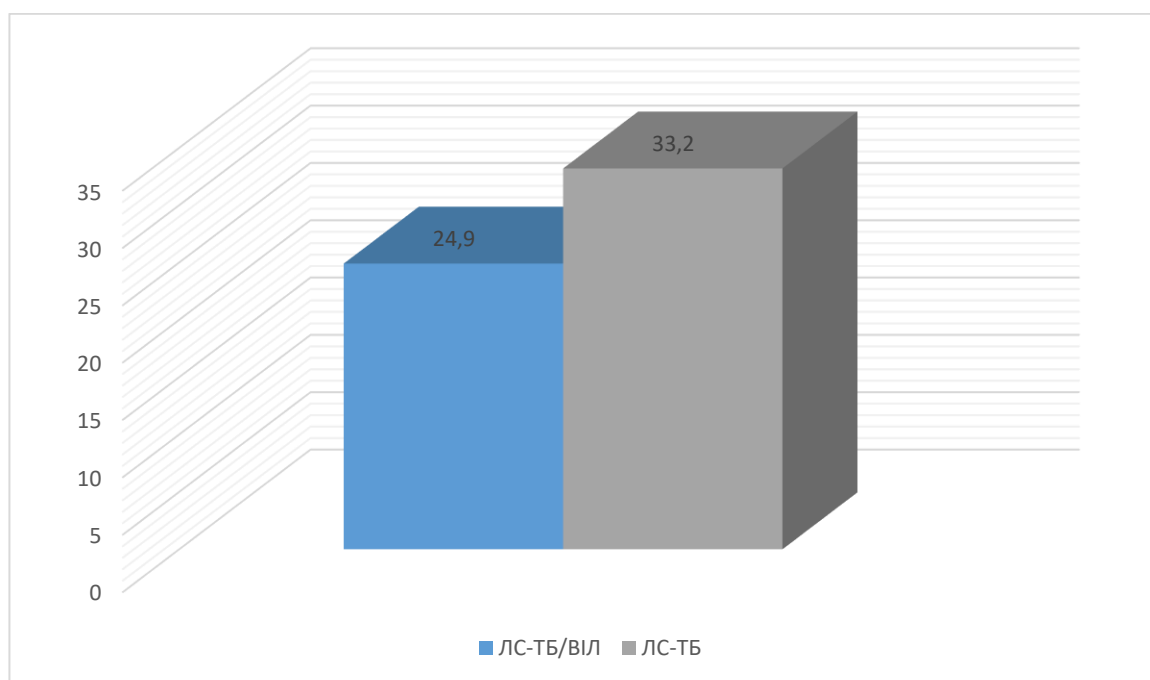


Рисунок 4.3.1 – Медіана рівнів мелатоніну в досліджуваних групах, пг/мл.

В групі ЛС-ТБ/ВІЛ значення мелатоніну статистично нижче, ніж в групі з ізолюваним ЛС-ТБ ($p = 0,045$).



Такий результат може бути пов'язаний з тим, що мелатонін має імуномодулюючі і протизапальні властивості та впливає на перебіг багатьох інфекційних захворювань, у тому числі й туберкульозу. Мелатонін стимулює активність макрофагів та підтримує Th1-орієнтовану імунну відповідь, а також підсилює фагоцитоз. До того ж, під час гострої фази туберкульозної інфекції утворюється велика кількість реактивних форм кисню, а, як відомо, мелатонін володіє вираженими антиоксидантними властивостями.

Також мелатонін розглядають як гормон з противірусною функцією. За рахунок підвищеної продукції прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α), оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції відбувається активне використання мелатоніну. До того ж, ВІЛ-інфекція викликає нейрозапалення, що може призводити до порушення циркарних ритмів і, в свою, чергу впливає на регуляцію синтезу мелатоніну.

Таким чином, у хворих з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ має місце подвійне інфекційне навантаження, яке призводить до інтенсивного залучення мелатоніну до цих процесів та може пояснювати його нижчу концентрацію.

4.4 Індекси системного запалення у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від наявності депресивних та когнітивних порушень

Порівняння індексів системного запалення в залежності від наявності депресивних порушень в основній групі проводилося через медіану з міжквартильними інтервалами та зображено в таблиці 4.4.1.



Таблиця 4.4.1 – Індeksi системного запалення у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ в залежності від наявності депресивних порушень

Група	Наявні депресивні порушення (n = 13)	Відсутні депресивні порушення (n = 20)	p
NLR	4,4 (2,9; 5,2)	4,0 (3,2; 6,1)	0,897
PLR	201,9 (146,0; 298,0)	232,5 (127,5; 317,9)	0,796
MLR	0,6 (0,4; 1,0)	0,5 (0,3; 1,0)	0,566
SII	1430,0 (948,8; 2424,0)	1172,0 (900,6; 2459,0)	0,825

Порівняльний аналіз досліджуваних показників в першій групі не показав статистично значущої різниці у пацієнтів в залежності від наявності депресивних порушень ($p > 0,05$ для всіх показників).

Порівняння індексів системного запалення в залежності від наявності депресивних порушень в контрольній групі зображено в таблиці 4.4.2.

Таблиця 4.4.2 – Індeksi системного запалення у хворих з ЛС-ТБ в залежності від наявності депресивних порушень

Група	Наявні депресивні порушення (n = 15)	Відсутні депресивні порушення (n = 22)	p
NLR	2,9 (2,3; 4,1)	3,1 (2,5; 4,5)	0,567
PLR	170,8 (131,4; 248,4)	178,0 (139,2; 249,4)	0,877
MLR	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,251
SII	982,4 (710,8; 1813,0)	1004,0 (698,9; 1688,0)	0,891



Порівняльний аналіз досліджуваних показників в групі порівняння також не показав статистично значущої різниці у пацієнтів в залежності від наявності депресивних порушень ($p > 0,05$ для всіх показників).

Можна припустити, що депресивні порушення у досліджуваних групах не асоціюються з рівнями індексів системного запалення.

Порівняння індексів системного запалення в залежності від наявності когнітивних порушень в першій групі також проводилося через медіану з міжквартильними інтервалами та зображено в таблиці 4.4.3.

Таблиця 4.4.3 – Індеси системного запалення у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ в залежності від наявності когнітивних порушень

Група	Наявні когнітивні порушення (n = 15)	Відсутні когнітивні порушення (n = 18)	p
NLR	5,2 (4,2; 11,1)	3,1 (2,8; 4,3)	0,002
PLR	278,1 (136,0; 323,3)	211,9 (135,4; 276,4)	0,539
MLR	0,9 (0,5; 1,4)	0,5 (0,3; 0,9)	0,088
SII	1752,0 (1171; 2929,0)	1054,0 (841,3; 1623,0)	0,060

Отримані результати говорять про те, що в основній групі статистично значуща різниця відмічається лише в показниках NLR ($p = 0,002$), при чому цей показник вище у пацієнтів, що мають когнітивні порушення. Показники MLR та SII не мали статистично значущої відмінності ($p = 0,088$ та $p = 0,060$ відповідно), проте в них прослідковується тенденція до міжгрупових відмінностей. Рівні PLR взагалі не продемонстрували ні статистичної значущості ($p = 0,539$), ні тенденції до міжгрупових відмінностей.

Враховую відмінність рівнів NLR між пацієнтами з наявністю та відсутністю когнітивних порушень, наступним етапом дослідження стало

проведення ROC-аналізу з метою визначення їх прогностичної цінності та порогових значень щодо розвитку когнітивних порушень.

За результатами ROC-аналізу NLR продемонструвало помірну прогностичну здатність щодо виявлення когнітивних порушень у загальній когорті пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. Площа під ROC-кривою для NLR становила $AUC = 0,824$, що свідчить про задовільну дискримінаційну здатність показника. ROC-крива для NLR наведена на рисунку 4.4.1.

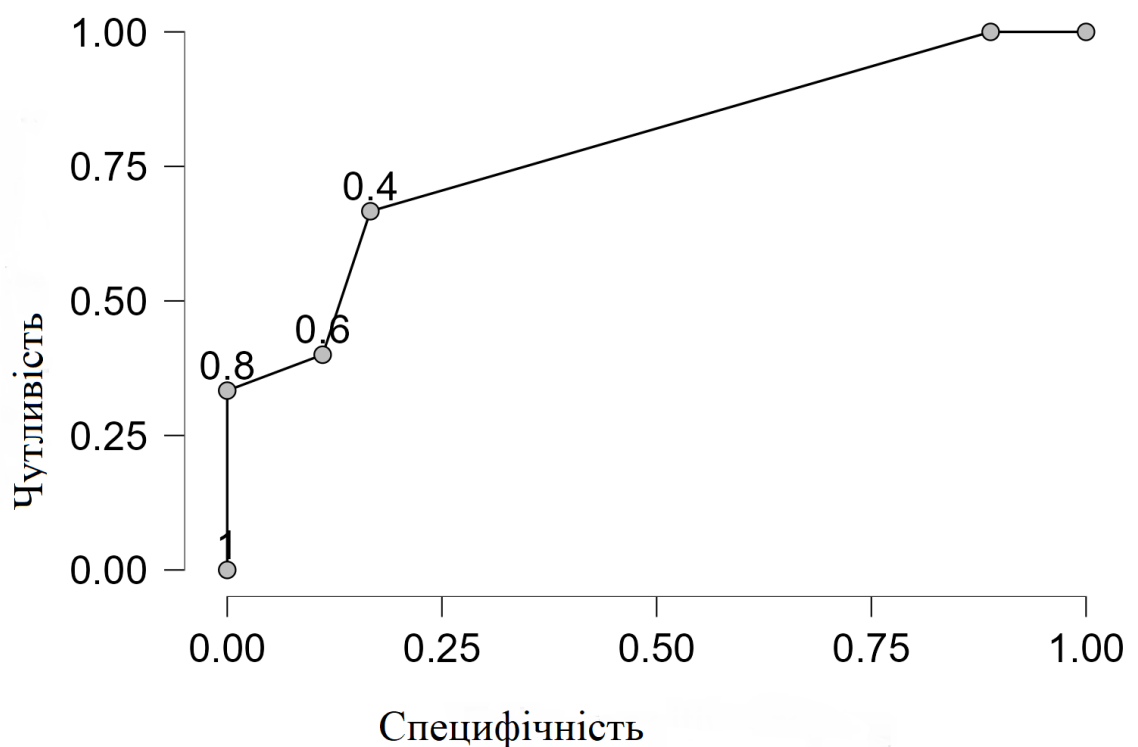


Рисунок 4.4.1 – ROC-крива NLR для прогнозування наявності когнітивних порушень у загальній когорті пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ.

На основі ROC-аналізу з використанням критерію оптимального співвідношення чутливості та специфічності (індекс Юдена) було визначено порогове значення нейтрофіло-лімфоцитарного співвідношення на рівні $NLR \geq 5,8$. При зазначеному пороговому значенні чутливість методу становила 46,7%, а специфічність – 88,9%, що вказує на високу специфічність показника при відносно низькій чутливості.



За результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено статистично значущий зв'язок між рівнем NLR та наявністю когнітивних порушень. Зростання показника NLR асоціювалося з підвищенням ймовірності наявності когнітивних порушень: $OR = 1,56$; $p = 0,050$. Отримані результати свідчать про наявність асоціації між підвищеним рівнем нейтрофіло-лімфоцитарного співвідношення та когнітивними порушеннями.

Результати порівняння індексів системного запалення в залежності від наявності когнітивних порушень в другій групі наведено в таблиці 4.4.4.

Таблиця 4.4.4 – Індекси системного запалення у хворих з ЛС-ТБ в залежності від наявності когнітивних порушень

Група	Наявні когнітивні порушення (n = 7)	Відсутні когнітивні порушення (n = 30)	p
NLR	4,6 [2,4; 9,2]	3,0 [2,5; 4,2]	0,322
PLR	202,2 [153,0; 349,0]	168,4 [139,2; 249,7]	0,427
MLR	0,3 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,5]	0,921
SII	1513,0 [786,9; 2614,0]	985,3 [664,8; 1660,0]	0,370

Серед зазначених індексів у даних підгрупах статистична достовірність не була визначена ($p > 0,05$).

В літературі зустрічаються суперечливі дані щодо значення індексів системного запалення в розвитку когнітивних порушень в різних категоріях пацієнтів, проте вони стосувалися, як правило, психіатричних захворювань. NLR відіграє найбільш значущу роль у виникненні когнітивних порушень у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ.

4.5 Рівні ТІМР-1 у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від наявності депресивних та когнітивних порушень

Порівняння рівнів ТІМР-1 в залежності від наявності депресивних порушень в досліджуваних групах зображено на рисунку 4.5.1.

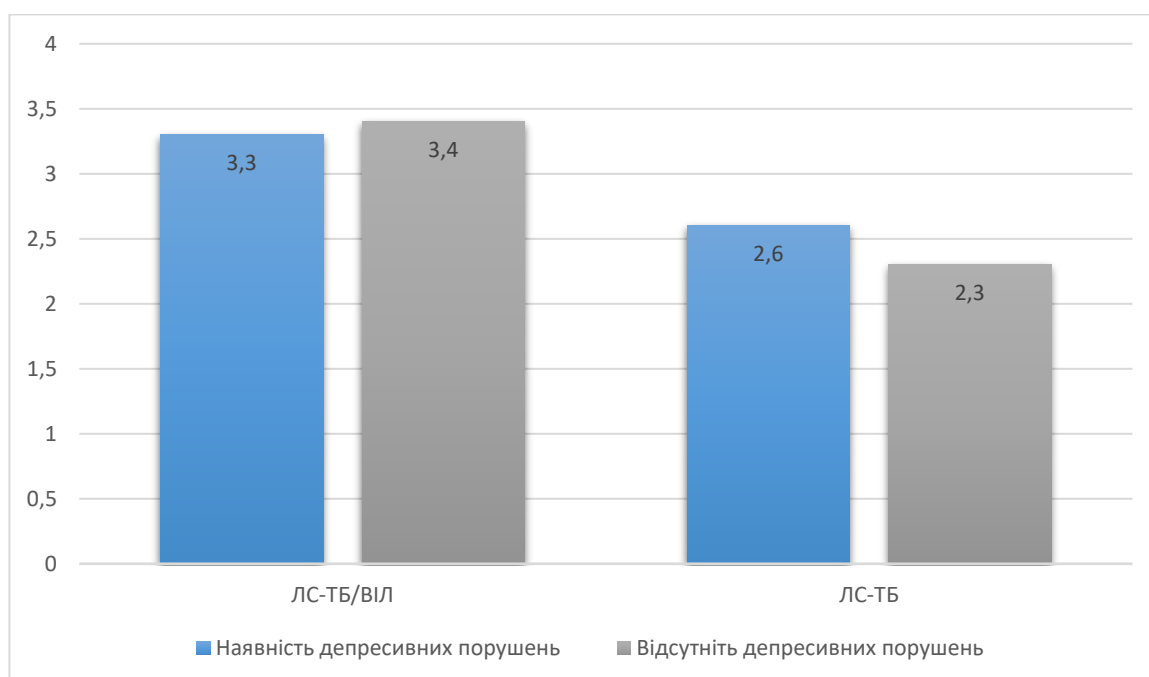


Рисунок 4.5.1 – Рівні ТІМР-1 у хворих досліджуваних груп в залежності від наявності депресивних порушень, нг/мл.

В першій та другій досліджуваних групах була відсутня статистична різниця рівнів ТІМР-1 в залежності від наявності депресивних порушень ($p = 0,291$ та $p = 0,938$ відповідно).

Не зважаючи на те, що в науковій літературі присутні дані про те, що ТІМР-1 відіграє важливу роль у розвитку депресивних порушень, це питання практично не охоплює хворих з інфекційною патологією. Тому можна



припустити, що в таких пацієнтів розвитку депресивних порушень сприяють інші фактори.

Порівняння рівнів ТІМР-1 в залежності від наявності когнітивних порушень в досліджуваних групах зображено на рисунку 4.5.2.

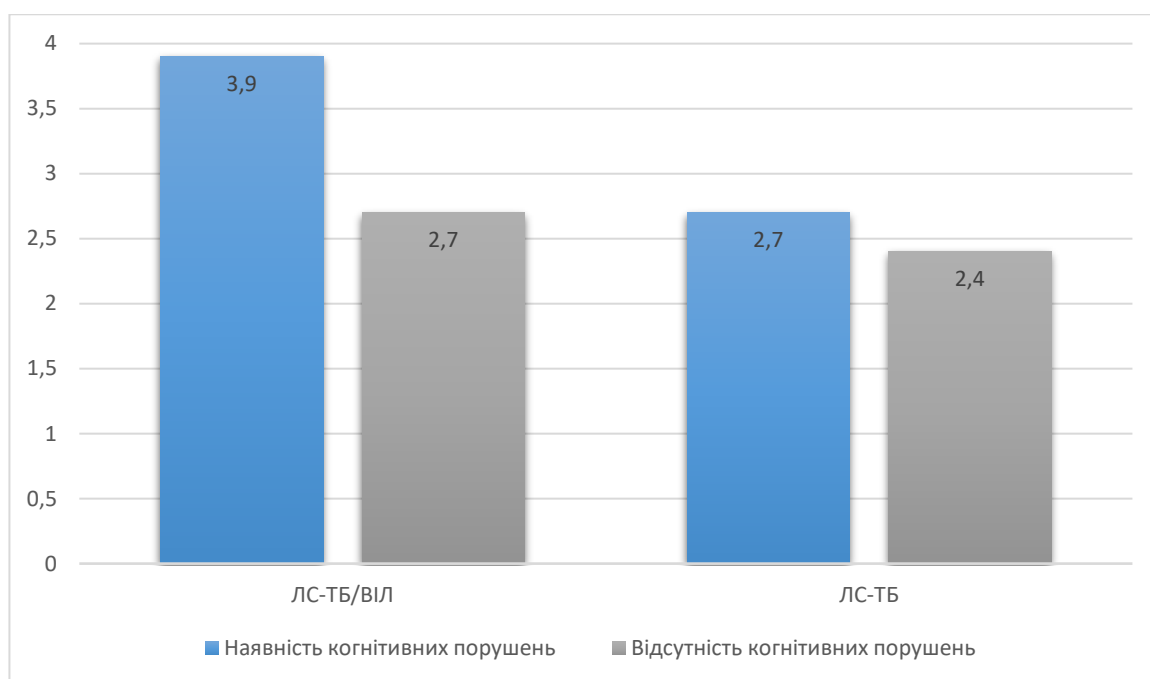


Рисунок 4.5.2 – Рівні ТІМР-1 у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ в залежності від наявності когнітивних порушень, нг/мл.

У даному випадку відмічається статистично значуща різниця між підгрупами ($p = 0,03$) у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ, причому у пацієнтів з когнітивними порушеннями рівень ТІМР-1 вищий, ніж у пацієнтів без них. У хворих з ЛС-ТБ така відмінність не спостерігається ($p = 0,907$).

