



Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Значущість впливу супутніх захворювань або небажаних явищ на ефективність лікування та якість життя людей, що стикнулися з туберкульозом, під час війни в Україні

**Мета роботи** — дослідити вплив супутніх захворювань і небажаних явищ (НЯ) на ефективність короткострокових режимів лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) під час війни в Україні.

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 337 пацієнтів із ЛС-ТБ (123 із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) та 214 з пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ)), які отримували 6–9-місячні режими лікування (BdqLzdMfxhdCsDlm, ВPaLM, ВPaL, BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm) із січня 2022 р. до грудня 2024 р.

**Результати та обговорення.** У групі МЛС-ТБ режим ВPaLM продемонстрував значно кращий профіль безпечності порівняно з режимом BdqLzdMfxhdCsDlm: супутні захворювання та НЯ виявлено в 14,9 і 31,7 % пацієнтів відповідно, тяжкі НЯ ( $\geq 3$ -го ступеня виразності) — у 4,3 та 15,8 % ( $p < 0,05$ ). Найчастіше реєстрували неврологічні (10,5 %), гематологічні (9,2 %) та гепатотоксичні (7,9 %) реакції переважно на 2–3-й місяць лікування. У групі пре-ШЛС-ТБ при застосуванні ВPaL частота супутніх захворювань та НЯ становила 55,4 % порівняно з 28,3 % у групі BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm ( $p < 0,001$ ), тяжких НЯ — 48,2 і 17,4 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Найчастішими ускладненнями на ВPaL були гематологічні (27,4 %), неврологічні (21,4 %) та гепатотоксичні (14,9 %) реакції, пов'язані з високою дозою лінезоліду (1200 мг/добу).

**Висновки.** Режим ВPaLM є кращим вибором для лікування МЛС-ТБ завдяки меншій частоті НЯ та кращому профілю безпечності порівняно з BdqLzdMfxhdCsDlm. Для пре-ШЛС-ТБ режим ВPaL асоціюється з вищою частотою НЯ через дозозалежну токсичність лінезоліду. Оптимізація дозування та ретельний моніторинг на ранніх етапах терапії є критично важливими для підвищення ефективності й безпечності лікування в умовах воєнного часу.

### Ключові слова

Лікарсько-стійкий туберкульоз, короткострокові режими, небажані явища, ВPaLM, ВPaL, воєнний час.

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) залишається серйозною проблемою охорони здоров'я, особливо в умовах воєнних конфліктів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2023 р. зареєстровано понад 500 тис. нових випадків туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) [28].

Традиційні режими лікування ЛС-ТБ потребували тривалих (20–24 міс) режимів терапії з використанням токсичних, але недостатньо ефективних препаратів. Це призводило до високої частоти небажаних явищ (НЯ) або загострення супутніх захворювань, що спричиняло низьку прихильність пацієнтів до лікування [7].

Революційним кроком у боротьбі з ЛС-ТБ стало впровадження ВООЗ у 2019–2022 рр. короткострокових (6-місячних) режимів лікування з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а також їхньої модифікації (ВРaLM) [29]. Ці режими продемонстрували ефективність у клінічних дослідженнях Nix-ТБ, ZeNix і ТБ-PRACTECAL із показниками успішного лікування 80–93 % [8, 9, 23], а також в операційних дослідженнях [2, 4, 19]. Однак, попри скорочення тривалості лікування, стан здоров'я та наявність супутніх захворювань до початку лікування, профіль безпечності цих режимів під час лікування залишаються предметом дискусій, особливо в контексті воєнних конфліктів. Переносність режимів лікування, які мають різну тривалість і склад, частково описані в літературі [1, 3], але комплексний аналіз впливу на результати лікування не лише НЯ, а й коморбідних станів пацієнтів до початку лікування у доступній літературі є недостатнім.

