**АНОТАЦІЯ**

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

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

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

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

З метою обстеження учасників дослідження були використані наступні загальноклінічні методи дослідження: опитування для встановлення скарг, анамнезу хвороби та життя; фізикальне обстеження з визначенням частоти серцевих скорочень, дихальних рухів, артеріального тиску, зросту та ваги; рентгенологічне обстеження органів грудної клітки; мікробіологічні дослідження: бактеріоскопія зразків мокротиння, молекулярно-генетичний метод GeneXpert MTB/RIF та бактеріологічний метод (посів на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище MIDDLEBROOK 7H9 в системі BACTEC MGIT 960), тест медикаментозної чутливості до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) І та ІІ ряду; загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові; визначення глюкози плазми венозної крові натщесерце, пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) (що містить глюкози моногідрату 75,0 г), визначення інсуліну плазми венозної крові натщесерце з розрахунком індексу інсулінорезистентності (HOMA-IR); визначення показників ліпідограми: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди, індекс атерогенності (ІА); визначення рівнів вітамінів В1 та В12; інструментальні дослідження: спірографія, електронейроміографія.

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

Установлено, що на 30-тий день лікування АМБП І ряду у хворих на ВДТБ легень на статистично значущому рівні (р < 0,05) підвищився рівень постпрандіальної глюкози з 4,34 ммоль/л до 5,29 ммоль/л. Виявлені прямі зв’язки між індексом інсулінорезистентності HOMA-IR та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АлАТ (r=+0,37; p < 0,05, n=60), АсАТ (r = + 0,42; p < 0,05, n=60), рівень загального білірубіну (r = + 0,40; p < 0,05, n= 60). Встановлені прямі взаємозв’язки між об’ємом туберкульозного ураження на початку антимікобактеріальної терапії та рівнем глікемії натщесерце, а також між масивністю мікобактеріовиділення, визначеною бактеріоскопічно, і рівнями глікемії натщесерце та постпрандіальної глікемії через 60 днів хіміотерапії. Також, було встановлено, що чим нижча масивність мікобактеріовиділення, виявлена культуральним методом, тим нижчий рівень інсуліну через 60 днів інтенсивної фази основного курсу хіміотерапії. Отримані дані свідчать про те, що наявність поширеного специфічного ураження легень та масивного мікобактеріовиділення, визначеного методом мікроскопії мазка мокротиння під час госпіталізації, є прогностичним фактором порушень вуглеводного обміну у хворих під час лікування.

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

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

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

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

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

Уперше встановлено, що розвиток полінейропатії у хворих на ВДТБ легень пов'язаний з негативною динамікою вітаміну В12 на тлі лікування АМБП ІІ ряду (n=33). Під час лікування, ми виявили, достовірне (p < 0,05) поглиблення дефіциту вітаміну B12, що супроводжувалося уповільненням швидкості проходження збудження по моторним та сенсорним волокнам та збільшенням резидуальної латентності по сенсорним та моторним волокнам нервів нижніх кінцівок (n.tibialis та n.peroneus) у хворих, які отримували схему лікування з АМБП ІІ, де одним з призначених лікарських засобів був лінезолід. Стимуляційна електронейроміографія проводилася хворим на ВДТБ легень, які попередньо були обстежені лікарем-неврологом з метою виключення супутньої периферичної нейропатії. ЕНМГ-дослідження проводив лікар-нейрофізіолог на комплексі комп’ютерному багатофункціональному Нейро-МВП, заводський № 0583КТ. Оцінювалася функція n.tibialis - m. abductor hallucis (область зводу стопи, стимуляція на рівні передплюсни та підколінної ямки) і n.peroneus - m.extensor digitorum brevis (область зовнішнього краю тильної частини стопи, стимуляція на рівні передплюсни та підколінної ямки). Для визначення моторної та сенсорної провідності були оцінені такі параметри: швидкість проходження збудження моторна (ШПЗм), резидуальная латентність моторна (РЛм), швидкість проходження збудження сенсорна (ШПЗс), резидуальная латентність сенсорна (РЛс).

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

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

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

Рекомендувати призначення у підтримуючій фазі трикомпонентної схеми лікування з піразинамідом хворим на туберкульоз із збереженою чутливістю до ПТП, у яких наприкінці інтенсивної фази лікування реєструється підвищення рівня глюкози натщесерце та/або постпрандіальної глюкози, та/або індексу НОМА з метою компенсації порушень вуглеводного обміну у таких пацієнтів.

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

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

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

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

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

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об’єднання, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Міський протитуберкульозний диспансер» м. Одеси, КНП Богодухівська центральна районна лікарня Богодухівської районної ради, КНП ЦПМСД Богодухівської районної ради, Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради», комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №3», Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру м. Сєвєродонецьк, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру.

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

SUMMARY

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

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

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

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

In order to examine the patients, the following general clinical research methods were used: survey to establish complaints, medical history and life history; physical examination to determine heart rate, respiratory movements, blood pressure, height and weight; X-ray examination of the chest; microbiological studies: bacterioscopy of sputum samples, molecular genetic method GeneXpert MTB/RIF and bacteriological method (seeding on dense nutrient medium Levenstein-Jensen and liquid nutrient medium MIDDLEBROOK 7H9 in the system BACTEC MGIT 960), DST to I-line and II-line anti-tuberculosis drugs; blood count test, biochemical blood test; determination of fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) (containing glucose monohydrate 75.0 g), determination of fasting insulin level with calculation of insulin resistance index (HOMA-IR); determination of lipid profile: total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), triglycerides, atherogenicity index (AI); determination of levels of vitamins B1 and B12; instrumental researches: spirography, electroneuromyography.

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

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

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

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

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

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

It was found that the degree of reduction of the initial level of vitamin B1 in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis (n=50) has an inverse relationship with the massiveness of bacterial excretion and sputum conversion time, i.e. the lower the level of vitamin B1 at the beginning of treatment, the more massive the bacterial excretion. the longer it persists during treatment, which allows us to consider the level of vitamin B1 detected at the beginning of treatment of patients, a prognostic marker in the treatment of tuberculosis. Severe course of the disease (bilateral lung damage and prolonged bacterial excretion) in patients with multidrug-resistant tuberculosis (n=33) leads to vitamin B12 deficiency, and reduced vitamin B12 levels at the beginning of treatment are associated with prolonged non-healing of decay cavities in patients in the future.

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

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

The obtained results are of great practical importance and allow to recommend to TB doctors, as well as general practitioners of family medicine OGTT, determination of HOMA-IR, glycosylated hemoglobin, TC, HDL, LDL and AI in patients with pulmonary tuberculosis who have severe clinical manifestations (intoxication syndrome, massive bacterial excretion, bilateral lung damage with destructive changes and extremely severe dysfunction of external respiration) at the beginning, for timely diagnosis of metabolic disorders in such patients and administering additional pathogenetic therapy to correct them.

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

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

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

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

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

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

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

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

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