Дисбаланс між ММР і ТІМР сприяє розвитку ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних розладів. Рівень ТІМР-1 корелює із показниками нейрокогнітивної діяльності у ВІЛ-інфікованих осіб та діє як нейропротектор. У пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, вірогідно, діють ті ж самі механізми розвитку нейрокогнітивної дисфункції.

4.6 Дослідження рівнів мелатоніну в залежності від наявності депресивних розладів та ВІЛ-інфекції

Порівняння рівнів мелатоніну у досліджуваних групах в залежності від наявності депресії наведено на рисунку 4.6.1.

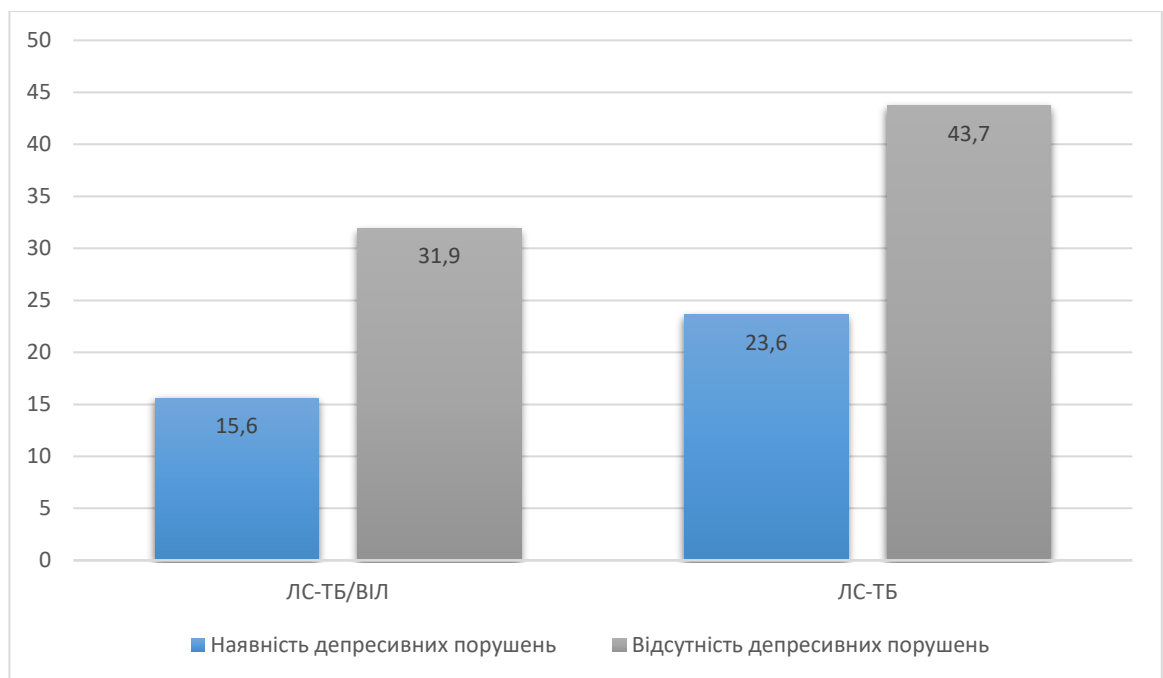


Рисунок 4.6.1 – Медіани рівнів мелатоніну у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ, пг/мл.

В обох досліджуваних групах відмічаються нижчі рівні мелатоніну у пацієнтів з депресивними порушеннями, при цьому відмічається статистично значуща різниця ($p < 0,001$ в групі ЛС-ТБ/ВІЛ та $p = 0,015$ в групі ЛС-ТБ).

Порівняння рівнів мелатоніну в залежності від наявності когнітивних порушень в обох групах зображено на рисунку 4.6.2.

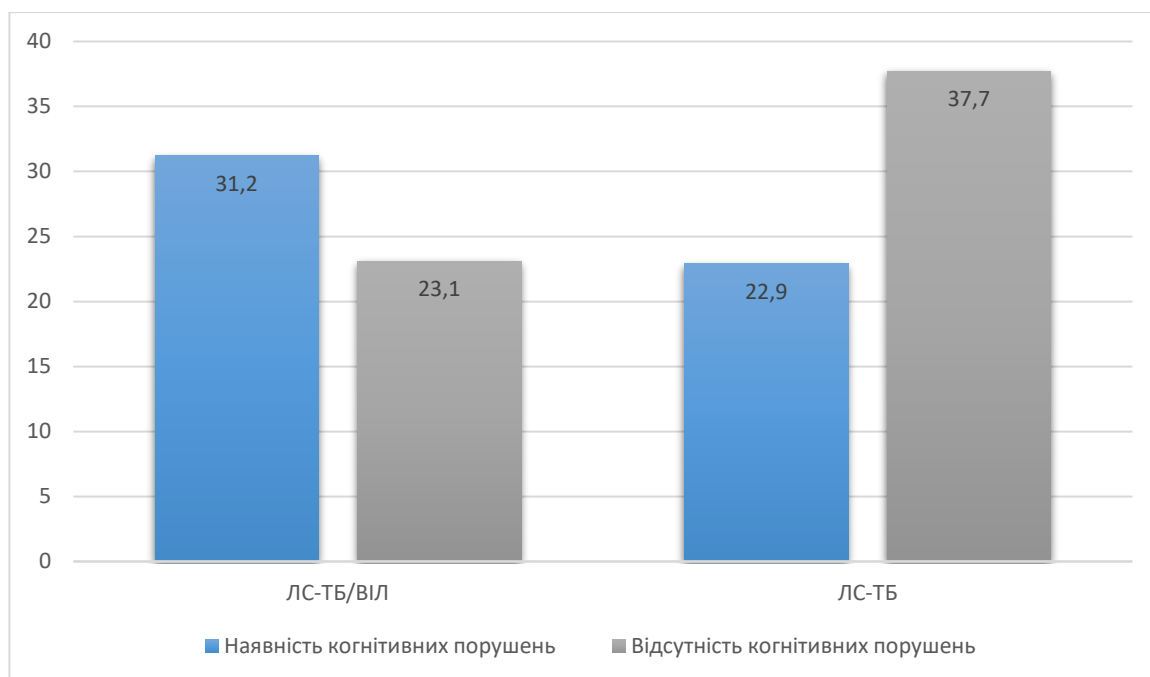


Рисунок 4.6.2 – Рівні мелатоніну у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ в залежності від наявності когнітивних порушень, пг/мл.

Не зважаючи на те, що існують дані про нейпротекторні ефекти мелатоніну, статистичної різниці в підгрупах у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ в залежності від наявності когнітивних порушень не було виявлено ($p = 0,434$ в першій групі та $p = 0,107$ – у другій).

Резюме

Аналіз розподілу пацієнтів за рівнями інтегральних індексів системного запалення продемонстрував переважання підвищених значень більшості показників у обох досліджуваних групах ($p > 0,05$). Особливо вираженим був характер змін MLR, оскільки в групі ЛС-ТБ/ВІЛ у всіх пацієнтів реєструвався підвищений рівень цього індексу, тоді як у групі ізольованого ЛС-ТБ переважали підвищені значення при збереженні частки пацієнтів із показниками в межах норми. В цьому випадку спостерігалася статистично значуща різниця ($p < 0,01$).



Порівняльний аналіз інтегральних індексів системного запалення продемонстрував неоднорідність міжгрупових відмінностей. У пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ виявлено більші рівні нейтрофільно-лімфоцитарного ($p = 0,034$) та моноцитарно-лімфоцитарного співвідношень ($p < 0,001$). Отримані дані дозволяють нам припустити, що при ко-інфекції ЛС-ТБ/ВІЛ запальний процес характеризується переважним залученням лейкоцитарної ланки на фоні зниження лімфоцитарного компонента.

Аналіз рівня TIMP-1 продемонстрував наявність статистично значущої міжгрупової різниці в залежності від ВІЛ-статусу. У пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ концентрація TIMP-1 була вищою порівняно з групою ізольованого ЛС-ТБ ($p = 0,035$).

Рівень мелатоніну в групі ЛС-ТБ/ВІЛ був статистично нижче, ніж в групі з ізольованим ЛС-ТБ ($p = 0,045$).

При оцінці індексів системного запалення в залежності від наявності когнітивних порушень у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ встановлено статистично значуще підвищення рівня NLR у підгрупі з когнітивними порушеннями (5,2 [4,2; 11,1] проти 3,1 [2,8; 4,3]; $p = 0,002$).

Підвищений рівень NLR асоціюється зі зростанням ймовірності когнітивних порушень та демонструє добру дискримінаційну здатність за даними ROC-аналізу ($AUC = 0,824$). Показник може розглядатися як потенційний прогностичний маркер когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. На основі ROC-аналізу з використанням критерію оптимального співвідношення чутливості та специфічності (індекс Юдена) було визначено порогове значення нейтрофіло-лімфоцитарного співвідношення на рівні $NLR \geq 5,8$.

У хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ встановлено достовірно вищий рівень TIMP-1 у підгрупі з когнітивними порушеннями ($p = 0,03$), тоді як у пацієнтів з ЛС-ТБ така залежність відсутня ($p > 0,05$).

Дослідження рівнів мелатоніну продемонструвало статистично значуще зниження його концентрації у пацієнтів з депресивними порушеннями як у



групі ЛС-ТБ/ВІЛ ($p < 0,001$), так і у групі ЛС-ТБ ($p = 0,015$). При цьому зв'язок рівня мелатоніну з когнітивними порушеннями не встановлено ($p > 0,05$ в обох групах).

Отримані результати свідчать про те, що серед досліджуваних маркерів системного запалення саме показник NLR, а також рівень TIMP-1 можуть бути пов'язані з наявністю когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. Водночас зниження рівня мелатоніну є характерною ознакою депресивних порушень незалежно від ВІЛ-статусу.

З урахуванням виявлених депресивних та когнітивних порушень у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ доцільним є впровадження та розроблення плану психологічного супроводу у структурі їх лікувальної тактики.

Основні ідеї цього розділу висвітлені у наступних друкованих працях [23, 28].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ/ВІЛ І ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ТА ВПЛИВ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ІНТЕРВЕНЦІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

5.1 Оцінка прихильності до лікування у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

У хворих з ко-інфекцією у 16 (48,5%) випадках відмічалися критерії низької прихильності до лікування – зловживання алкоголем або наркотиками, пропуск прийому ПТП. У пацієнтів з лише туберкульозом – у 13 (35,1%). Відсоткове співвідношення хворих з низькою та високою прихильністю до лікування зображено на рисунку 5.1.1.

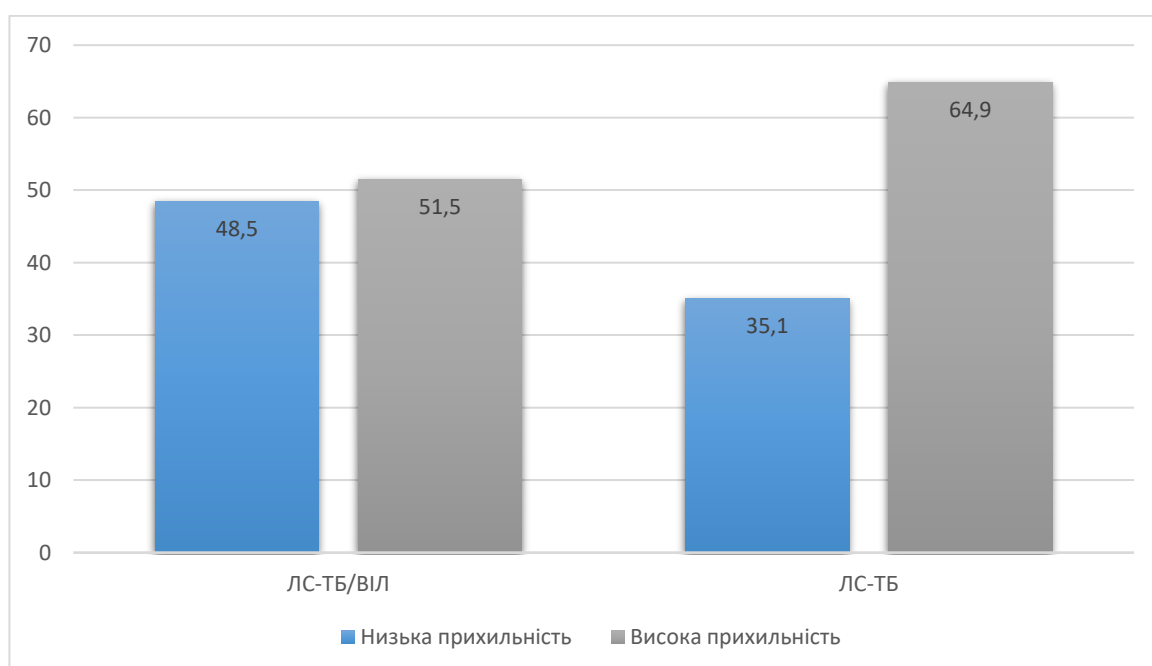


Рисунок 5.1.1 – Частки хворих з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ з низькою та високою прихильністю до лікування, %.



Статистично значуща різниця між цими показниками в групі ЛС-ТБ/ВІЛ відсутня ($p > 0,05$). Це практично половина хворих і зазначена обставина може становити значну перешкоду для ефективного лікування таких пацієнтів. В групі ЛС-ТБ також відсутня статистична різниця ($p > 0,05$), проте в даному випадку спостерігається тенденція до більшої частки пацієнтів з високою прихильністю до лікування.

Із 16 хворих із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, у яких були виявлені критерії низької прихильності до лікування, у 6 пацієнтів відмічався один критерій, у 8 – два критерії, а у 2 – всі три критерії. Таким чином, у даній групі переважало поєднання кількох факторів ризику, що свідчить про більш виражений мультифакторний характер формування низької прихильності. Натомість у групі пацієнтів із ізольованим туберкульозом серед 13 хворих із ознаками низької прихильності у більшості (9 осіб) спостерігався лише один критерій, тоді як у 4 пацієнтів – два критерії, а поєднання трьох факторів не відмічалось. Їх відсоткове співвідношення зображено на рисунку 5.1.2.

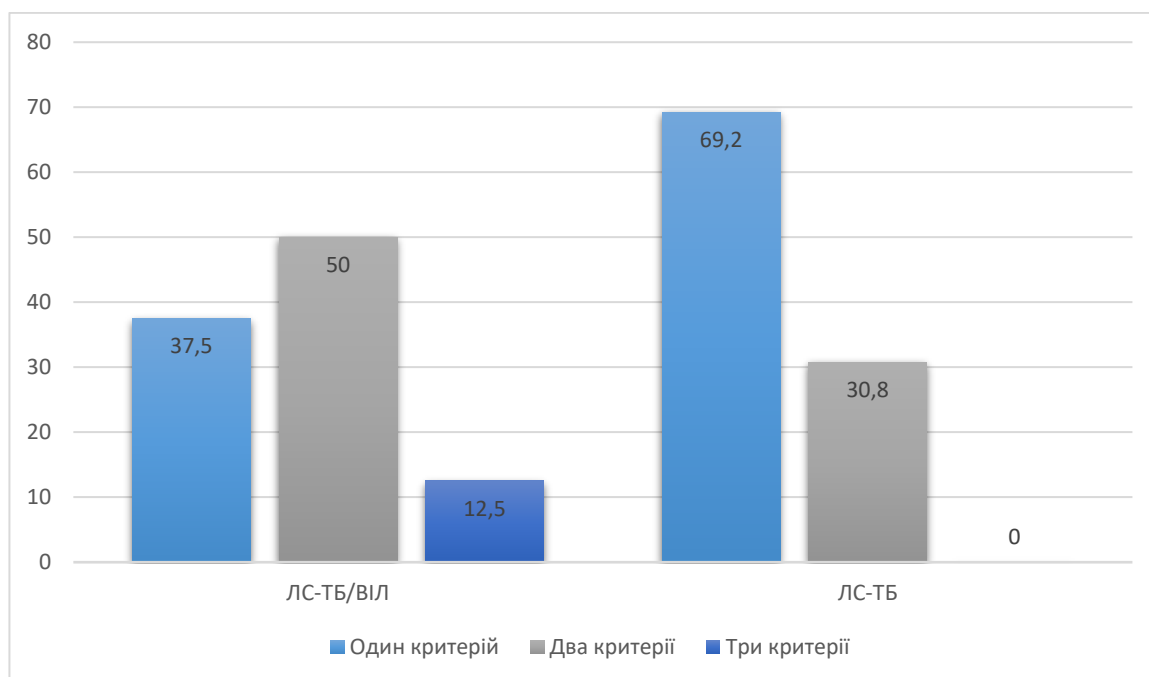


Рисунок 5.1.2 – Співвідношення кількості критеріїв низької прихильності до лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ, %.



Отримані результати свідчать про те, що зниження прихильності до лікування у пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ у більшості випадків обумовлене не ізольованим впливом окремого чинника, а поєднанням декількох критеріїв низької прихильності. Така мультифакторність вказує на більш складний механізм формування порушень лікувальної поведінки у даній категорії хворих, що потребує комплексного підходу до їх корекції.

Натомість у пацієнтів із ізольованим туберкульозом спостерігається тенденція до переважання одного критерію низької прихильності, що свідчить про менш виражену кумуляцію факторів ризику та потенційно більшу керованість таких порушень. Це може пояснюватися відсутністю додаткового навантаження, пов'язаного з ВІЛ-інфекцією, зокрема необхідності комбінованої терапії та супутніх психоемоційних і соціальних чинників.

5.2 Критерії низької прихильності до лікування в залежності від наявності депресивних та когнітивних порушень

На цьому етапі хворі з обох груп були розділені на дві підгрупи в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень. В групі з ЛС-ТБ/ВІЛ підгрупа з наявністю депресивних та/або когнітивними порушеннями включала 22 пацієнта, друга без депресивних та когнітивних порушень – 11. В групі з ЛС-ТБ підгрупа з наявністю депресивних та/або когнітивними порушеннями включала 18 пацієнтів, друга – 19.

Наявність у підгрупах критеріїв низької прихильності до лікування зображено на рисунку 5.2.1.

У пацієнтів з ко-інфекцією статистично значуща різниця між підгрупами відсутня ($p > 0,05$), проте звертає на себе увагу тенденція до наявності більшої частоти критеріїв низької прихильності до лікування у пацієнтів із депресивними та/або когнітивними порушеннями. У пацієнтів з лише



туберкульозом має місце статистично значуща різниця ($p = 0,014$). На основі отриманих даних можна припустити, про вплив депресивних та когнітивних порушень на прихильність до лікування туберкульозу.