Умови воєнного часу є серйозним випробуванням для протитуберкульозної служби через порушення інфраструктури охорони здоров'я, обмежений доступ до діагностики й лікарських препаратів, вимушене переміщення населення та психологічний стрес [11, 15, 17]. З початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну понад 14 млн осіб були змушені покинути домівки, що значно збільшило кількість випадків переривання лікування туберкульозу [26]. Ця ситуація може бути суттєвим чинником ризику загострення хронічних супутніх захворювань до та під час лікування туберкульозу, а також негативно вплинути на переносність лікування. Структура й частота НЯ, супутніх захворювань і станів до початку та під час протитуберкульозної терапії за таких умов можуть суттєво відрізнятися від мирного часу, що потребує додаткового наукового аналізу [18].

Питання безпечності короткострокових режимів є актуальним, оскільки стрес, недостатнє харчування, коморбідні стани та обмежені можливості моніторингу побічних ефектів можуть потенційно підвищувати ризик розвитку НЯ, що пов'язане з ризиком неефективності лікування [5]. Дослідження F. Congradie та співавт. (2022) показало, що у пацієнтів, які отримували режим ВРaL у рамках дослідження ZeNix, найчастішими побічними явищами були периферична нейропатія (38 %), шлунково-кишкові розлади (36 %) та мієлосупресія (22 %). Більшість цих НЯ виникали впродовж перших 8 тиж лікування, що свідчить про необхідність проведення ретельного клінічного моніторингу на початкових етапах терапії [9]. Однак ці дані отримані в контролю-

ваних умовах клінічних досліджень і можуть не відображувати реальної картини в умовах воєнного часу.

Незважаючи на накопичення даних, досі бракує систематичних досліджень частоти й видів супутніх захворювань і станів, а також частоти, видів та термінів виникнення НЯ при застосуванні різних видів 6-місячних режимів лікування ЛС-ТБ в умовах воєнного часу. Проведення таких досліджень актуальне, оскільки в 2023 р. понад 40 млн осіб у світі постраждали від збройних конфліктів, а рівень захворюваності на туберкульоз у цих популяціях у 3–5 разів вищий за середньосвітовий [10, 15, 20].

**Мета роботи** — дослідити вплив супутніх захворювань і небажаних явищ на ефективність короткострокових режимів лікування лікарсько-стійкого туберкульозу під час війни в Україні.

### Матеріали та методи

У дослідження було залучено 337 пацієнтів із ЛС-ТБ, з них 123 із МЛС-ТБ та 214 із туберкульозом із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ). Набір на лікування за різними варіантами 6–9-місячних режимів тривав із січня 2022 р. до грудня 2024 р. Нині триває збір віддалених результатів.

Пацієнтів із МЛС-ТБ розподілили на дві групи залежно від модифікованого короткострокового режиму лікування (МКРЛ):

- 1-ша група (76 хворих) отримувала МКРЛ-1 (6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm);
- 2-га група (47 хворих) — МКРЛ-2 (6-9 ВРaLM).

Пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ також розподілили на дві групи залежно від МКРЛ:

- 3-тя група (168 хворих) отримувала МКРЛ-3 (6-9 ВРaL);
- 4-та група (46 хворих) — МКРЛ-4 (6-9BdqLzd Cfz(Mrp)CsDlm).

**Критерії залучення** в дослідження: підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; вік понад 18 років; установлення МЛС-ТБ або пре-ШЛС-ТБ за даними фенотипового тесту медикаментозної чутливості (фТМЧ) та/або генотипового тесту медикаментозної чутливості (гТМЧ) не більше ніж за 3 міс до залучення в дослідження; за відсутності мікобактерії туберкульозу (МБТ) факт доведеного контакту з хворим на МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; випадки попереднього лікування МЛС-ТБ, пре-ШЛС-ТБ або непереносність попередніх курсів лікування; відсутність декомпенсованої супутньої патології.

**Критерії вилучення** із проспективних досліджень: відмова від участі в дослідженні, порушення режиму на початку лікування (зазвичай через

низьку прихильність); діагностування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ); використання в анамнезі антимикобактеріальних препаратів (АМБП), що входять до складу режиму, понад 4 тиж; виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності на бактерицидні препарати режиму (Vdq, Dlm, Pa), що потребувало їхньої відміни; позитивна культура на 90-й дозі від початку лікування; вагітність; вміст аланінамінотрансферази або аспаратамінотрансферази перевищує норму в 5 разів; інтервал QTcF > 500 мс; тяжка ниркова недостатність (підрахований за формулою Кокрофта—Голта кліренс креатиніну (CrCl) < 30 мл/хв); прийом будь-яких лікарських препаратів, які протипоказані для одночасного застосування з АМБП під час лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ; неможливість або небажання проходити лікування або виконувати всі умови лікування, дотримуватися графіка моніторингу лікування; неможливість приймати лікарські препарати перорально.