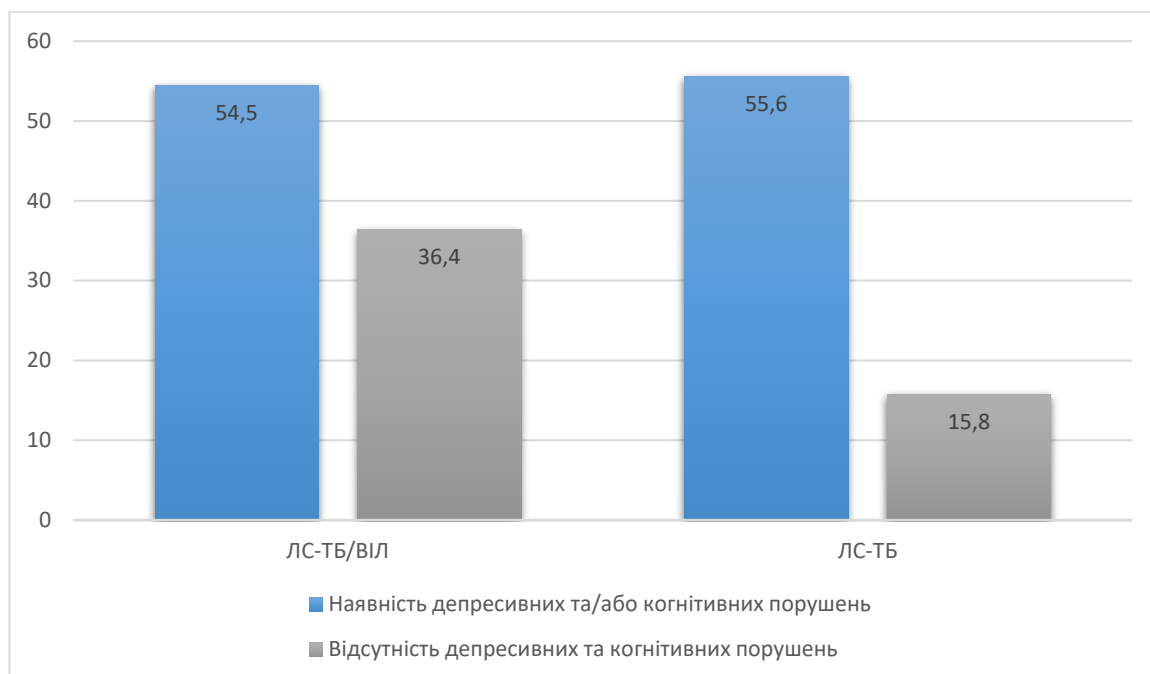


Рисунок 5.2.1 – Частота наявності критеріїв низької прихильності до лікування у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень, %.

5.3 Обґрунтування застосування психологічної допомоги у введенні пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та план психологічної корекції

Отримані вище результати свідчать про те, що у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ високий рівень депресивних та когнітивних порушень, які можуть впливати на якість життя, а також ефективність лікування таких хворих.

Сам факт усвідомлення наявності у хворого туберкульозу може негативно впливати на його психоемоційний стан. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу потребує тривалого застосування комбінації декількох



протитуберкульозних препаратів, вимагає суворого дотримання режиму лікування, а також може викликати низку побічних реакцій. Всі ці фактори можуть створювати підґрунтя для виникнення значного психоемоційного навантаження на пацієнтів. При наявності у хворих супутньої ВІЛ-інфекції ситуація ускладнюється ще більше – це є ще більшим психотравмуючим фактором, а також вона вимагає прийому додаткових препаратів (АРТ, профілактичне лікування опортуністичних інфекцій тощо), що додатково збільшує ризики розвитку психологічних порушень.

Результати дослідження продемонстрували, що у досліджуваних групах мали депресивні порушення різного ступеня тяжкості, наявність яких може залежати від багатьох факторів. До них можуть належати тривалий перебіг захворювання, необхідність тривалої госпіталізації, соціальна ізоляція, страх щодо результатів лікування, а також стигматизація, яка є доволі розповсюдженим явищем як і стосовно туберкульозу, як і стосовно ВІЛ-інфекції. Депресивні порушення, що можуть виникнути, здатні знижувати довіру до лікаря, тим самим погіршуючи прихильність до лікування.

Також у дослідженні звернуло на себе увагу розповсюдження когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб. Прояви когнітивної дисфункції (зниження концентрації уваги, погіршенням пам'яті, уповільнення мислення тощо) можуть ускладнювати сприйняття пацієнтами нової інформації про свій стан, а також рекомендацій лікаря, що також може призводити до недотримання режиму лікування, тим самим призводячи до неефективності проведеної терапії.

Наявність депресивних та когнітивних порушень можуть впливати і на прихильність до лікування. Ефективність лікування туберкульозу, а також контроль ВІЛ-інфекції в значній мірі залежать від регулярності прийому препаратів та тривалості лікування. Якщо у пацієнта знижена мотивація, присутня апатія, труднощі з концентрацією уваги або пам'яттю, то він може пропускати прийом препаратів або передчасно припинити лікування. Це



призводить до негативних наслідків не лише для пацієнта, але й для інших людей, так як такі хворі розповсюджують захворювання у популяції.

У зв'язку з цим психологічна підтримка пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ може стати важливою складовою комплексного лікування. Крім того, психологічний супровід сприяє підвищенню мотивації пацієнтів до лікування, формуванню відповідального ставлення до власного здоров'я та покращенню взаємодії між пацієнтом і лікарем, підвищуючи довіру до останнього. Проведення психоосвітніх заходів дозволяє підвищити рівень обізнаності пацієнтів щодо особливостей перебігу їхнього захворювання, значення регулярного прийому лікарських препаратів, а також наслідків від недотримання режиму терапії.

На основі результатів дослідження автором разом з психологом розроблено план когнітивно-поведінкової терапії для пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, який може бути використаний у клінічній практиці з метою підвищення прихильності до лікування та покращення психоемоційного стану хворих

Проведення сесій

Зустрічі індивідуальні та відбувались в спеціально відведених кімнатах на території лікувального закладу. Було проведення 9 сесій (для пацієнтів із депресивними порушеннями), частота – 1 сесія на тиждень, тривалість – 40-50 хвилин. Для хворих із когнітивними порушеннями проводиться 2 сесії один раз на тиждень.

Зміст і структура сесій

1 сесія – Первинна оцінка стану пацієнта

Знайомство з пацієнтом, з'ясування його індивідуального досвіду переживання захворювання, визначення вираженості депресивних та когнітивних симптомів, а також психологічної реакції на встановлені інфекційні захворювання. Проводилася бесіда, спрямована на виявлення актуальних психосоціальних проблем, наявності тривожних думок щодо



перебігу захворювання, лікування та соціальних наслідків (стигматизація, ізоляція тощо). Пояснювали план лікування: поведінкові та когнітивні інтервенції.

Домашнє завдання: вести щоденник настрою, оцінюючи його від 1 до 10, а також коротко описувати ситуації, що викликали негативні емоції. Завдання спрямоване на підвищення усвідомлення власних емоційних реакцій та підготовку до подальшої роботи з автоматичними думками.

Очікуваний результат після проведення сесії: формування базової терапевтичної взаємодії, первинна ідентифікація психоемоційних та когнітивних порушень, підвищення інформованості пацієнта щодо власного стану та його залучення до активної участі у терапевтичному процесі.

2 сесія – Підвищення обізнаності щодо туберкульозу та ВІЛ-інфекції

Покращення обізнаність пацієнта щодо туберкульозу та ВІЛ-інфекції задля зменшення тривоги та виправлення помилкових уявлень, якщо вони є. У ході сесії проводилася структурована психоосвітня робота, спрямована на пояснення сутності туберкульозу та ВІЛ-інфекції, механізмів їх розвитку, особливостей перебігу та сучасних підходів до лікування. Особливу увагу приділяли питанням ефективності протитуберкульозної та антиретровірусної терапії, можливості досягнення контролю над захворюваннями та покращення якості життя за умови дотримання лікувальних рекомендацій. Застосовувалися елементи когнітивної реструктуризації, спрямовані на заміну неадаптивних переконань більш реалістичними та науково обґрунтованими. Акцент робився на взаємозв'язку між рівнем обізнаності, емоційним станом та прихильності до лікування, що сприяло формуванню у пацієнта більш усвідомленої позиції щодо власного здоров'я.

Домашнє завдання: відмічати у щоденнику ситуації, коли здобуті знання про свої захворювання допомогли зменшити тривогу. Пацієнту пропонувалося коротко описувати ці ситуації, власні думки та відзначати рівень тривоги до та після переосмислення.



Очікуваний результат після проведення сесії: підвищення рівня обізнаності пацієнта щодо медичних питань, зниження інтенсивності тривожних переживань та формування більш раціонального ставлення до процесу лікування.

3 сесія – Виявлення негативних автоматичних думок

Основний напрям – формування у пацієнта навички розпізнавання негативних автоматичних думок, що виникають через захворювання. Пацієнту надавалося пояснення сутності автоматичних думок як швидких, часто неусвідомлюваних когнітивних реакцій на певні життєві ситуації. Розглядаються типові для даної категорії пацієнтів когнітивні спотворення, зокрема катастрофізація, узагальнення, негативне прогнозування майбутнього та стигматизація. Також робився акцент на поясненні того, яким чином негативні думки можуть впливати на емоційний стан, а також на поведінкові реакції, включаючи зниження прихильності до лікування, пропуски прийому препаратів та соціальну ізоляцію. Для закріплення знань проводилась практична вправа, яка заключається у розгляді конкретної ситуації, що викликала емоційний дискомфорт. Психолог допомагає описати її за чотирма компонентами: ситуація, думка, емоція та інтенсивність емоції (вимірюється у відсотках).

Домашнє завдання передбачало продовження ведення щоденника з фіксацією ситуацій, що викликали негативні емоції, із подальшим їх аналізом за зазначеною чотирикомпонентною схемою.

Очікуваний результат після проведення сесії: формування базових навичок розпізнавання негативних автоматичних думок, підвищення усвідомлення їх впливу на емоційний вплив на емоційний стан та поведінку.

4 сесія – Когнітивна реструктуризація

Основний напрям – проведення технік для формування більш адаптивних переконань щодо захворювання та лікування. Здійснювалося коротке повторення матеріалу попереднього заняття з акцентом на виявлені пацієнтом автоматичні думки. Вводилося поняття когнітивної реструктуризації як процесу



свідомого перегляду та модифікації неадаптивних переконань. Пацієнт навчався аналізувати власні думки за метода оцінки аргументів «за» і «проти» негативної думки, що дозволяло зменшити її емоційну значущість та виявити когнітивні викривлення. Далі здійснювалося формування альтернативних, більш збалансованих думок, які враховують як реальні труднощі, пов'язані із захворюванням, так і можливості ефективного лікування, підтримки та покращення якості життя. У процесі роботи також підкреслювався зв'язок між зміною когнітивних установок і покращенням емоційного стану, а також підвищенням прихильності до лікування.

Домашнє завдання: для кожної негативної думки записувати – аргументи «за», аргументи «проти» та альтернативну думку. Пацієнту рекомендувалося застосовувати цю техніку до найбільш емоційно значущих ситуацій протягом дня.

Очікуваний результат після проведення сесії: зниження інтенсивності негативних автоматичних думок, формування навичок їх критичної оцінки, розвитку більш адаптивних когнітивних установок та покращення емоційного стану пацієнта.

5 сесія – Поведінкова активація

Перший напрямок – планування щоденної активності з урахуванням стаціонарного режиму. Разом із пацієнтом формувалася індивідуальний перелік доступних дій, які можна інтегрувати у повсякденний режим (дотримання розпорядку дня, легка фізична активність тощо).

Другий напрямок – обговорення видів діяльності в умовах стаціонару, які можуть покращити настрій. За необхідності психолог допомагав пацієнту визначити найбільш прийнятні та реалістичні види активності, враховуючи його інтереси та фізичний стан. Також зверталася увага на поступовому підході до збільшення активності, що сприяє підвищенню відчуттю контролю над власним життям.



Домашнє завдання: додати нову діяльність в умовах стаціонару, яка може принести відчуття задоволення; оцінювати рівень настрою за 10-бальною шкалою.

Очікуваний результат після проведення сесії: підвищення рівня щоденної активності, зменшення проявів поведінкової пасивності, покращення емоційного стану та формування навички самостійного використання поведінкової активації як способу регуляції настрою.

6 сесія – Навички подолання стресу

Основний напрямок – пацієнт вивчає та опановує методи зняття тривоги та емоційного напруження за допомогою наступних методів:

- дихальні вправи (пацієнту демонструються та відпрацьовуються техніки повільного діафрагмального дихання, спрямовані на зменшення фізіологічних проявів тривоги);
- техніки релаксації (використовуються елементи прогресивної м'язової релаксації та короткі вправи на зниження м'язового напруження, що сприяють відновленню відчуття тілесного комфорту);
- усвідомлення емоцій (пацієнт навчається розпізнавати власні емоції без їх уникання або пригнічення).

Домашнє завдання: виконувати релаксаційні вправи щоденно (не менше одного разу на день; оцінювати рівень напруження до і після вправ за суб'єктивною шкалою. Рекомендується фіксувати отримані результати у щоденнику.

Очікуваний результат після проведення сесії: зниження рівня тривоги та емоційного напруження, формування навичок самостійного використання технік релаксації та підвищення здатності до емоційної саморегуляції.

7 сесія – Підвищення прихильності до лікування

Основний напрямок – обговорення труднощів лікування, а також підвищення мотивації до терапії шляхом індивідуального режиму прийому препаратів. Пацієнт має розуміти, що нерегулярний прийом препаратів, пропуски доз або передчасне припинення лікування можуть призвести до



зниження ефективності терапії, формування лікарської стійкості, погіршення перебігу захворювання, підвищення ризику несприятливих результатів лікування, а також розповсюдження обох інфекцій у популяції. Застосовуються елементи мотиваційного консультування, спрямовані на підвищення внутрішньої мотивації пацієнта за власне здоров'я та досягнення терапевтичного результату. Психолог допомагає інтегрувати прийом ПТП та АРТ у щоденний розпорядок дня пацієнта. Разом із пацієнтом формувався чіткий і реалістичний графік прийому ПТП та АРТ з урахуванням щоденного розпорядку, умов стаціонарного лікування та особистих звичок. За потреби обговорюються допоміжні стратегії (нагадування, асоціації з певними щоденними діями, ведення записів).

Домашнє завдання: вести щоденник прийому препаратів, який включає час прийому, пропуски, якщо вони були, а також зазначається переносимість лікування.

Очікуваний результат після проведення сесії: підвищення рівня прихильності до лікування, зниження частоти пропусків прийому препаратів, формування стабільного режиму терапії та підвищення відповідальності пацієнта за дотримання лікувальних рекомендацій.

8 сесія – Робота із соціальною підтримкою

Основний напрямок – визначення джерел підтримки та обговорення труднощів у взаємодії з оточенням, у тому числі через необхідність дотримання правил інфекційного контролю. Проводиться оцінка наявних ресурсів пацієнта, включаючи підтримку з боку родини, друзів, медичного персоналу та інших значущих осіб. Обговорюються індивідуальні труднощі у взаємодії з оточенням, зокрема страх стигматизації, уникання соціальних контактів, обмеження комунікації через госпіталізацію та необхідність дотримання протиепідемічних заходів. Також проводиться психоосвіта щодо правил інфекційного контролю, зокрема особливостей безпечної комунікації з близькими під час лікування, після припинення бактеріовиділення та після виписки зі стаціонару. Обговорюються способи збереження соціальних



контактів із мінімалізацією ризиків для оточуючих (дистанційне спілкування, використання засобів індивідуального захисту за необхідності).

Домашнє завдання: визначити 3 джерела підтримки; здійснити хоча б один контакт із близькою людиною протягом тижня з урахуванням дотримання правил інфекційного контролю. Рекомендується відобразити у щоденнику власні емоції до та після контакту.

Очікуваний результат після проведення сесії: розширення мережі соціальної підтримки, зниження рівня соціальної ізоляції, формування навичок безпечної комунікації та покращення психоемоційного стану пацієнта.

9 сесія – Профілактика рецидиву депресивних проявів

Закріплення отриманих знань та навичок для формування довготривалої психологічної стабільності. Проводиться узагальнення основних результатів попередніх сесій із акцентом на індивідуальні досягнення пацієнта, зокрема у сфері розпізнавання та корекції негативних автоматичних думок, підвищення рівня активності, оволодіння техніками саморегуляції та покращення прихильності до лікування.

У подальшому пацієнту пояснюється можливі ризики повторного виникнення депресивних симптомів у контексті хронічного соматичного захворювання, тривалого лікування та психосоціальних факторів. Обговорюються індивідуальні «тригери» погіршення емоційного стану, які були виявленні у процесі терапії.

Домашнє завдання – складання письмового індивідуального плану дій на випадок погіршення емоційного стану, із зазначенням конкретних кроків та доступних ресурсів підтримки.

Очікуваний результат після проведення сесії: закріплення терапевтичних навичок, підвищення психологічної резистентності, зниження ризику рецидиву депресивних проявів та формування готовності до самостійного управління власним психоемоційним станом.



5.4 Оцінка результатів ефективності лікування у хворих з ко-інфекцією лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом

Результати лікування хворих з ко-інфекцією наведені на рисунку 5.4.1.



Рисунок 5.4.1 – Результати лікування у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ, %.

Не зважаючи на те, що у більшій частині хворих лікування є вдалим, четверта частина пацієнтів померла, що може бути пов'язано, у тому числі, з недотриманням режиму прийому протитуберкульозної терапії.

Результати лікування в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень наведені в таблиці 5.3.1.

Не зважаючи на те, що статистична значущість відсутня для всіх варіантів результатів лікування ($p > 0,05$), можна відмітити, що спостерігається тенденція до більшої частоти невдач лікування у хворих, які мають депресивні та/або когнітивні порушення.



Таблиця 5.3.1 – Результати лікування у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень

Результат лікування	Наявність депресивних та/або когнітивних порушень (n = 22)	Відсутність депресивних та когнітивних порушень (n = 11)	p
Вдале лікування	12 (54,5%)	8 (72,7%)	0,46
Невдача лікування	3 (13,6%)	0 (0%)	0,27
Перерване лікування	2 (9,1%)	0 (0%)	0,53
Помер	5 (22,7%)	3 (27,3%)	1,00

Після цього «невдача лікування», «перерване лікування» та «помер» були об'єднані в несприятливі результати лікування і їх частота для кожної підгрупи наведено на рисунку 5.4.2.



Рисунок 5.4.2 – Частка несприятливих результатів лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень.



Статистичної значущості відмічена не була ($p > 0,05$), проте відношення шансів для несприятливих результатів лікування становив 2,2 (95% ДІ 0,46-10,7), що свідчить про тенденцію до гірших результатів лікування у пацієнтів з депресивними та/або когнітивними порушеннями.

Результати лікування хворих з туберкульозом наведені на рисунку 5.4.3.



Рисунок 5.4.3 – Результати лікування у хворих з ЛС-ТБ, %.

У пацієнтів з туберкульозом також спостерігається вдале лікування у більшості хворих, до того ж, у цієї категорії спостерігається тенденція до більшої частоти позитивних результатів лікування, у порівнянні з ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Також звертає на себе увагу, відсутність невдачі лікування у хворих з ізольованим туберкульозом.

Результати лікування в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень наведені в таблиці 5.4.2.



Таблиця 5.4.2 – Результати лікування у хворих з ЛС-ТБ в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень

Результат лікування	Наявність депресивних та/або когнітивних порушень (n = 18)	Відсутність депресивних та когнітивних порушень (n = 19)	p
Вдале лікування	13 (72,2%)	17 (89,5%)	0,23
Помер	1 (5,6%)	1 (5,3%)	1,0
Перерване лікування	4 (22,2%)	1 (5,3%)	0,16

Не зважаючи на відсутність статистичної різниці по результатах лікуваннями між групами ($p > 0,05$ для всіх показників), відмічається тенденція до кращих результатів лікування у хворих без когнітивних та депресивних порушень, а також до частішої невдачі лікування у пацієнтів з депресивними та/або когнітивними порушеннями.

Після цього перерване лікування та помер були об'єднані в несприятливі результати лікування і їх частота для кожної підгрупи наведено на рисунку 5.4.4.

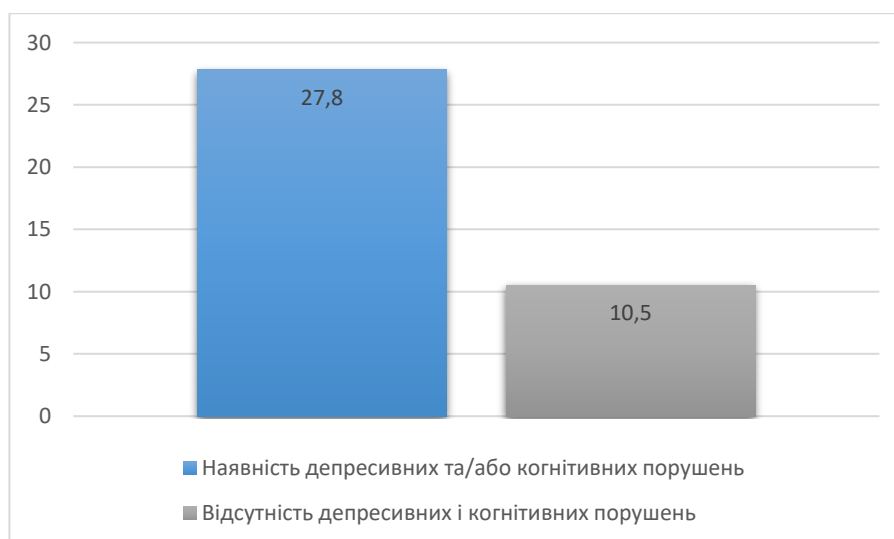


Рисунок 5.4.4 – Частка несприятливих результатів лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ в залежності від наявності депресивних та/або когнітивних порушень.



Статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$), проте спостерігається тенденція до більшої частоти невдалого лікування у хворих з наявними депресивними та/або когнітивними порушеннями, несприятливі результати лікування спостерігаються приблизно у 2,6 рази у таких пацієнтів.

5.5 Депресивні та когнітивні порушення, а також ефективність лікування у пацієнтів третьої групи з лікарсько-стійким туберкульозом/ВІЛ після психологічної інтервенції

У пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ перед початком психологічної інтервенції депресивні розлади спостерігалися у 14 пацієнтів (42,4%). Їх вираженість у цій групі хворих зображена в таблиці 5.5.1.

Таблиця 5.5.1 – Вираженість депресивних розладів у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ, оцінена за шкалою Бека

Показник	Пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33)
Наявність легкої депресії	9 (27,3%)
Наявність помірної депресії	3 (9,1%)
Наявність тяжкої депресії	2 (6,1%)

У пацієнтів даної переважали легкі депресивні порушення, тоді як помірні та тяжкі депресивні прояви зустрічалися значно рідше.

Когнітивні порушення у цій групі виявлені у 21 пацієнта (63,6%). Медіана результатів опитувальника CFQ становить 48 [31; 55].

Після проведення психологічної інтервенції пацієнтам було запропоноване повторне заповнення шкали Бека для оцінки ефективності методу психологічної корекції. Їх результати наведені в таблиці 5.5.2.

Таблиця 5.5.2 – Порівняння результатів шкали Бека у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ до та після психологічної інтервенції

Показник	Пацієнти з ЛС-ТБ/ВІЛ (n = 33)	
	До психологічної інтервенції	Після психологічної інтервенції
Наявність легкої депресії	9 (27,3%)	4 (12,1%)
Наявність помірної депресії	3 (9,1%)	1 (3,0%)
Наявність тяжкої депресії	2 (6,1%)	0 (0%)

Кількість пацієнтів із депресивними розладами зменшилася майже у 3 рази.

Порівняння медіан результатів наведено на рисунку 5.5.1.

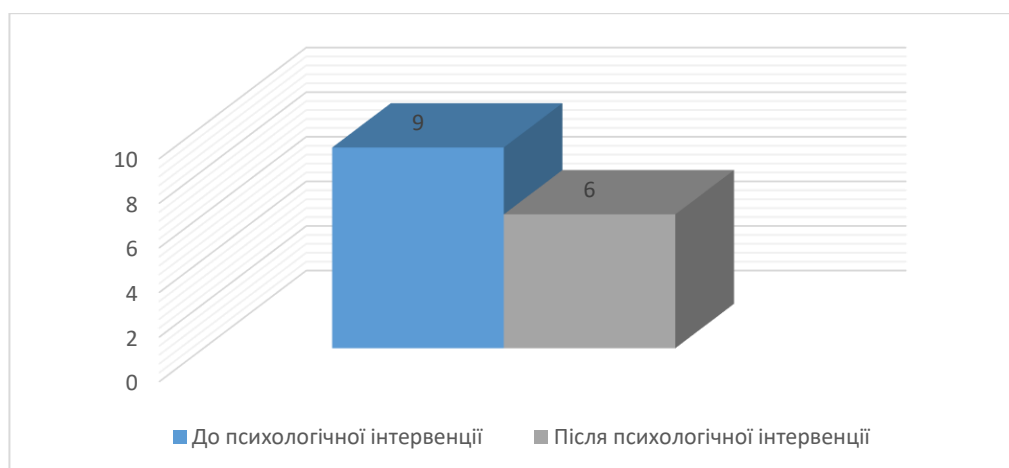


Рисунок 5.5.1 – Медіани результатів шкали Бека у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ до та після психологічної інтервенції.

Відмічається статистична різниця між цими показниками ($p = 0,039$), причому після психологічного втручання медіана показників шкали Бека знизилася.

Критерії низької прихильності у цій групі хворих зустрічалися у 8 пацієнтів (24,2%). Порівняння частоти розповсюдженості даних критеріїв між хворими першої та третьої груп зображено на рисунку 5.5.2.

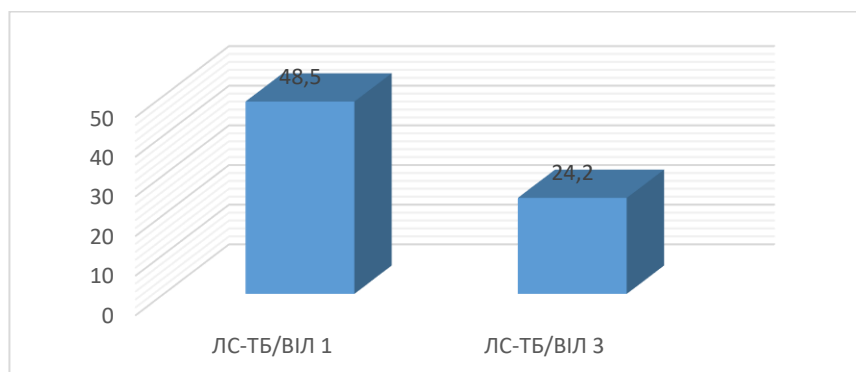


Рисунок 5.5.2 – Порівняння частоти розповсюдженості критеріїв низької прихильності до лікування у групах пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ, %.

При проведенні порівняльного аналізу було виявлено, що у третій групі пацієнтів статистично нижчі рівні показників низької прихильності до лікування, ніж у пацієнтів першої групи ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$).

Відсоткове співвідношення кількості критеріїв низької прихильності зображено на рисунку 5.5.3.

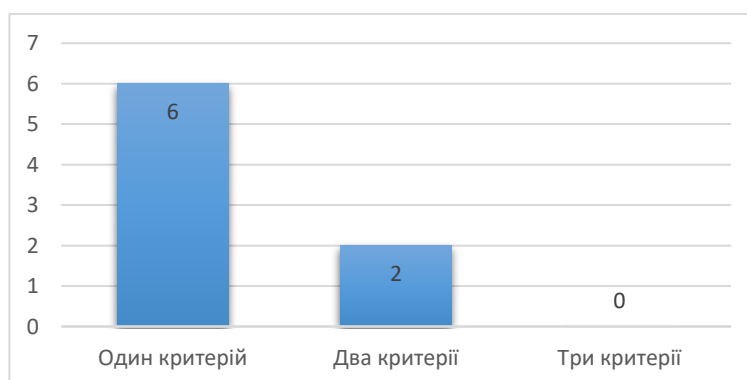


Рисунок 5.5.3 – Розповсюдженість критеріїв низької прихильності до лікування у пацієнтів третьої групи з ЛС-ТБ/ВІЛ.



У пацієнтів третьої групи найчастіше зустрічався один критерій низької прихильності до лікування, поєднання одразу двох критеріїв спостерігався в 3 рази рідше, а поєднання трьох критеріїв не відмічалось взагалі.

Результати лікування в третій групі наведено на рисунку 5.5.4.



Рисунок 5.5.4 – Результати лікування у пацієнтів третьої групи з ЛС-ТБ/ВІЛ по завершенню курсу лікування, %.

Порівняння результатів лікування першої і третьої груп зображено на рисунку 5.5.5.

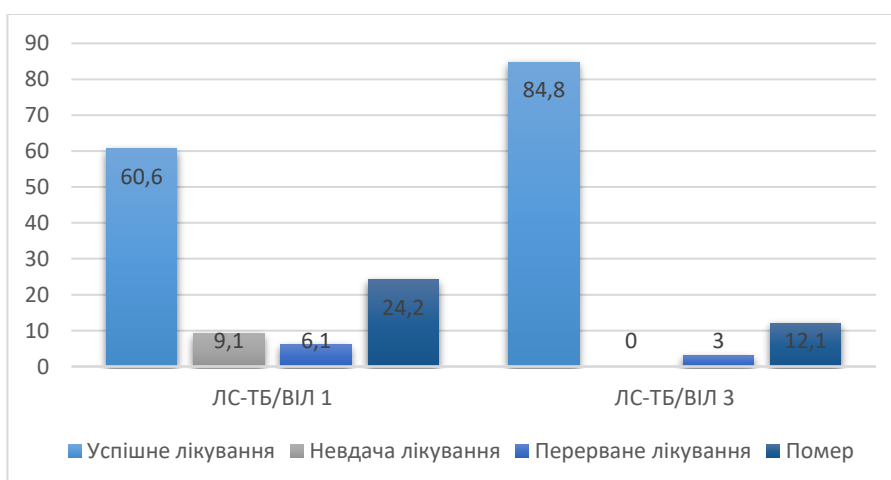


Рисунок 5.5.5 – Порівняння результатів лікування між пацієнтами у першій та третій групі з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ по завершенню курсу лікування, %.



У третій групі частота успішного лікування була майже у 1,5 раза вищою порівняно з першою групою, що свідчить про більш сприятливий перебіг лікувального процесу в цій когорті пацієнтів. Водночас у третій групі відзначалося зниження частоти перерваного лікування та летальних випадків. Особливої уваги заслуговує відсутність випадків невдач лікування у третій групі.

При об'єднанні «невдачі лікування», «перерваного лікування» та «помер» у категорію несприятливих результатів лікування для подальшого порівняння цих результатів між групами, то відмічається статистично значуща різниця ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$) більш успішного лікування у пацієнтів, що проходили психологічну інтервенцію.

Резюме

При оцінці прихильності до лікування встановлено, що у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ критерії низької прихильності до лікування відмічалися у 48,5% випадків, тоді як у пацієнтів з ізольованим ЛС-ТБ – у 35,1%. Статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$), однак у пацієнтів з ко-інфекцією відмічалася тенденція до більшої частоти низької прихильності. Навіть за відсутності статистично значущих відмінностей, виявлена тенденція має клінічне значення та вказує на необхідність більш пильного контролю за прихильністю до лікування у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, а також впровадження додаткових заходів, спрямованих на її підвищення.

Аналіз структури критеріїв низької прихильності показав, що у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ переважало поєднання двох і більше факторів ризику, що свідчить про більш складний та мультифакторний характер формування низької прихильності до лікування в цій групі. Натомість у пацієнтів з ізольованим ЛС-ТБ частіше відмічався лише один критерій низької прихильності, що вказує на менш виражену кумуляцію факторів ризику та потенційно кращу керованість поведінкових аспектів лікування.



При оцінці впливу депресивних та/або когнітивних порушень на прихильність до лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$), однак відмічалася тенденція до більшої частоти низької прихильності у пацієнтів з когнітивними порушеннями. У пацієнтів з ЛС-ТБ встановлено статистично значущу залежність між наявністю депресивних та/або когнітивних порушень і низькою прихильністю до лікування ($p = 0,014$).

Аналіз результатів лікування показав, що у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), відмічається тенденція до більшої частоти несприятливих результатів лікування у хворих з депресивними та/або когнітивними порушеннями (OR = 2,2; 95% ДІ 0,46–10,7). Аналогічна тенденція спостерігалася і у пацієнтів з ЛС-ТБ, де несприятливі результати лікування зустрічалися приблизно у 2,6 рази частіше у пацієнтів з когнітивними порушеннями.

Проведення психологічної інтервенції у пацієнтів третьої групи з ЛС-ТБ/ВІЛ супроводжувалося достовірним зменшенням частоти депресивних порушень – майже у 3 рази, а також статистично значущим зниженням медіани показників за шкалою Бека ($p = 0,039$). Це свідчить про ефективність впроваджених психокорекційних заходів у зниженні вираженості депресивної симптоматики.

Встановлено, що після проведення психологічного втручання частота низької прихильності до лікування була статистично значуще нижчою порівняно з пацієнтами, які не отримували інтервенції ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$). При цьому у структурі критеріїв низької прихильності у даній групі переважав лише один фактор ризику, тоді як поєднання кількох критеріїв відмічалася значно рідше.

Оцінка результатів лікування показала, що у пацієнтів, які отримували психологічну допомогу, частота успішного лікування була вищою, а частота несприятливих результатів – нижчою, при цьому встановлено статистично значущу різницю ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$).



5401772836552121†

Отримані результати свідчать про значний вплив психоемоційного та когнітивного стану на прихильність до лікування та його результати, а також обґрунтовують доцільність впровадження психологічної підтримки як обов'язкового компоненту комплексного ведення пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. Виявлені взаємозв'язки підтверджують, що депресивні розлади та когнітивний дефіцит не лише супроводжують перебіг захворювання, але й безпосередньо впливають на поведінкові аспекти лікування, визначаючи рівень прихильності до терапії.

Основні ідеї цього розділу висвітлені у наступних друкованих працях [15, 21, 22, 24, 27, 30, 31, 32].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В Україні, як і в багатьох інших державах, спостерігається стрімке поширення ВІЛ-інфекції та її пізнє виявлення. Стандартні лабораторні методи не забезпечують належного рівня ранньої діагностики. Оновлення підходів до раннього виявлення ВІЛ-інфекції дозволить зміцнити епідеміологічний нагляд, зменшити кількість нових випадків і, як наслідок, послабити фінансовий тягар, що лежить на системах охорони здоров'я України та багатьох інших країн світу [37].

Встановлено, що затримка діагностики нових випадків ЛС-ТБ легень на тлі ВІЛ-інфекції на 29,2–37,5% асоціюється зі зниженням ефективності лікування, що підкреслює критичне значення своєчасного виявлення захворювання у даної категорії пацієнтів. Пізня діагностика призводить до прогресування патологічного процесу, більшої поширеності ураження легеневої тканини, а також до поглиблення імунодефіцитного стану, що ускладнює подальше лікування [16].

Розробка контекстуалізованих алгоритмів ухвалення рішень, які враховують фактори ризику і профіль пацієнта, полегшує виявлення хворих із ризиком смерті від інших причин. Дотепер клінічна епідеміологія ТБ та фактори, пов'язані з легеневою або позалегеневою формою ТБ, недостатньо описані, як і показник летальності й фактори, пов'язані зі смертю під час ко-інфекції ТБ/ВІЛ-інфекція [64].

Пандемія COVID-19 у 2020 р. та повномасштабне вторгнення ворожих військ на територію нашої держави у 2022 р. мали значний вплив на ситуацію з ТБ в Україні, негативно позначившись на досягненні цілей стратегії. Через карантинні обмеження 2020 р. виявлення випадків ТБ легень знизилося, що призвело до зменшення захворюваності на 29,8%. Однак у 2021р. після послаблення карантину спостерігався приріст захворюваності на 4,1%, що вказувало на відновлення діагностики. Початок війни 2022 р. додав нових



викликів, як-от внутрішня міграція, руйнування медичних закладів і посилення ризиків для здоров'я через стресові умови життя [3].

Туберкульоз та поширені психічні розлади створюють значні глобальні проблеми охорони здоров'я, які суттєво впливають на здоров'я людини. Поєднання депресії з туберкульозом може призвести до погіршення якості життя, низького дотримання режиму лікування, прогресування до лікарсько-резистентного туберкульозу та, зрештою, до смертності [146].

Туберкульоз та депресія діють синергічно через соціальні, поведінкові та біологічні механізми, посилюючи тягар хвороби. Клінічна депресія – це поширений, недостатньо вивчений, але виліковний стан, який, якщо він супроводжується ТБ, пов'язаний з збільшенням захворюваності, смертності, передачі ТБ у громаді та лікарської стійкості. Депресія може збільшити ризик реактивації ТБ, сприяти прогресуванню захворювання та/або пригнічувати фізіологічну реакцію на протитуберкульозне лікування через бідність, недоїдання, імуносупресію та/або негативну поведінку подолання, включаючи зловживання психоактивними речовинами [41].

Еволюція медичного знання про туберкульоз пройшла довгий шлях від сприйняття хвороби як суто легеневої патології до розуміння її як системного мультиорганного процесу. У сучасній фтизіопульмонології особлива увага приділяється позалегеновим проявам, серед яких когнітивні порушення посідають критичне місце через їхній вплив на якість життя пацієнтів та ефективність довготривалої терапії [66].