#### Алгоритм проведення скринінгу, призначення лікування та вибору режиму МКРЛ

##### Крок 1. Скринінг.

Усім пацієнтам із підозрою на ТБ проводили гТМЧ. У разі МБТ+/Риф+ (за результатом GeneXpert МТБ/RIF) виконували дослідження GeneXpert XDR:

- за відсутності даних про резистентність до фторхінолонів розпочинали режим групи 1 або 2;
- за наявності резистентності до фторхінолонів хворих переводили на режим групи 3 або 4.

Усім пацієнтам проводили культуральне дослідження мокроти. За наявності росту культури проводили фТМЧ на всі АМБП. У разі отримання фТМЧ із резистентністю до Vdq та/або фторхінолонів, та/або Lnz, та/або Cfz, пацієнтів вилучали із дослідження та призначали індивідуальний режим лікування.

Усім пацієнтам до початку лікування проводили обстеження (збір скарг й анамнезу, лабораторні та інструментальні обстеження) на наявність супутніх захворювань і станів;

##### Крок 2. Корекція лікування за потреби.

- у разі виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності призупиняли прийом АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення НЯ, до зникнення симптомів НЯ, із поновленням стартового режиму в повному складі (перерва могла тривати не більше ніж 3 тиж);
- у разі необхідності повної відміни АМБП, що спричинив НЯ 3–4-го ступеня (крім циклосерину), пацієнта вилучали з дослідження та призначали індивідуальний режим лікування.

*Крок 3. Оцінка результатів на момент завершення лікування.*

*Крок 4. Оцінка результатів через 12 міс після завершення лікування.*

Безпечність і лікування побічних реакцій або супутніх захворювань:

- у разі виникнення НЯ 3–4-го ступеня виразності призупиняли прийом АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення НЯ, до ліквідації симптомів НЯ, але не більше ніж на 2 послідовних тижні відміни АМБТ та не більше ніж на 28 днів сумарної відміни АМБТ;
- усім пацієнтам, в яких діагностували супутні захворювання, пропонували лікування цих станів відповідно до політики та практики, застосовуваних в Україні. Усім особам із виявленим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) пропонували антиретровірусну терапію, яку розпочинали впродовж 2–8 тиж після початку лікування;
- у разі виникнення НЯ на Lzd зменшення дози дозволялось після 9 тиж послідовного прийому режиму від його початку, відміна Lzd — упродовж останніх 8 тиж лікування.

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали та опрацьовували за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до складу пакета Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистичне опрацювання проводили з використанням параметричних і непараметричних методів. У межах проспективних когортних та обсерваційних досліджень розраховували й визначали частоту наявності ознак і середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента—Фішера для відносних величин і критерій  $\chi^2$ . Ці методи статистичного опрацювання даних застосовували, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для яких фактор має чи не має місця. Установлення зв'язку проводили шляхом порівняння критеріїв  $\chi^2$  розрахункового (змінного) та  $\chi^2$  критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0 % довірчий інтервал був у межах  $\pm 5,0$  % ( $p < 0,05$ ) різниці відношення ефективне лікування/невдача на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

#### Результати та обговорення

Оскільки МЛС-ТБ залишається однією з ключових проблем фтизіатрії, це потребує розробки