Когнітивний дефіцит у хворих на туберкульоз не є однорідним явищем, а формується внаслідок взаємодії кількох патогенетичних механізмів. До них належать як пряма бактеріальна агресія з можливим ураженням центральної нервової системи, так і опосередкований вплив системного імунного запалення, що супроводжується нейрозапальними змінами. Важливу роль також відіграють побічні ефекти протитуберкульозної хіміотерапії, які можуть впливати на когнітивні функції, а також глибокі психосоціальні трансформації,



пов'язані з тривалим перебігом захворювання, соціальною ізоляцією та стигматизацією.

Таким чином, когнітивні та депресивні порушення у хворих з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ можуть чинити суттєвий негативний вплив на ефективність лікування, знижуючи рівень прихильності до терапії, ускладнюючи дотримання лікувального режиму та погіршуючи клінічні результати. Виявлені порушення слід розглядати як важливий компонент патологічного процесу, що потребує не лише діагностики, але й цілеспрямованої корекції.

З огляду на це, актуальним є подальше вивчення механізмів формування когнітивних та депресивних розладів у даної категорії пацієнтів, зокрема їх зв'язку із системним запаленням, нейроендокринними змінами та соціально-психологічними факторами. Перспективним напрямом є також розробка та впровадження ефективних мультидисциплінарних підходів до їх корекції, включаючи психотерапевтичні втручання, психоосвітні програми та індивідуалізовані стратегії підтримки прихильності до лікування.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції шляхом виявлення у таких хворих депресивних та когнітивних порушень, встановлення ролі предикторів нейропсихологічних розладів, удосконалення застосування психологічних інтервенцій.

Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач проведене відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з листопада 2019 р. по березень 2025 р. на базі стаціонарного відділення резистентного туберкульозу КНП «Обласний клінічний заклад психоневрологічної допомоги та соціально значущих хвороб» Запорізької обласної ради обстежено 103 хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз у віці від 23 до 69 років.

Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні». Усі пацієнти підлягали



анамнестичному, бактеріологічному, загально клінічному та інструментальному обстеженню з метою верифікації діагнозу та виявленню супутньої патології. Методи дослідження відповідали Наказу МОЗ України від 25.02.2020 №530 "Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі" та від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „Туберкульоз“, а також Наказу МОЗ України від 16.11.2022 № 2092 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“» та від 03.06.2025 № 916 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція».

Критеріями включення у дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні; підтверджений діагноз лікарсько-стійкого туберкульозу, зокрема рифампіцин-резистентного туберкульозу, туберкульозу з множинною лікарською стійкістю, пре-широкою або широкою лікарською стійкістю; відсутність попереднього лікування протитуберкульозними препаратами на момент госпіталізації або тривалість такого лікування не більше одного місяця; а також наявність супутньої ВІЛ-інфекції.

Діагноз туберкульоз верифікований на підставі Наказу МОЗ України від 25.02.2020 №530 "Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі" та від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „Туберкульоз“. Діагноз ВІЛ встановлювався на підставі Наказу МОЗ України від 16.11.2022 № 2092 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“» та від 03.06.2025 № 916 Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція».

Перед початком вивчення обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження хворих розподіляли на наступні групи: першу групу склали 33 хворих на ко-інфекцію лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ (медіана віку – 42 [37; 48]), яким проводився забір крові, але не проводилися психологічні інтервенції; у другу групу увійшли 37 пацієнтів, які хворіли на лише лікарсько-стійкий туберкульоз



(медіана віку – 44 [42; 51]), яким також проводився забір крові без психологічних інтервенцій; третю групу складала 33 хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ, в яких забір крові не проводився, проте їм проводилися психологічні втручання.

Найпоширенішими симптомами у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ були кашель, слабкість, підвищення температури тіла, втрата маси тіла. Однак статистично значуща різниця між групами виявлена лише для скарги на пітливість у нічний час ($p = 0,047$). У пацієнтів з ТБ/ВІЛ переважали інфільтративні форми туберкульозу – 19 випадків (57,6%), при цьому деструктивні зміни легень реєструвалися у 13 хворих (68,4%). Інфільтративний процес частіше мав лівобічну локалізацію – 11 випадків (64,7%), при ЛС –ТБ була правобічна локалізація інфільтративного процесу – 13 випадків (76,5%).

При оцінці загального аналізу крові лише рівні лімфоцитів ($p = 0,005$) та моноцитів ($p = 0,001$) показали статистично значущу різницю в залежності від ВІЛ-інфекції, що свідчить про недостатню інформативність окремих гематологічних показників та можливу важливість розрахунку індексів системної імунної відповіді.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про клінічні особливості ко-інфекції ТБ/ВІЛ, згідно з якими у пацієнтів без вираженої імуносупресії або за умов ефективної антиретровірусної терапії клінічні прояви туберкульозу можуть залишатися типовими. Зокрема, Getahun et al. підкреслюють, що характер клінічного перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих значною мірою визначається рівнем CD4+ клітин та ефективністю антиретровірусної терапії [103].

Водночас, Patel et al. стверджують, що клінічний перебіг туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризується значною гетерогенністю, що ускладнює діагностичний процес. Автори наголошують на високій частоті атипичних та позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб, а також на зниженій чутливості стандартних методів діагностики, зокрема мікроскопії мокротиння [39].



Використання біомаркерів переводить діагностику та лікування від симптоматичного підходу до глибокого розуміння патологічних процесів. Такий перехід сприяє розробці більш цільових та ефективних методів лікування, а також дозволяє виявляти патології на етапах, коли їх клінічні прояви ще відсутні або мінімальні. Це особливо важливо для ВІЛ-інфекції, де рання діагностика та своєчасне лікування значно покращують прогноз для пацієнтів. Біомаркери стають інструментами для постійної адаптації терапії, оптимізації результатів та покращення якості життя пацієнтів.

Таким чином, результати проведеного дослідження загалом підтверджують сучасні літературні дані щодо особливостей перебігу туберкульозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Водночас відсутність значущих відмінностей у ряді клінічних показників між групами може свідчити про те, що за умов своєчасної діагностики та доступності антиретровірусної терапії перебіг туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може наближатися до такого у ВІЛ-негативних осіб, що має важливе клінічне значення.

При оцінці розповсюдженості депресії в досліджуваних групах встановлено, що в основній групі вона зустрічалася у 40,5% випадків, тоді як у групі порівняння – у 39,4%. Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p = 0,92$), що свідчить про подібну частоту депресивних розладів незалежно від наявності ко-інфекції. Аналіз структури вираженості депресивних порушень також не продемонстрував суттєвих відмінностей між групами ($p > 0,05$), що вказує на схожий розподіл ступенів тяжкості депресії серед пацієнтів.

У дослідженні Duko et al. середня поширеність депресії серед пацієнтів із туберкульозом становить близько 45,2% [80]. Водночас Salnikova et al. показали, що ризик депресії серед пацієнтів з ТБ та ТБ/ВІЛ становив близько 28%, при цьому ВІЛ-інфекція асоціювалася з підвищеним ризиком депресивних симптомів, але не обов'язково зі значним зростанням їх загальної поширеності [72]. Це також узгоджується з отриманими нами даними щодо відсутності статистично значущої різниці між групами.



Когнітивні порушення у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ зустрічалися в 45,5% випадків, тоді як у пацієнтів з ЛС-ТБ вони становили 18,9% випадків ($p = 0,017$). Медіана сумарного показника опитувальника SFQ в основній групі становив 41, в контрольній групі – 19 ($p = 0,015$). Отримані результати узгоджуються з сучасними літературними даними, які підтверджують значно вищу частоту когнітивних порушень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, особливо при поєднанні з туберкульозом.

Зокрема, у дослідженні Hestad et al. встановлено, що частота когнітивних порушень становила 55,3% у пацієнтів з ТБ/ВІЛ, порівняно з 33,8% у хворих на лише ТБ, що достовірно перевищує показники у контрольній групі. Це практично співпадає з отриманими у нашому дослідженні даними (45,5%), підтверджуючи тенденцію до значно більшої поширеності когнітивних розладів при ко-інфекції [67].

Водночас слід враховувати, що навіть при відсутності туберкульозу ВІЛ-інфекція сама по собі асоціюється з високою частотою когнітивних порушень. Так, за даними метааналізу Keng et al., поширеність когнітивних порушень серед ВІЛ-позитивних осіб становить близько 39,6%, з широкою варіабельністю залежно від критеріїв оцінки [114].

Аналіз показників системного запалення продемонстрував, що у пацієнтів як з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, так і з ізольованим ЛС-ТБ переважають підвищені значення інтегральних індексів (NLR, PLR, MLR, SII). Водночас у пацієнтів з ко-інфекцією виявлено більш виражені зміни окремих показників, зокрема вищі рівні NLR та MLR ($p > 0,05$). Існують праці, які частково підтверджують отримані нами дані, але не всі індекси вивчалися однаково часто.

Так у дослідженні Sulastri et al. у пацієнтів із ТБ/ВІЛ NLR був статистично значуще вищим, ніж у хворих із легеневим ТБ без ВІЛ-інфекції ($p = 0,041$) [94]. У дослідженні Gatechompol et al. MLR згадується як предиктор розвитку ТБ у людей, які живуть з ВІЛ [134]. У роботі Yu et al. показано, що SII є вищим у пацієнтів з активним легеневим ТБ, а у мазок-позитивних випадках



він ще вищий, ніж у мазок-негативних; автори прямо вказують, що SII позитивно пов'язаний зі ступенем туберкульозного запалення та бактеріальним навантаженням [107]. Ștefanescu et al. встановили, що в пацієнтів із легенеvim ТБ індекси системного запалення (NLR, MLR, PLR та SII) були вищими на старті лікування та знижувалися після успішної інтенсивної фази, причому для цих індексів зниження було статистично значущим [85]. Це свідчить, що їх підвищення дійсно відображає активне системне запалення при ТБ.

Особливу увагу привертає встановлений зв'язок між показниками системного запалення та когнітивними порушеннями. Зокрема, у пацієнтів першої групи з ЛС-ТБ/ВІЛ достовірно вищі значення NLR асоціювалися з наявністю когнітивних порушень ($p < 0,05$). Водночас відмічалася відсутність статистично значущого зв'язку між індексами системного запалення та депресивними порушеннями ($p > 0,05$). Серед доступних літературних джерел відсутня інформація про значення NLR у хворих на ЛС-ТБ/ВІЛ, а також на ЛС-ТБ. Натомість у науковій літературі індекси системного запалення (NLR, PLR, MLR, SII) як предиктори когнітивних порушень вивчалися при інших захворюваннях, в основному, психіатричних. При цьому, ці дані є доволі суперечливими [49, 51, 87, 95].

На основі ROC-аналізу з використанням критерію оптимального співвідношення чутливості та специфічності (індекс Юдена) було визначено порогове значення нейтрофіло-лімфоцитарного співвідношення на рівні $NLR \geq 5,8$. При зазначеному пороговому значенні чутливість методу становила 46,7%, а специфічність – 88,9%, що вказує на високу специфічність показника при відносно низькій чутливості. Отримані результати свідчать, що $NLR \geq 5,8$ може розглядатися як надійний індикатор підвищеного ризику розвитку когнітивних порушень, особливо для підтвердження їх наявності, однак має обмежену здатність до виявлення всіх випадків. Висока специфічність означає, що більшість пацієнтів із значенням NLR вище порогового дійсно мають відповідний ризик когнітивної дисфункції, що знижує ймовірність хибнопозитивних результатів. Таким чином, NLR доцільно використовувати як



додатковий скринінговий маркер у комплексі з клінічною оцінкою та психометричними методами, зокрема для ідентифікації групи пацієнтів високого ризику, які потребують більш детального обстеження.

Порівняльний аналіз рівня ТІМР-1 продемонстрував наявність статистично значущої міжгрупової різниці в залежності від ВІЛ-статусу. У пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ концентрація ТІМР-1 була вищою порівняно з групою ізольованого ЛС-ТБ ($p = 0,035$). Аналіз рівнів ТІМР-1 показав відсутність статистично значущої різниці в залежності від наявності депресивних порушень у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). Водночас у хворих з ЛС-ТБ/ВІЛ встановлено достовірно вищий рівень ТІМР-1 у підгрупі з когнітивними порушеннями ($p = 0,03$), тоді як у пацієнтів з ЛС-ТБ така залежність відсутня ($p > 0,05$).

Отримані результати узгоджуються з даними Swanta N. et al., у яких показано, що підвищені рівні ТІМР-1 асоціюються з погіршенням когнітивного функціонування у людей, що живуть з ВІЛ [56]. Подібно до результатів зазначеного дослідження, у нашій роботі встановлено достовірно вищі рівні ТІМР-1 у пацієнтів з когнітивними порушеннями серед хворих на ко-інфекцію ЛС-ТБ/ВІЛ. Водночас, на відміну від наведеного дослідження, у якому аналіз проводився виключно серед ВІЛ-інфікованих осіб, нами продемонстровано, що зазначена асоціація відсутня у пацієнтів з ізольованим ЛС-ТБ, що може свідчити про визначальну роль ВІЛ-асоційованих нейроімунних механізмів у формуванні когнітивного дефіциту. Крім того, встановлена відсутність зв'язку між рівнем ТІМР-1 та депресивними порушеннями підтверджує відносну специфічність цього показника саме для когнітивних розладів.

Встановлено, що рівень мелатоніну в групі пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ був статистично значущо нижчим порівняно з групою ізольованого ЛС-ТБ ($p = 0,045$). Додатково встановлено, що у пацієнтів із депресивними порушеннями відмічалася статистично значуще зниження рівня мелатоніну як у групі ЛС-ТБ/ВІЛ ($p < 0,001$), так і у групі ізольованого ЛС-ТБ ($p = 0,015$).



Водночас зв'язку між рівнем мелатоніну та когнітивними порушеннями виявлено не було ($p > 0,05$ в обох групах).

Ahmadi-Motamayel et al. у своєму огляді зазначають, що попередні роботи, які стосувалися ВІЛ-інфікованих пацієнтів повідомляли про нижчі рівні мелатоніну у цієї категорії хворих, хоча не в усіх вибірках ця різниця залишалася значущою після поправок на вік і стать [86]. Сучасних клінічних робіт про рівні мелатоніну при туберкульозі небагато, але наявні публікації підтримують уявлення про його залученість до імунозапалення при ТБ. Зокрема, Toderika et al. досліджували мелатонін у хворих на туберкульоз на початку лікування і розглядали його як біомаркер і потенційний патогенетичний чинник у перебігу хвороби [165].

Важливим є встановлений взаємозв'язок між когнітивними порушеннями та прихильністю до лікування у пацієнтів досліджуваних груп. При оцінці прихильності до лікування встановлено, що у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ критерії низької прихильності до лікування відмічалися у 48,5% випадків, тоді як у пацієнтів з ізольованим ЛС-ТБ – у 35,1%. Статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$), однак у пацієнтів з ко-інфекцією відмічалася тенденція до більшої частоти низької прихильності. Наші результати узгоджуються з даними сучасних досліджень, які свідчать про складність забезпечення належного комплаєнсу при поєднанні туберкульозу та ВІЛ.

Зокрема, у рандомізованому дослідженні Kibu et al. встановлено, що навіть за умов застосування інтервенцій рівень повної прихильності до лікування у пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ становив лише близько 75%, тоді як частка пацієнтів із пропусками прийому препаратів перевищувала 25%, що свідчить про збереження значної групи з низьким комплаєнсом [168].

Слід зазначити, що низька прихильність до лікування у пацієнтів з ко-інфекцією частіше формувалася під впливом поєднання кількох взаємопов'язаних факторів, зокрема вживання алкоголю, наркотичних речовин та пропусків прийому протитуберкульозних препаратів. Така



мультифакторність свідчить не лише про наявність окремих поведінкових ризиків, а й про їх синергічну взаємодію, яка значно ускладнює контроль за дотриманням терапевтичного режиму. Вказані фактори нерідко поєднуються із соціально-економічними труднощами, психоемоційним виснаженням, стигматизацією та супутніми захворюваннями, що додатково знижує мотивацію до лікування та здатність пацієнтів дотримуватися тривалих схем терапії.

При оцінці впливу депресивних та/або когнітивних порушень на прихильність до лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$), однак відмічалася тенденція до більшої частоти низької прихильності у пацієнтів з такими порушеннями. У пацієнтів з ЛС-ТБ встановлено статистично значущу залежність між наявністю депресивних та/або когнітивних порушень і низькою прихильністю до лікування ($p = 0,014$).

У роботі Sánchez-Rivero et al. показано, що наявність когнітивних порушень асоціювалася зі зниженням прихильності до АРТ у ЛЖВ, зокрема частота неприхильності у пацієнтів із когнітивним дефіцитом та зловживанням алкоголю була достовірно вищою (40% проти 20% у пацієнтів без когнітивних порушень) [106]. Натомість у дослідженні Dreyer et al. когнітивні показники не мали значущого зв'язку з прихильністю до лікування АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p > 0,05$), проте статистично значущий зв'язок спостерігався з наявністю депресії ($p < 0,001$) та зловживання алкоголем ($p = 0,015$) [69]. Про вплив депресивних та/або когнітивних порушень на прихильність до лікування у хворих з ЛС-ТБ у відкритих літературних джерелах знайдено не було.

Аналіз наших результатів лікування також показав, що у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), відмічається тенденція до більшої частоти несприятливих результатів лікування у хворих з депресивними та/або когнітивними порушеннями (OR = 2,2; 95% ДІ 0,46–10,7). Аналогічна тенденція спостерігалася і у пацієнтів з ЛС-ТБ, де несприятливі результати лікування зустрічалися приблизно у 2,6 рази частіше у пацієнтів з депресивними та/або когнітивними порушеннями.



Отримані в даному дослідженні результати узгоджуються з даними Ruiz-Grosso et al., які показали, що депресія є вагомим фактором ризику несприятливих результатів лікування у хворих на туберкульоз (OR = 4,26; 95% ДІ: 2,33–7,79). Крім того, встановлено, що наявність депресивних розладів достовірно асоціюється з підвищеним ризиком втрати пацієнтів для подальшого спостереження (OR = 8,70; 95% ДІ: 6,50–11,64), а також зі зростанням летальності (OR = 2,85; 95% ДІ: 1,52–5,36) [48].

Отримані результати підтверджують, що депресивні та когнітивні порушення можуть негативно впливати на прихильність до лікування, що, у свою чергу, знижує ефективність терапії. Зокрема, депресивна симптоматика асоціюється зі зниженням мотивації, апатією, втратою інтересу до лікування та зменшенням рівня відповідальності за власне здоров'я. Водночас когнітивні порушення, які проявляються у вигляді зниження пам'яті, уваги та виконавчих функцій, ускладнюють дотримання режиму прийому лікарських засобів, особливо в умовах тривалої та складної протитуберкульозної терапії.

Особливе значення мають результати оцінки ефективності психологічної інтервенції у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ. Проведення психологічної інтервенції у пацієнтів третьої групи супроводжувалося достовірним зменшенням частоти депресивних порушень (майже у 3 рази) та зниженням медіани показників за шкалою Бека ($p = 0,039$). Встановлено, що після психологічного втручання частота низької прихильності до лікування була статистично значуще нижчою порівняно з пацієнтами без інтервенції ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$), при цьому переважав лише один критерій низької прихильності. Оцінка результатів лікування показала, що у пацієнтів, які отримували психологічну допомогу, частота успішного лікування була вищою, а частота несприятливих результатів — нижчою, при цьому встановлено статистично значущу різницю ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$).

Safren et al. також демонструють зниження рівня депресії ($p < 0,01$) та покращення прихильності до лікування ($p = 0,02$) у хворих на ВІЛ-інфекцію після застосування когнітивно-поведінкової терапії [65].



Таким чином, отримані результати дають підстави стверджувати про суттєву роль TIMP-1 та NLR у розвитку когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ. Підвищення рівня TIMP-1 може відображати активацію процесів тканинної перебудови та запальної відповіді, тоді як зростання NLR є інтегральним маркером дисбалансу між нейтрофільною та лімфоцитарною ланками імунітету, що опосередковано вказує на вираженість системного запалення. Особливої уваги заслуговує той факт, що NLR може розглядатися як доступний і практично орієнтований показник оцінки ризику розвитку когнітивної дисфункції. Його визначення не потребує додаткових лабораторних витрат, оскільки він розраховується на основі стандартного загального аналізу крові, який у пацієнтів з ЛС-ТБ виконується щомісяця в процесі лікування.

Крім того, встановлена роль мелатоніну у пацієнтів з поєднаною інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ доповнює уявлення про патогенетичні механізми когнітивних порушень, оскільки цей гормон бере участь у регуляції циркадних ритмів, нейропротекції та модуляції імунної відповіді. Зниження його рівня може бути пов'язане як із хронічним запаленням, так і з порушенням нейроендокринної регуляції, що потенційно сприяє формуванню когнітивного дефіциту.

Отримані результати дослідження свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між показниками системного запалення, когнітивними порушеннями, психоемоційним станом та рівнем прихильності до лікування у пацієнтів із ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ. Виявлені асоціації вказують на багатокomпонентний характер патологічного процесу, в якому імунозапальні механізми, нейрокогнітивні зміни та психологічні чинники взаємно підсилюють один одного, формуючи своєрідне «порочне коло», що негативно впливає на перебіг захворювання. Зокрема, підвищення рівня інтегральних індексів системного запалення може бути пов'язане не лише з тяжкістю інфекційного процесу, але й із порушенням нейрокогнітивних функцій, що проявляється зниженням пам'яті, уваги та виконавчих функцій. Одночасно депресивні розлади, які часто супроводжують пацієнтів із ко-



інфекцією, здатні поглиблювати когнітивний дефіцит і знижувати мотивацію до лікування. У свою чергу, когнітивні порушення ускладнюють дотримання режиму терапії, що призводить до формування низької прихильності до лікування.

Встановлені закономірності підкреслюють важливість інтегрованого підходу до ведення пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ, який передбачає не лише медикаментозну терапію, але й своєчасну діагностику та корекцію когнітивних і психоемоційних порушень. У цьому контексті залучення фахівця з психологічної підтримки є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, оскільки дозволяє впливати на ключові ланки формування низької прихильності до лікування. Проведення цілеспрямованих психокорекційних втручань сприяє покращенню адаптаційних можливостей пацієнтів, зниженню рівня психоемоційного напруження, корекції дезадаптивних когнітивних установок та формуванню більш ефективних стратегій подолання захворювання. Зокрема, застосування когнітивно-поведінкових підходів дозволяє працювати з негативними автоматичними думками, пов'язаними із захворюванням, зменшувати вираженість депресивної симптоматики та підвищувати рівень усвідомленості пацієнта щодо необхідності дотримання лікувального режиму. Крім того, психологічна підтримка сприяє формуванню стабільної внутрішньої мотивації до лікування, розвитку навичок самоконтролю та відповідального ставлення до терапії, що особливо важливо в умовах тривалого та складного лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Це, у свою чергу, позитивно впливає на рівень прихильності до лікування, знижує частоту пропусків прийому препаратів та підвищує ймовірність досягнення сприятливих клінічних результатів.

Таким чином, інтеграція психологічного супроводу в комплексне лікування хворих на ко-інфекцію ЛС-ТБ/ВІЛ може розглядатися як важливий компонент підвищення ефективності лікувальних заходів, зниження частоти несприятливих результатів та покращення загального прогнозу захворювання. Це зумовлено здатністю психокорекційних втручань впливати на ключові



поведінкові та психоемоційні детермінанти лікувального процесу, зокрема підвищувати рівень прихильності до терапії, зменшувати частоту пропусків прийому препаратів та сприяти стабілізації психічного стану пацієнтів. Включення психологічного супроводу дозволяє не лише коригувати депресивні та когнітивні порушення, але й формувати у пацієнтів адаптивні копінг-стратегії, підвищувати їхню залученість у процес лікування та відповідальність за його результати. У довгостроковій перспективі це сприяє зниженню ризику переривання терапії, розвитку подальшої лікарської стійкості та прогресування захворювання.

Отже, мультидисциплінарний підхід із обов'язковим залученням психологічної підтримки слід розглядати як один із ключових напрямів оптимізації медичної допомоги пацієнтам із ЛС-ТБ/ВІЛ, що відповідає сучасним уявленням про необхідність комплексного впливу на біологічні, психологічні та соціальні аспекти захворювання. Такий підхід дозволяє не лише контролювати інфекційний процес, але й ефективно впливати на психоемоційний стан пацієнтів, їхню поведінку щодо лікування та рівень соціальної адаптації.

Інтеграція зусиль лікарів різних спеціальностей та психологів забезпечує більш повне врахування індивідуальних особливостей пацієнта, що сприяє підвищенню прихильності до лікування, зниженню частоти переривання терапії та покращенню клінічних результатів. У довгостроковій перспективі це також може сприяти зменшенню поширеності лікарсько-стійких форм туберкульозу та покращенню загальних показників громадського здоров'я.

Таким чином, реалізація мультидисциплінарної моделі ведення пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ є обґрунтованою, доцільною та такою, що відповідає сучасним стандартам надання медичної допомоги.



ВИСНОВКИ

Лікарсько-стійкий туберкульоз, особливо у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, залишається однією з найбільш складних проблем сучасної медицини, що обумовлено не лише тяжкістю перебігу захворювання, але й впливом психоемоційних та когнітивних порушень на прихильність до лікування та його результати. Виявлення клініко-імунологічних предикторів і психосоціальних чинників, що визначають перебіг захворювання, є важливим для підвищення ефективності терапії. Отримані результати обґрунтовують доцільність мультидисциплінарного підходу із залученням психологічної підтримки як складової оптимізації лікування пацієнтів із ЛС-ТБ/ВІЛ.

1. Найпоширенішими симптомами у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ були кашель, слабкість, підвищення температури тіла, втрата маси тіла. Однак статистично значуща різниця між групами виявлена для скарги на пітливість у нічний час ($p = 0,047$). У пацієнтів з ТБ/ВІЛ переважали інфільтративні форми туберкульозу – 19 випадків (57,6%), при цьому деструктивні зміни легень реєструвалися у 13 хворих (68,4%). Інфільтративний процес частіше мав лівобічну локалізацію – 11 випадків (64,7%), при ЛС-ТБ була правобічна локалізація інфільтративного процесу – 13 випадків (76,5%).

2. Встановлено, що депресивні порушення є поширеним явищем серед пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом незалежно від ВІЛ-статусу та зустрічаються у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ – у 40,5% випадків, у хворих з ізольованим ЛС-ТБ – у 39,4% ($p = 0,92$). Водночас когнітивні порушення достовірно частіше спостерігаються у пацієнтів із ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ порівняно з хворими без ВІЛ-інфекції (45,5% проти 18,9%; $p = 0,017$). Крім того, у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ відзначається вищий рівень суб'єктивних когнітивних труднощів, що підтверджується більш високими значеннями сумарного показника SFQ ($p = 0,015$).

3. У пацієнтів з ЛС-ТБ є переважання підвищених значень інтегральних індексів системного запалення в обох групах ($p > 0,05$), при цьому найбільш



виражені зміни стосувалися MLR: у групі ЛС-ТБ/ВІЛ підвищення реєструвалося у всіх пацієнтів, тоді як при ізольованому ЛС-ТБ зберігалася частка нормальних значень ($p < 0,01$). У пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ встановлено вищі рівні NLR ($p = 0,034$) та MLR ($p < 0,001$). Рівень TIMP-1 був достовірно вищим при ко-інфекції ($p = 0,035$), тоді як рівень мелатоніну – нижчим ($p = 0,045$). При аналізі когнітивних порушень у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ встановлено підвищення NLR (5,2 [4,2; 11,1] проти 3,1 [2,8; 4,3]; $p = 0,002$), що супроводжувалося дискримінаційною здатністю показника ($AUC = 0,824$) та дозволило визначити порогове значення $NLR \geq 5,8$. Також у цій групі рівень TIMP-1 був вищим у пацієнтів з когнітивними порушеннями ($p = 0,03$), Рівень мелатоніну був нижчим у пацієнтів з депресивними порушеннями як при ЛС-ТБ/ВІЛ ($p < 0,001$), так і при ЛС-ТБ ($p = 0,015$).

4. Встановлено, що у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ низька прихильність до лікування зустрічається частіше, ніж у хворих без ВІЛ (48,5% та 35,1% відповідно), із тенденцією до більш складної структури (≥ 2 факторів ризику). Депресивні та когнітивні порушення асоціюються зі зниженням прихильності, причому при ЛС-ТБ цей зв'язок є достовірним ($p = 0,014$), а при ЛС-ТБ/ВІЛ має характер тенденції.

5. Визначено тенденцію до зростання частоти несприятливих результатів лікування у пацієнтів із психоемоційними та когнітивними порушеннями ($OR = 2,2$; 95% ДІ 0,46–10,7). Психологічна інтервенція супроводжується зменшенням частоти депресивних порушень (майже у 3 рази, $p = 0,039$), зниженням частоти низької прихильності ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,040$) та покращенням результатів лікування ($\chi^2 = 4,90$; $p = 0,027$).



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Через розповсюдженість у пацієнтів з ЛС-ТБ/ВІЛ та ЛС-ТБ депресивних порушень та їх вплив на ефективність лікування таким хворим є доцільним проведення скринінгу на депресивні стани на початку лікування. Для оцінки ступеня вираженості таких порушень рекомендується використовувати шкалу Бека.

2. Показник NLR розраховується за наступною формулою: $NLR = \text{кількість нейтрофілів/кількість лімфоцитів}$. Нейтрофіли та лімфоцити виражаються в абсолютних значеннях. Порогове значення NLR становить $\geq 5,8$. Це співвідношення рекомендується розглядати як фактор ризику виникнення дисфункції когнітивної сфери.

3. Когнітивна дисфункція несе негативні наслідки на ефективність лікування, тому доцільним є скринінг у пацієнтів на когнітивний дефіцит на початку лікування. Для цього можна використовувати опитувальник CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Значення CFQ ≥ 46 балів розцінюється як показник когнітивних порушень.

4. При виявленні депресивних та/або когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією ЛС-ТБ/ВІЛ з метою підвищення ефективності лікування та для зниження негативного впливу цих станів рекомендовано проводити психологічні інтервенції. Найбільш оптимальним для цього є застосування когнітивно-поведінкової терапії. План інтервенції складається з 9 індивідуальних сесій. Вони направлені на зміни деструктивних думок та поведінкових патернів пов'язаних із захворюваннями пацієнтів, які заважають повноцінному життю, а також підвищують обізнаність щодо своїх захворювань. Для пацієнтів із лише когнітивними порушеннями достатньо проведення перших двох сесій; для пацієнтів із депресією не зважаючи на наявність у них когнітивних порушень, необхідне проведення усіх 9 сесій.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз змін рівня матриксної металопротеїнази-9 і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 при вперше діагностованому легеневому туберкульозі з різним профілем резистентності збудника / О. С. Шевченко та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022. № 3. С. 5–10. URL: <https://doi.org/10.30978/tb-2022-3>
2. Вінницька О. В., Климанська Л. А., Голубовська О. А. Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023. № 3. С. 86–92. URL: <https://doi.org/10.30978/tb-2023-3-86>
3. Вплив воєнних конфліктів на території України на досягнення цілей стратегії ВООЗ End TB / Л. Д. Тодоріко та ін. *Infusion & chemotherapy*. 2024. № 4. С. 28–34. URL: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-4-28-34>
4. Дюжикова О., Гриценко Л. Глобальна боротьба з інфекційними захворюваннями: стратегії та нові досягнення у лікуванні малярії, туберкульозу та ВІЛ/СНІДу. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 1(47). URL: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2166-2176](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2166-2176)
5. Залишкові зміни після вилікування мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних осіб / В. І. Петренко та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. № 4. С. 15–23. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2019-4-15>
6. Лікування хворих на туберкульоз із множинною та широкою лікарською стійкістю залежно від складу індивідуалізованих режимів: безпосередні та віддалені результати / Ю. І. Феценко та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. № 4. С. 7-15. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2021-4-7>



7. Мацегора Н. А., Карпош А. В., Котюжинська С. Г. Особливості клінічного статусу та супутньої патології у хворих на ко-інфекцію МЛС-ТБ/ВІЛ залежно від рівня імуносупресії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025. № 2. С. 25–32. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2025-2-25>
8. Мацегора Н. А., Полякова С. О. Особливості клініко-лабораторних виявів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз та хіміорезистентний туберкульоз/ВІЛ/СНІД у термінальній фазі. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019. № 4. С. 36–42. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2019-4-36>
9. Мельник В. М., Новожилова І. О., Матусевич В. Г. Психологічна допомога хворим на туберкульоз. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. № 2. С. 63–71. DOI: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-63-71. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj_2019_2_15
10. Наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 916 «Про затвердження стандарту медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“». Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2025. <https://moz.gov.ua>
11. Наказ МОЗ України від 16.11.2022 № 2092 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „ВІЛ-інфекція“». Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2022. <https://moz.gov.ua>
12. Наказ МОЗ України від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги „Туберкульоз“». Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2023. <https://moz.gov.ua>
13. Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 530 «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі». Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. <https://moz.gov.ua>
14. Ніколаєва О. Д. Ефективність лікування генералізованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Infusion & Chemotherapy*. 2019. № 4. С. 31–35. URL: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-4-31-35>
15. Особливості летальних випадків у хворих на Ко-інфекцію ТБ/ВІЛ в залежності від резистентності до протитуберкульозних препаратів в умовах протитуберкульозного диспансеру / Сагайдак Т.К. та ін. *Сучасні*



медичні технології. 2019. Т. 43, № 4. С. 10-15. URL:
[https://doi.org/10.34287/MMT.4\(43\).2019.2](https://doi.org/10.34287/MMT.4(43).2019.2)

16. Перебіг ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень залежно від чутливості штамів МБТ / М. І. Сахелашвілі та ін. *Infusion & chemotherapy*. 2025. № 1. С. 13–19. URL: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2025-1-13-19>

17. Підлубний В. Л., Хоміцький М. Є. Сучасний стан проблеми діагностики та терапії депресивних розладів (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 1. С. 78–83. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.290684>

18. Пікас О. Б., Семенюк М. А. Ефективність лікування хворих на туберкульоз: реалії, проблеми та перспективи (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024. № 3. С. 74–80. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2024-3-74>

19. Процюк Р. Г. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 3. С. 92–103. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2020-3-92>

20. Сагайдак Т. К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 200-201

21. Сагайдак Т. К. Лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 99-100

22. Сагайдак Т. К. Причини невдачі лікування хіміорезистентного туберкульозу у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції. *Young science 2.0* : матеріали наук.-практ. конф., м. Київ, 20 груд. 2020 р. Київ, 2020. С. 67-68

23. Сагайдак Т. К. Рівень мелатоніну в сироватці крові у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від ВІЛ-статусу. *Актуальні*



питання клінічної медицини : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 19 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 265-266

24. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О., Ахтирський О. І. Ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих на ВІЛ в Запорізькій області за 2013-2017 роки. *Сучасні медичні технології*. 2020. Т. 45, № 2. С. 17-21. URL: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(45\).2020.3](https://doi.org/10.34287/MMT.2(45).2020.3)

25. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Клініко-рентгенологічна характеристика та ефективність лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу легень у хворих на фоні віл-інфекції в умовах кризових ситуацій. *Інфекційні хвороби*. 2025. № 4. С. 39–45. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2025.4.15756>

26. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3. С. 64–70. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14711>

27. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Особливості летальних випадків у ВІЛ-інфікованих хворих з ураженням ЦНС в умовах протитуберкульозного стаціонару за 2014-2023 роки. *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 25–29. URL: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.5>

28. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Значення індексів системного запалення для діагностики когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *IV International scientific and practical conference «Implementation of modern technologies and their impact on industry»* (Paris, 27–30 Jan. 2026), 2026. P. 166–170. DOI: 10.46299/ISG.2026.1.4

29. Сагайдак Т. К. Ураження ЦНС у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 100-101



30. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К Вплив психологічної корекції на ефективність лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Development of science: theories, methodology, practice and technologies* : proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference. Paris 28-31 Oct. 2025. Paris, 2025. С. 248-249. DOI: 10.46299/ISG.2025.2.9

31. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К Діагностика та лікування в протитуберкульозному стаціонарі з туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції у Запорізькому регіоні. *Innovative development models: trends and innovations* : proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference, Athens, 22-25 Apr. 2025. Athens, 2025. С. 113-114. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.16

32. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Супутня патологія у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. *Transformations of the individual and society: challenges of the future* : proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, Tokyo Tokyo, 08-11 Apr. 2025). Tokyo, 2025. P. 184-185. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.14

33. Тодоріко Л. Д., Тюдеріна Я. І. Роль мелатоніну у формуванні туберкульозного запалення, прогноз щодо впливу на ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022. № 4. С. 36–44. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2022-4-36>

34. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми / В. І. Петренко та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. № 1. С. 87–94. URL: <https://doi.org/10.30978/tb2021-1-87>

35. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2024 рік / Центр громадського здоров'я МОЗ України. Київ : ЦГЗ МОЗ України, 2025. URL: <https://phc.org.ua>