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували різні варіанти мКРЛ

Показник		6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm (n = 76)	6 ВPaLM (n = 47)
Стать	Чоловіки	39 (51,3 %)	24 (51,1 %)
	Жінки	37 (48,7 %)	23 (48,9 %)
Середній вік, років	< 40	51 (67,1 %)	36 (76,6 %)
	> 40	25 (32,9 %)	11 (23,4 %)
Рентгенологічна характеристика процесу в легенях	Двобічний деструктивний	26 (34,2 %)	17 (36,2 %)
	Двобічний без деструкції	12 (15,7 %)	8 (17,0 %)
	Однобічний поширений деструктивний	16 (21,1 %)	11 (23,4 %)
	Однобічний поширений без деструкції	12 (15,7 %)	7 (14,9 %)
	Обмежений	10 (13,2 %)	4 (8,5 %)
Випадок захворювання	Новий	59 (77,6 %)	34 (72,3 %)
	Рецидив	10 (13,2 %)	7 (14,9 %)
	Невдача лікування	5 (6,6 %)	6 (12,8 %)
	Лікування після перерви	2 (2,6 %)	0
Бактеріовиділення	МБТ ( + ) методом посіву	45 (59,2 %)	34 (72,3 %)
	МБТ ( + ) методом посіву/ мазка	31 (40,8 %)	13 (27,7 %)
ВІЛ-статус	Негативний	69 (90,8 %)	43 (91,5 %)
	Позитивний	7 (9,2 %)	4 (8,5 %)

ефективних і доступних стратегій лікування. Режими, які скорочують тривалість лікування порівняно з традиційними режимами, демонструють перспективні результати лікування МЛС-ТБ. Однак ефективність і безпечність мКРЛ залежать від клінічних, демографічних та бактеріологічних характеристик пацієнтів. У табл. 1 представлено порівняльний аналіз характеристик двох груп пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували різні варіанти мКРЛ.

У 2-й групі було дещо більше осіб віком до 40 років порівняно із 1-ю групою — 36 (76,6 %) і 51 (67,1 %), а також більше пацієнтів із невдачами лікування — 6 (12,8 %). У 1-й групі були випадки лікування після перерви (2,6 %;  $p > 0,05$ ). Бактеріовиділення методом мазка та посіву частіше визначали в 1-й групі (40,8 %) пацієнтів, а методом посіву — у 2-й (72,3 %;  $p > 0,05$ ). За рентгенологічними даними (однобічний чи двобічний деструктивний процес, однобічний поширений процес без деструкції, обмежений процес у легенях) досліджувані групи не відрізнялися.

Під час лікування МЛС-ТБ із застосуванням мКРЛ особливу увагу приділяли оцінці безпечності терапії, зокрема аналізу НЯ та серйозних небажаних явищ (СНЯ). Небажані явища можуть впливати на якість життя пацієнтів, ефективність терапії та дотримання режиму лікування. Загалом НЯ/СНЯ були діагностовані в 76 (85,4 %) пацієнтів 1-ї групи та 46 (75,4 %) пацієнтів 2-ї групи. У табл. 2 наведено узагальнені дані щодо кількості, видів і термінів виникнення НЯ/СНЯ в пацієнтів із МЛС-ТБ.

У пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували режим хіміотерапії BdqLzdMfxhdCsDlm супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ діагностували статистично значущо частіше ( $p = 0,041$ ) — у 24 (31,7 %) випадків порівняно з пацієнтами, які лікувалися за режимом ВPaLM, — 7 (14,9 %). Загальна кількість супутніх захворювань і станів або НЯ у 1-й групі (48,7 %) також значно перевищувала показник у 2-й групі (21,3 %;  $p = 0,004$ ). При застосуванні режиму ВPaLM відзначено зменшення частоти НЯ 3-го ступеня виразності (4,3 %) порівняно з режимом BdqLzdMfxhdCsDlm (15,8 %;  $p = 0,047$ ).

Із супутніх захворювань і станів та НЯ найчастіше реєстрували неврологічні: у 1-й групі у 10,5 % випадків, у 2-й групі — у 2,1 % ( $p > 0,05$ ). За іншими видами супутніх захворювань і станів або НЯ (гастроінтестинальні, гепатотоксичні, психоемоційні, алергічні, гематологічні, подовження інтервалу QT, нефротоксичні, інші) не виявлено статистично значущих відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).

При застосуванні режиму ВPaLM частіше супутні захворювання та стани або НЯ реєстрували впродовж 1-го місяця лікування (17,0 %;  $p > 0,05$ ), тоді як при використанні режиму BdqLzdMfxhdCsDlm — упродовж 2-го (11,8 %) та 3-го (7,9 %) місяця лікування.