36. Фещенко Ю. І. Сучасні тенденції вивчення проблем туберкульозу. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. Т. 103, № 1. С. 8–24. URL: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-103-1-8-24>
37. Чемич М. Д., Сосновенко Д. С., Янчук С. М. Нейроімунні зміни в ранній діагностиці ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 3. С. 68–74. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.3.12497>
38. 7-oxo-DHEA enhances impaired M. tuberculosis-specific T cell responses during HIV-TB coinfection / M. B. Vecchione et al. *Journal of Biomedical Science*. 2020. Vol. 27, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0604-z>
39. A Comprehensive Review of HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Challenges and Advances in Management / A. Patel et al. *Cureus*. 2024. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.68784>
40. Activity of selected metalloproteinases in neurodegenerative diseases of the central nervous system as exemplified by dementia and schizophrenia. / A. Tylec et al. *Psychiatria Polska*. 2021. Vol. 55, no. 6. P. 1221–1233. URL: <https://doi.org/10.12740/pp/126662>
41. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic / A. C. Sweetland et al. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2017. Vol. 21, no. 8. P. 852–861. URL: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0584>
42. Altered neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-affective first episode psychosis and its relationship with symptom severity and cognitive impairment / K. K. Leung et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37846-y>
43. Anderson G. Melatonin, BAG-1 and cortisol circadian interactions in tumor pathogenesis and patterned immune responses. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*. 2023. P. 962–993. URL: <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00176>



44. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: focus on pathophysiology and treatment / Y.-q. Wang et al. *Behavioural brain research*. 2022. Vol. 420. P. 113724. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113724>

45. Antiviral effect of melatonin on Japanese encephalitis virus infection involves inhibition of neuronal apoptosis and neuroinflammation in SH-SY5Y cells / K. Kitidee et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33254-4>

46. A pilot study of a nurse-delivered cognitive behavioral therapy intervention (Ziphamandla) for adherence and depression in HIV in South Africa / L. S. Andersen et al. *Journal of Health Psychology*. 2016. Vol. 23, no. 6. P. 776–787. URL: <https://doi.org/10.1177/1359105316643375>

47. Association between depression or anxiety symptoms and immune-inflammatory characteristics in in-patients with tuberculosis: A cross-sectional study / X. Liu et al. *Frontiers in Psychiatry*. 2022. Vol. 13. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.985823>

48. Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis / P. Ruiz-Grosso et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, no. 1. P. e0227472. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227472>

49. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Mild Cognitive Impairment in Elderly Chinese Adults: A Case-control Study / P. An et al. *Current Alzheimer Research*. 2020. Vol. 16, no. 14. P. 1309–1315. URL: <https://doi.org/10.2174/1567205017666200103110521>

50. Association of prior tuberculosis with cardiovascular status in perinatally HIV-1-infected adolescents / I. M. Magodoro et al. *Open Heart*. 2024. Vol. 11, no. 2. P. e002960. URL: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002960>

51. Association of red blood cell count, hemoglobin concentration, and inflammatory indices with cognitive impairment severity in Alzheimer's disease



/ Y. Zheng et al. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02468-z>

52. Astrocyte HIV-1 Tat Differentially Modulates Behavior and Brain MMP/TIMP Balance During Short and Prolonged Induction in Transgenic Mice / C. R. Joshi et al. *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593188>

53. A systematic review and meta-analysis of HIV associated neurocognitive disorders (HAND) among people with HIV in Ethiopia / Y. Zenebe et al. *AIDS Research and Therapy*. 2021. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00424-1>

54. Auld S. C., Staitieh B. S. HIV and the tuberculosis “set point”: how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease. *Retrovirology*. 2020. Vol. 17, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12977-020-00540-2>

55. Bacteriostatic Potential of Melatonin: Therapeutic Standing and Mechanistic Insights / F. He et al. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683879>

56. Blood-based inflammation biomarkers of neurocognitive impairment in people living with HIV / N. Swanta et al. *Journal of NeuroVirology*. 2020. Vol. 26, no. 3. P. 358–370. URL: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00834-3>

57. Boulias K., Lieberman J., Greer E. L. An Epigenetic Clock Measures Accelerated Aging in Treated HIV Infection. *Molecular Cell*. 2016. Vol. 62, no. 2. P. 153–155. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.04.008>

58. Brazilian version of the Cognitive Failures Questionnaire (CFQ): cross-cultural adaptation and evidence of validity and reliability / J. J. de Paula et al. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2017. Vol. 40, no. 3. P. 312–315. URL: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2227>

59. Capriotti Z., Klase Z. Innate immune memory in chronic HIV and HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): potential mechanisms and



clinical implications. *Journal of NeuroVirology*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1007/s13365-024-01239-2>

60. Changes of Serum Melatonin, Interleukin-6, Homocysteine, and Complement C3 and C4 Levels in Patients With Depression / H. Tao et al. *Frontiers in Psychology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01271>

61. Characterization of peripheral cytokine-secreting cells responses in HIV/TB co-infection / Y. Tan et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023. Vol. 13. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1162420>

62. Cipolla-Neto J., Amaral F. G. d. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*. 2018. Vol. 39, no. 6. P. 990–1028. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>

63. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression / M. Valdés-Tovar et al. *British Journal of Pharmacology*. 2018. Vol. 175, no. 16. P. 3200–3208. URL: <https://doi.org/10.1111/bph.14197>

64. Clinico-radiological characteristics and lethality of HIV-tuberculosis coinfection in the Infectiology ward of the Libreville University Hospital, Gabon / M. M. Ntsame Owono et al. *Southern african journal of infectious diseases*. 2025. Vol. 40, no. 1. URL: <https://doi.org/10.4102/sajid.v40i1.695>

65. Cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in HIV-infected injection drug users: A randomized controlled trial. / S. A. Safren et al. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2012. Vol. 80, no. 3. P. 404–415. URL: <https://doi.org/10.1037/a0028208>

66. Cognitive impairment in tuberculous meningitis / A. G. Davis et al. *Clinical infectious diseases*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac831>

67. Cognitive Impairment in Zambians With HIV Infection and Pulmonary Tuberculosis / K. A. Hestad et al. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019. Vol. 80, no. 1. P. 110–117. URL: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001880>



68. Cognitively based compassion training for HIV immune nonresponders—an attention-placebo randomized controlled trial / B. K. Titanji et al. *JAIDS journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2022. Vol. 89, no. 3. P. 340–348. URL: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002874>

69. Cognitive Performance, as well as Depression, Alcohol Use, and Gender, predict Anti-Retroviral Therapy Adherence in a South African Cohort of People with HIV and Comorbid Major Depressive Disorder / A. J. Dreyer et al. *AIDS and Behavior*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s10461-023-03992-7>

70. Compartmentalization of cerebrospinal fluid inflammation across the spectrum of untreated HIV-1 infection, central nervous system injury and viral suppression / M. J. Peluso et al. *PLoS One*. 2021. Vol. 16, no. 5. – e0250987. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250987>

71. Delayed HIV treatment, barriers in access to care and mortality in tuberculosis/HIV co-infected patients in Cali, Colombia / J. A. González-Duran et al. *Colombia Medica*. 2022. Vol. 52, no. 4. P. e2024872. URL: <https://doi.org/10.25100/cm.v52i4.4875>

72. Depression among people living with tuberculosis and tuberculosis/HIV coinfection in Ukraine: a cross-sectional study / A. Salnikova et al. *Global Health Action*. 2025. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1080/16549716.2024.2448894>

73. Depression and delayed tuberculosis treatment initiation among newly diagnosed patients in Botswana / K. Molebatsi et al. *Global Public Health*. 2020. P. 1–11. URL: <https://doi.org/10.1080/17441692.2020.1826049>

74. Depression, anxiety and medication adherence among tuberculosis patients attending treatment centres in Fako Division, Cameroon: cross-sectional study / L. C. Anye et al. *BJPsych Open*. 2023. Vol. 9, no. 3. URL: <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.42>

75. Development and Validation of a Predictive Model Using Inflammatory Biomarkers for Active Tuberculosis Risk in Diabetic Patients / X.



Zhang et al. *Journal of Inflammation Research*. 2025. Volume 18. P. 4725–4739. URL: <https://doi.org/10.2147/jir.s512075>

76. Development of TIMP1 magnetic nanoformulation for regulation of synaptic plasticity in HIV-1 infection / V. Atluri et al. *International journal of nanomedicine*. 2016. Volume 11. P. 4287–4298. URL: <https://doi.org/10.2147/ijn.s108329>

77. Differences in metalloproteinases and their tissue inhibitors in the cerebrospinal fluid are associated with delirium / M. Aksnes et al. *Communications Medicine*. 2024. Vol. 4, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00558-z>

78. Differential melatonin alterations in cerebrospinal fluid and serum of patients with major depressive disorder and bipolar disorder / J. M. Bumb et al. *Comprehensive Psychiatry*. 2016. Vol. 68. P. 34–39. URL: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.03.005>

79. Dmitrzak-Weglarz M., Reszka E. Pathophysiology of Depression: Molecular Regulation of Melatonin Homeostasis – Current Status. *Neuropsychobiology*. 2017. Vol. 76, no. 3. P. 117–129. URL: <https://doi.org/10.1159/000489470>

80. Duko B., Bedaso A., Ayano G. The prevalence of depression among patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*. 2020. Vol. 19, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00281-8>

81. Early IL-10 promotes vasculature-associated CD4⁺ T cells unable to control Mycobacterium tuberculosis infection / C. M. Ferreira et al. *JCI Insight*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150060>

82. Effect of anti-tuberculosis treatment on the systemic levels of tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculosis – Diabetes co-morbidity / N. P. Kumar et al. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021. Vol. 23. P. 100237. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100237>



83. Effect of melatonin on cognitive function in adults with cognitive impairment: a multi-dimensional meta-analysis of randomized trials / L. Y.-L. Leung et al. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2025. Vol. 17, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01881-w>

84. Endotoxin-induced inflammation disturbs melatonin secretion in ewe / A. P. Herman et al. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2017. Vol. 30, no. 12. P. 1784–1795. URL: <https://doi.org/10.5713/ajas.17.0196>

85. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from Romania / S. Ștefanescu et al. *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16, no. 4. P. e0249301. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249301>

86. Evaluation of Salivary Melatonin Levels in HIV-positive Patients: A Historical Cohort Study / F. Ahmadi-Motamayel et al. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2017. Vol. 12, no. 3. URL: <https://doi.org/10.2174/1574887112666170725132528>

87. Exogenous neural stem cell transplantation for cerebral ischemia / Q. Gao et al. *Neural Regeneration Research*. 2019. Vol. 14, no. 7. P. 1129. URL: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251188>

88. Exploring the Role of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 Ratio in Subacute Stroke Recovery: A Prospective Observational Study / L. Włodarczyk et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, no. 11. P. 5745. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25115745>

89. Eyal K., Wagner R., Geel J. A. Association between depressive symptoms and tuberculosis diagnosis stage in older adults: a 4-year longitudinal cohort study in rural South Africa. *BMJ Open*. 2025. Vol. 15, no. 12. P. e102839. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-102839>

90. Factors associated with reduced function and quality of life among adult PLWH with depression and substance use in the asia-pacific region. / R. Rajasuriar et al. *AIDS*. 2022. Publish Ahead of Print. URL: <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003474>



91. Global tuberculosis report 2025 / World Health Organization. Geneva : WHO, 2025. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
92. Goodhew S. C., Edwards M. A meta-analysis on the relationship between subjective cognitive failures as measured by the cognitive failures questionnaire (CFQ) and objective performance on executive function tasks. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2024. URL: <https://doi.org/10.3758/s13423-024-02573-6>
93. Gut microbiota in neurological diseases: melatonin plays an important regulatory role / S. Ahmadi et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2024. Vol. 174. P. 116487. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116487>
94. Higher neutrophil-lymphocyte ratio in TB/HIV co-infection compared to pulmonary tuberculosis / N. Sulastri et al. *The Indonesian biomedical journal*. 2021. Vol. 13, no. 4. P. 375–82. URL: <https://doi.org/10.18585/inabj.v13i4.1698>
95. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts short survival duration in amyotrophic lateral sclerosis / S.-J. Choi et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57366-y>
96. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts short survival in multiple system atrophy / L. Zhang et al. *npj Parkinson's Disease*. 2022. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00267-7>
97. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment / C. Eggers et al. *Journal of Neurology*. 2017. Vol. 264, no. 8. P. 1715–1727. URL: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>
98. HIV-1 TAT-mediated microglial activation: role of mitochondrial dysfunction and defective mitophagy / A. Thangaraj et al. *Autophagy*. 2018. Vol. 14, no. 9. P. 1596–1619. URL: <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1476810>



99. HIV-associated tuberculosis / Y. Hamada et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2021. Vol. 32, no. 9. P. 780–790. URL: <https://doi.org/10.1177/0956462421992257>
100. HIV co-infection increases the risk of post-tuberculosis mortality among persons who initiated treatment for drug-resistant tuberculosis / A. D. Salindri et al. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68605-2>
101. HIV expression persists in the cerebrospinal fluid of HIV-associated neurocognitive disorders despite effective ART / G. S. Prates et al. *Emerging Microbes & Infections*. 2026. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2026.2616945>
102. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Z. Z. Sultana et al. *BMC Infectious Diseases*. 2021. Vol. 21, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>
103. HIV Infection–Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response / H. Getahun et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 50, no. 3. P. 201–207. URL: <https://doi.org/10.1086/651492>
104. Imre O., Caglayan C., Muştu M. The Relationship of Cognitive Dysfunction with Inflammatory Markers and Carotid Intima Media Thickness in Schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine*. 2023. Vol. 13, no. 9. P. 1342. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm13091342>
105. Inflammatory Markers as Predictors of Diabetes Mellitus in Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Analysis of Hematological Parameters and Clinical Features / X. He et al. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2025. Volume 18. P. 2203–2212. URL: <https://doi.org/10.2147/dms.o.s523027>
106. Influencia del consumo de sustancias y el deterioro cognitivo en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ / I. Sánchez-Rivero et al. *Adicciones*. 2018. Vol. 32, no. 1. P. 7. URL: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1025>



107. Integrating systemic immune-inflammation index, fibrinogen, and T-SPOT.TB for precision distinction of active pulmonary tuberculosis in the era of mycobacterial disease research / Z. Yu et al. *Frontiers in Microbiology*. 2024. Vol. 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1382665>

108. Interaction Effect of Social Isolation and High Dose Corticosteroid on Neurogenesis and Emotional Behavior / J. N. M. Chan et al. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00018>

109. Interleukin-10 contributes to reservoir establishment and persistence in SIV-infected macaques treated with antiretroviral therapy / J. Harper et al. *Journal of clinical investigation*. 2022. Vol. 132, no. 8. URL: <https://doi.org/10.1172/jci155251>

110. Investigating the Added Value of Beck's Depression Inventory in Atherosclerosis Prediction: Lessons from Paracelsus 10,000 / C. Dienhart et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, no. 15. P. 4492. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm13154492>

111. Investigating the Prognostic Role of Peripheral Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment / G. Tondo et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, no. 13. P. 4298. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12134298>

112. Is the Beck Depression Inventory (BDI) a Useful Tool for Predicting IVF Success? / D. Šljivancanin et al. *Medicina*. 2025. Vol. 61, no. 1. P. 99. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina61010099>

113. Kanakaraj R., Umamaheswari R., Subramaniam S. Depression and its role in adherence to anti-retroviral treatment in people living with HIV and AIDS in Chennai. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2024. Vol. 13, no. 4. P. 1507–1510. URL: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1533_23

114. Keng L. D., Winston A., Sabin C. A. The global burden of cognitive impairment in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis.



AIDS. 2022. Publish Ahead of Print. URL:

<https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003379>

115. Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Veterinary Clinical Pathology*. 2016. Vol. 45, no. 4. P. 648–656. URL: <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>

116. Maestroni G. J. M. Role of Melatonin in Viral, Bacterial and Parasitic Infections. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, no. 3. P. 356. URL: <https://doi.org/10.3390/biom14030356>

117. Magnitude of Depression and Associated Factors Among Patients on Tuberculosis Treatment at Public Health Facilities in Harari Regional State, Eastern Ethiopia: Multi-Center Cross-Sectional Study / S. Abdurahman et al. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2022. Volume 18. P. 1405–1419. URL: <https://doi.org/10.2147/ndt.s370795>

118. Matrix metalloproteinases are associated with brain atrophy in cognitively unimpaired individuals / M. Aksnes et al. *Neurobiology of Aging*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.05.012>

119. Melatonin Ameliorates Depressive-Like Behaviors in Ovariectomized Mice by Improving Tryptophan Metabolism via Inhibition of Gut Microbe *Alistipes Inops* / K. Zheng et al. *Advanced Science*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1002/advs.202309473>

120. Melatonin and melatonergic influence on neuronal transcription factors: implications for the development of novel therapies for neurodegenerative disorders / O. J. Onaolapo et al. *Current neuropharmacology*. 2020. Vol. 18, no. 7. P. 563–577. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x18666191230114339>

121. Melatonin as an endogenous regulator of diseases: The role of autophagy / A. Roohbakhsh et al. *Pharmacological Research*. 2018. Vol. 133. P. 265–276. URL: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.022>



122. Melatonin Attenuates LPS-Induced Acute Depressive-Like Behaviors and Microglial NLRP3 Inflammasome Activation Through the SIRT1/Nrf2 Pathway / B. I. Arioz et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01511>

123. Melatonin Augments the Effects of Fluoxetine on Depression-Like Behavior and Hippocampal BDNF–TrkB Signaling / K. Li et al. *Neuroscience Bulletin*. 2017. Vol. 34, no. 2. P. 303–311. URL: <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0189-z>

124. Melatonin: a window into the organ-protective effects of sepsis / R. Liu et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 154. P. 113556. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113556>

125. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale / R. M. L. Colunga Biancatelli et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2020. Vol. 12, no. 1. P. 54–65. URL: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>

126. Melatonin inhibits Japanese encephalitis virus replication and neurotoxicity via calcineurin-autophagy pathways / J.-H. Moon et al. *BMC Neuroscience*. 2023. Vol. 24, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12868-023-00832-1>

127. Melatonin rhythm disorder is more pronounced in major depressive disorder with non-suicidal self-injury / X. Hu et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2025. Vol. 19. URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1534715>

128. Melatonin: A Potential Anti-Oxidant Therapeutic Agent for Mitochondrial Dysfunctions and Related Disorders / S. A. Ganie et al. *Rejuvenation Research*. 2016. Vol. 19, no. 1. P. 21–40. URL: <https://doi.org/10.1089/rej.2015.1704>

129. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease / D. M. Chitimus et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, no. 9. P. 1211. URL: <https://doi.org/10.3390/biom10091211>

130. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders / L. M. Melhuish



Beaupre et al. *Translational psychiatry*. 2021. Vol. 11, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01464-x>

131. Mitochondrial biogenesis is altered in HIV+ brains exposed to ART: implications for therapeutic targeting of astroglia / M. K. Swinton et al. *Neurobiology of disease*. 2019. Vol. 130. P. 104502. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104502>

132. MMPs/TIMPs imbalances in the peripheral blood and cerebrospinal fluid are associated with the pathogenesis of HIV-1-associated neurocognitive disorders / Y. Xing et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017. Vol. 65. P. 161–172. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.024>

133. Modeling HIV-1 neuropathogenesis using three-dimensional human brain organoids (hBORGs) with HIV-1 infected microglia / R. S. dos Reis et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72214-0>

134. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a predictor of TB among people living with HIV / S. Gatechompol et al. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2021. Vol. 25, no. 11. P. 933–938. URL: <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0300>

135. Mr V., P R. P. The validation of Beck's depression inventory in patients with systemic diseases: a psychometric study at a dental institute. *Cureus*. 2023. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.49830>

136. Multidrug-resistant tuberculosis imported into low-incidence countries—a GeoSentinel analysis, 2008–2020 / J. Eimer et al. *Journal of Travel Medicine*. 2021. Vol. 28, no. 6. URL: <https://doi.org/10.1093/jtm/taab069>

137. Multilevel analysis of neuropathogenesis of neurocognitive impairment in HIV / A. J. Levine et al. *Journal of NeuroVirology*. 2015. Vol. 22, no. 4. P. 431–441. URL: <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0410-7>

138. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation / A. Kübler et al.



The *Journal of Pathology*. 2014. Vol. 235, no. 3. P. 431–444. URL: <https://doi.org/10.1002/path.4432>

139. Nahm F. S. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean journal of anesthesiology*. 2022. Vol. 75, no. 1. P. 25–36. URL: <https://doi.org/10.4097/kja.21209>

140. Neuroprotective Effect of Melatonin on Nickel-Induced Affective and Cognitive Disorders and Oxidative Damage in Rats / M. Lamtai et al. *Environmental Analysis Health and Toxicology*. 2020. Vol. 35, no. 4. P. e2020025. URL: <https://doi.org/10.5620/eaht.2020025>

141. NLR and NMLR Can Be Used to Differentiate Children With Tuberculosis Disease From Other Lower Respiratory Tract Infections / R. Zhang et al. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004229>

142. Nooka S., Ghorpade A. HIV-1-associated inflammation and antiretroviral therapy regulate astrocyte endoplasmic reticulum stress responses. *Cell Death Discovery*. 2017. Vol. 3, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.61>

143. Nowak C. P., Mütze T., Konietzschke F. Group sequential methods for the Mann-Whitney parameter. *Statistical Methods in Medical Research*. 2022. P. 096228022211071. URL: <https://doi.org/10.1177/09622802221107103>

144. Phase-Wise Comparison of Depression and Stigma Among Tuberculosis Patients Undergoing Treatment in Dhaka, Bangladesh / D. Jahan et al. *IJID Regions*. 2025. P. 100790. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2025.100790>

145. Predictive value of systemic immune-inflammatory biomarkers for drug-induced liver injury in hepatitis B virus surface antigen positive tuberculosis patients: A retrospective observational study / H. Dong et al. *Medicine*. 2024. Vol. 103, no. 45. P. e40349. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000040349>



146. Prevalence and predictors of depression in tuberculosis patients in india: a systematic review and meta-analysis / J. Samal et al. *Discover mental health*. 2025. Vol. 5, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1007/s44192-025-00248-9>

147. Psychological Treatments for the World: Lessons from Low- and Middle-Income Countries / D. R. Singla et al. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2017. Vol. 13, no. 1. P. 149–181. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045217>

148. Protective Effect of Melatonin Against Polymicrobial Sepsis Is Mediated by the Anti-bacterial Effect of Neutrophils / L. Xu et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01371>

149. Protective effects of melatonin on neurogenesis impairment in neurological disorders and its relevant molecular mechanisms / J. W.-H. Leung et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, no. 16. P. 5645. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21165645>

150. Role of Melatonin on Virus-Induced Neuropathogenesis—A Concomitant Therapeutic Strategy to Understand SARS-CoV-2 Infection / P. Wongchitrat et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, no. 1. P. 47. URL: <https://doi.org/10.3390/antiox10010047>

151. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*. 2017. Vol. 24, no. 2. P. 141–145. URL: <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0556-6>

152. Schober P., Vetter T. R. Chi-square tests in medical research. *Anesthesia & analgesia*. 2019. Vol. 129, no. 5. P. 1193. URL: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004410>

153. Shen Y. Mycobacterium tuberculosis and HIV Co-Infection: A Public Health Problem That Requires Ongoing Attention. *Viruses*. 2024. Vol. 16, no. 9. P. 1375. URL: <https://doi.org/10.3390/v16091375T>

154. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischaemic stroke / J. Ge et al. *Journal of Cellular and*



Molecular Medicine. 2020. Vol. 24, no. 13. P. 7470–7478. URL: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15369>

155. Suryana K., Dharmesti N. W. W., Rai I. N. High Pretreatment Level of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio and Other Factors Associated with Delayed Sputum Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*. 2022. Vol. 15. P. 5455–5462. URL: <https://doi.org/10.2147/idr.s380166>

156. Systemic immune-inflammation index (SII) but not platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade is associated with severity of acute ischemic stroke (AIS) / D. Hou et al. *International Journal of Neuroscience*. 2020. P. 1–6. URL: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1784166>

157. Teodorof-Diedrich C., Spector S. A. Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp120 and Tat Induce Mitochondrial Fragmentation and Incomplete Mitophagy in Human Neurons. *Journal of Virology*. 2018. Vol. 92, no. 22. URL: <https://doi.org/10.1128/jvi.00993-18>

158. The contribution of non-communicable and infectious diseases to the effect of depression on mortality: a longitudinal causal mediation analysis / C. Didden et al. *Epidemiology*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000001804>

159. The effect of melatonin modulation of non-coding rnas on central nervous system disorders: an updated review / J. Lu et al. *Current neuropharmacology*. 2020. Vol. 19, no. 1. P. 3–23. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200503024700>

160. The effect of MELatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial / M. T. Madsen et al. *Trials*. 2017. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1806-x>

161. The impact of anxiety, depression, and social support on the relationship between HIV-related stigma and mental health-related quality of



life among Chinese patients: a cross-sectional, moderate-mediation study / Y. Zhang et al. *BMC Psychiatry*. 2023. Vol. 23, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05103-1>

162. The potentials of melatonin in the prevention and treatment of bacterial meningitis disease / D. Zhang et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 5. P. 1419. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26051419>

163. The protective effects of melatonin in high glucose environment by alleviating autophagy and apoptosis on primary cortical neurons / L. Xiong et al. *Molecular and cellular biochemistry*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04596-w>

164. TIMP-1 and its potential diagnostic and prognostic value in pulmonary diseases / S. Almuntashiri et al. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.05.002>

165. Toderika Y. I., Todoriko L. D. The role of melatonin, IL-6, and IL-10 in the immunopathogenesis and clinical course of tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy*. 2025. Vol. 8, no. 3. P. 24–28. URL: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-3-24-28>

166. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings / P. Y. Khan et al. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, no. 3. P. e77–e88. URL: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30537-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30537-1)

167. Treating depression and improving adherence in HIV care with task-shared cognitive behavioural therapy in Khayelitsha, South Africa: a randomized controlled trial / S. A. Safren et al. *Journal of the International AIDS Society*. 2021. Vol. 24, no. 10. URL: <https://doi.org/10.1002/jia2.25823>

168. Treatment Adherence among HIV and TB Patients Using Single and Double Way Mobile Phone Text Messages: A Randomized Controlled Trial / O. D. Kibu et al. *Journal of Tropical Medicine*. 2022. Vol. 2022. P. 1–13. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/2980141>



169. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury / W. Hu et al. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174, no. 9. P. 754–768. URL: <https://doi.org/10.1111/bph.13751>

170. Vastag Z., Fira-Mladinescu O., Rosca E. C. HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND): Obstacles to Early Neuropsychological Diagnosis. *International Journal of General Medicine*. 2022. Volume 15. P. 4079–4090. URL: <https://doi.org/10.2147/ijgm.s295859>

171. Vetter T. R. Descriptive statistics. *Anesthesia & analgesia*. 2017. Vol. 125, no. 5. P. 1797–1802. URL: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002471>

172. Volosin M., Hallgató E., Csábi E. Validation of the Hungarian version of the cognitive failures questionnaire (CFQ). *Heliyon*. 2023. P. e12910. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12910>

173. Voluntary alcohol consumption exacerbated high fat diet-induced cognitive deficits by NF- κ B-calpain dependent apoptotic cell death in rat hippocampus: ameliorative effect of melatonin / D. K. Dwivedi et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018. T. 108. C. 1393–1403. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.173>

174. Zondo S. The cognitive remediation of attention in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): A meta-analysis and systematic review. *F1000Research*. 2023. Vol. 12. P. 1133. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.132166.1>



540177283655212P

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи



Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

«18» 02 2026 р.

Акт впровадження

- Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження сучасних даних щодо ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- Джерела інформації:**
 - Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції // Інфекційні хвороби. 2024. Том 117, №3 – С. 64-70.
 - Матеріали дисертації.
- Форма впровадження:** впроваджується в педагогічний процес на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- Термін впровадження:** з вересня 2025 року.
- Ефективність впровадження:** підвищення якості знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів та лікарів-терапевтів з питань ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішніх

хвороб №3,

доктор медичних наук, професор

Сергій ДОЦЕНКО



5401772836552121

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету



д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

2026 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження сучасних даних щодо ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- 3. Джерела інформації:**
 - 3.1 Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції // Інфекційні хвороби. 2024. Том 117, №3 – С. 64-70.
 - 3.2 Матеріали дисертації.
- 4. Форма впровадження:** впроваджується в педагогічний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** з вересня 2025 року.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань/вмін студентів, лікарів-інтернів і лікарів-терапевтів та загальної практики-сімейної медицини з питань ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної практики – сімейної
медицини та внутрішніх хвороб,

доктор медичних наук, професор

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА



540177283655212P

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник

ДУ «ТМО МВС України

по Запорізькій області»

Тетяна ТВЕРДОВСЬКА



_____ 2026 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Діагностика когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- 3. Джерела інформації:**
 - 3.1** Сагайдак Т.К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції // XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р. - Запоріжжя.- С.200 -201.
 - 3.2** Матеріали дисертації.
- 4. Назва лікувального закладу:** Державна Установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області»
- 5. Термін впровадження:** з липня 2025 р. по лютий 2026 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 18.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність проведення діагностики когнітивних порушень у всіх пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 8. Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Начальник ДУ «ТМО МВС України»

Тетяна ТВЕРДОВСЬКА



5401772836552127

ДОДАТОК А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Фізична особа-підприємець

ФОП Коледа Лілія Володимирівна

 Лілія КОЛЕДА«25» ноября 2026 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Діагностика когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фізотриатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- 3. Джерела інформації:**
 - 3.1** Сагайдак Т.К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції // XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р. - Запоріжжя.- С.200 -201.
 - 3.2** Матеріали дисертації.
- 4. Назва лікувального закладу:** ФОП Коледа Лілія Володимирівна
- 5. Термін впровадження:** з січня 2025 р. по лютий 2026 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 14.
- 7. Заключення:** Встановлено доцільність проведення діагностики когнітивних порушень у всіх пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 8. Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:Фізична особа-підприємець 

Лілія КОЛЕДА





540177283652121

ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП «ОКЗПНД та СЗХ» ЗОР

Алла ПИРОГ

«19» грудня 2025 р.

Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Діагностика когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Сагайдак Т.К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції // XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р. - Запоріжжя.- С.200 -201.
 - 3.2 Матеріали дисертації.
4. **Назва лікувального закладу:** Комунальне некомерційне підприємство «Обласний клінічний заклад психоневрологічної допомоги та соціально значущих хвороб» Запорізької обласної ради
5. **Термін впровадження:** з квітня 2025 р. по грудень 2025 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32.
7. **Заклучення:** Встановлено доцільність проведення діагностики когнітивних порушень у всіх пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП «ОКЗПНД та СЗХ» ЗОР

Алла ПИРОГ



5401772836552121

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету



д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

2026 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження сучасних даних щодо ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- 3. Джерела інформації:**
 - 3.1** Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції // Інфекційні хвороби. 2024. Том 117, №3 – С. 64-70.
 - 3.2** Матеріали дисертації.
- 4. Форма впровадження:** впроваджується в педагогічний процес на кафедрі інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** з вересня 2025 року.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів та лікарів-інфекціоністів з питань ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ,

доктор медичних наук, професор

Олена РЯБОКОНЬ



5401772836552124

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи



Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

2026 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження сучасних даних щодо ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
- 3. Джерела інформації:**
 - 3.1** Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції // Інфекційні хвороби. 2024. Том 117, №3 – С. 64-70.
 - 3.2** Матеріали дисертації.
- 4. Форма впровадження:** впроваджується в педагогічний процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** з вересня 2025 року.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів та лікарів-фтизіатрів з питань ролі маркерів запалення при ко-інфекції лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри фтизіатрії

і пульмонології ЗДМФУ,

кандидат медичних наук, доцент

Роман ЯСІНСЬКИЙ



540177283655212P

ДОДАТОК А8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора

КНП "ФМЦ" ХОР

Олександр РИБАЛЬЧЕНКО

«01» 03 2026 р.

Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Діагностика когнітивних порушень у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П автора:** Кафедра фізіотрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, 69036, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Сагайдак Т.К.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Сагайдак Т.К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції // XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р. - Запоріжжя.- С.200 -201.
 - 3.2 Матеріали дисертації.
4. **Назва лікувального закладу:** Комунальне некомерційне підприємство «Фізіопульмологічний медичний центр» Херсонської обласної ради
5. **Термін впровадження:** з червня 2025 р. по лютий 2026 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20.
7. **Заключення:** Встановлено доцільність проведення діагностики когнітивних порушень у всіх пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження.

Відповідальний за впровадження:

В.о. директора КНП "ФМЦ" ХОР

Олександр РИБАЛЬЧЕНКО



540177283655212†

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості летальних випадків у хворих на Ко-інфекцію ТБ/ВІЛ в залежності від резистентності до протитуберкульозних препаратів в умовах протитуберкульозного диспансеру / Сагайдак Т.К. та ін. Сучасні медичні технології. 2019. Т. 43, №4. С. 10-15. DOI: 10.34287/ММТ.4(43).2019.2 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз причин летальних випадків, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Ахтирський О.І, Федорець А.В., Яновський А.В. – курація хворих)

2. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О., Ахтирський О. І. Ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих на ВІЛ в Запорізькій області за 2013-2017 роки. Сучасні медичні технології. 2020. Т. 45, № 2. С. 17-21. DOI: 10.34287/ММТ.2(45).2020.3 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз результатів лікування хворих та вплив психологічної корекції на результати лікування, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Ахтирський О. І. – курація хворих)

3. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Маркери запалення при туберкульозі та ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2024. № 3. С. 64–70. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.3.14711 (Сагайдак Т.К. – літературний огляд, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

4. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Особливості летальних випадків у ВІЛ-інфікованих хворих з ураженням ЦНС в умовах протитуберкульозного стаціонару за 2014-2023 роки. Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 25–29. DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.5 (Сагайдак Т.К. – відбір історій хвороб, аналіз уражень



ЦНС у пацієнтів з ко-інфекцією лікарсько-стійкий туберкульоз/ВІЛ, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

5. Сагайдак Т. К., Скороходова Н. О. Клініко-рентгенологічна характеристика та ефективність лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу легень у хворих на фоні віл-інфекції в умовах кризових ситуацій. Інфекційні хвороби. 2025. № 4. С. 39–45. DOI: 10.11603/1681-2727.2025.4.15756 (Сагайдак Т.К. – відбір та курація хворих, аналіз клініко-рентгенологічної характеристики, прихильності та ефективності лікування пацієнтів, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

6. Сагайдак Т.К., Скороходова Н.О. Значення індексів системного запалення для діагностики когнітивних порушень у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. IV International scientific and practical conference «Implementation of modern technologies and their impact on industry» (Paris, 27–30 Jan. 2026), 2026. P. 166–170. DOI: 10.46299/ISG.2026.1.4 (Сагайдак Т.К. – аналіз матеріалу, статистична обробка, написання статті; Скороходова Н.О. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті)

7. Сагайдак Т.К. Лікування хіміорезистентного туберкульозу у хворих з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ. Актуальні питання клінічної медицини : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 99-100.

8. Сагайдак Т.К. Ураження ЦНС у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Актуальні питання клінічної медицини : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 лист. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 100-101.

9. Сагайдак Т.К. Когнітивні порушення у хворих з лікарсько-стійким туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції. Актуальні питання клінічної



медицини : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 200-201.

10. Сагайдак Т. К. Причини невдачі лікування хіміорезистентного туберкульозу у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції. Young science 2.0 : матеріали наук.-практ. конф., м. Київ, 20 груд. 2020 р. Київ, 2020. С. 67-68.

11. Сагайдак Т. К. Рівень мелатоніну в сироватці крові у пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом в залежності від ВІЛ-статусу. Актуальні питання клінічної медицини : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 19 лист. 2020 р. Запоріжжя, 2019. С. 265-266.

12. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Супутня патологія у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Transformations of the individual and society: challenges of the future : proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, Tokyo Tokyo, 08-11 Apr. 2025). Tokyo, 2025. P. 184-185. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.14. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)

13. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Діагностика та лікування в протитуберкульозному стаціонарі з туберкульозом на фоні ВІЛ-інфекції у Запорізькому регіоні. Innovative development models: trends and innovations : proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference, Athens, 22-25 Apr. 2025. Athens, 2025. С. 113-114. DOI: 10.46299/ISG.2025.1.16. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)

14. Скороходова Н. О., Сагайдак Т. К. Вплив психологічної корекції на ефективність лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Development of science: theories, methodology, practice and technologies : proceedings of the IX International Scientific and



5401772836552121

Practical Conference. Paris 28-31 Oct. 2025. Paris, 2025. С. 248-249. DOI:
10.46299/ISG.2025.2.9. (Сагайдак Т.К. – аналіз літератури, відбір, клінічне
обстеження хворих, оцінка лабораторних показників, статистичний аналіз
отриманих даних; Скороходова Н.О. – підготовка тез до друку)



ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя. (публікація, усна доповідь)

2. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя. (публікація, усна доповідь)

3. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Young science 2.0», 20 грудня 2020 р., м. Київ. (публікація)

4. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя. (публікація, усна доповідь)

5. XIV International scientific and practical conference «Transformations of the individual and society: challenges of the future», April 08-11, 2025, Tokyo, Japan. (публікація)

6. The 16th International scientific and practical conference “Innovative development models: trends and innovations”, April 22 – 25, 2025, Athens, Greece. (публікація)

7. IX International scientific and practical conference «Development of science: theories, methodology, practice and technologies», October 28-31, 2025, Paris, France. (публікація)

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



5401772836552121



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Сагайдак Тетяна Костянтинівна 3409102230;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3409102230;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 10FF6F932221FA00276518000000001353CDEE5;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП monobank | Universal Bank;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 09:16 17.04.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 09:16 17.04.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)