За середнім терміном діагностування супутніх захворювань і станів або НЯ ((51 ± 2,1) доби у 1-й групі та (54,8 ± 14,6) доби в 2-й групі) групи статистично значущо не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2. Узагальнена кількість супутніх захворювань і станів або НЯ/СНЯ і пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримували МКРЛ

Показник		6-9 BdqLzdMfxhdCsDlm (n = 76)		6 ВPaLM (n = 47)	
		Абс.	%	Абс.	%
Загальні показники	Кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ/СНЯ	24	31,7	7	14,9*
	Кількість супутніх захворювань і станів або НЯ загалом	37	48,7	10	21,3*
	НЯ $\geq$ 3-го ступеня виразності	12	15,8	2	4,3*
Види НЯ	Гастроінтестинальні	1	1,3	1	2,1
	Гепатотоксичні	6	7,9	4	8,5
	Психоемоційні	3	4,0	0	0,00
	Неврологічні	8	10,5	1	2,1
	Алергійні	1	1,3	0	0,00
	Гематологічні	7	9,2	2	4,3
	Подовження інтервалу QT	3	4,0	1	2,1
	Нефротоксичні	3	4,0	0	0,00
	Панкреатит	0	0,0	0	0,00
	Інші	5	6,6	1	2,1
Термін виникнення супутніх захворювань та станів або НЯ	На початку та протягом 1-го місяця лікування	5	6,6	8	17,0
	2-й міс	9	11,8	0	0,00
	3-й міс	6	7,9	0	0,00
	4-й міс	9	11,8	1	2,1
	5-й міс	3	4,0	0	0,00
	6-й міс	5	6,6	1	2,1
	Середній термін, доба	51 $\pm$ 2,1		54,8 $\pm$ 14,6	
Успішне лікування		64	84,2	47	100

Примітка. \* Різниця показників 1-ї та 2-ї груп статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

На початку та протягом 1-го міс лікування супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано в невеликій кількості осіб — у 6,6 та 17,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Установлено чітку кореляцію між наявністю в пацієнтів супутніх захворювань і станів або НЯ та ефективністю лікування. У пацієнтів із МЛС-ТБ, що отримували режим BdqLzdMfxhdCsDlm порівняно з ВPaLM, супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано в значно більшій кількості випадків (48,7 і 21,3 %), тоді як успішним лікуванням було в 84,2 та 100 % пацієнтів.

Лікування пре-ШЛС-ТБ потребує складніших підходів, оскільки ця форма туберкульозу характеризується стійкістю до фторхінолонів, що ускладнює терапію та підвищує ризик несприятливих результатів. У табл. 3 представлено порівняльний аналіз характеристик двох груп пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні варіанти МКРЛ.

За демографічними даними групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися, у 3-й групі була дещо більшою частка чоловіків (66,0 %) та осіб віком  $> 40$  років (39,3 %) ( $p > 0,05$ ). У 4-й гру-

пі за даним рентгенологічного дослідження зареєстровано більшу частоту двобічного процесу без деструкції (21,7 %), а невдач лікування (8,7 %). У 3-й групі відзначено більше випадків попереднього лікування препаратами II ряду ( $p > 0,05$ ) — у 20 (11,9 %) та 3 (6,5 %).

Загалом супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ були діагностовані в 106 пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ. У табл. 4 наведено узагальнені дані щодо кількості, видів і термінів діагностики супутніх захворювань та станів або НЯ/СНЯ.

Загальна кількість супутніх захворювань та станів або НЯ в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували ВPaL, становила 158 (94,1 %), у групі, де отримували BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm, — 16 (34,8 %;  $p < 0,001$ ); тяжкі НЯ ( $\geq$  3-го ступеня) частіше реєстрували в групі ВPaL (48,2 і 17,4 %;  $p < 0,001$ ); у групі ВPaL значно частіше діагностували супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ — у 55,4 % пацієнтів порівняно із 28,3 % у групі BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm ( $p < 0,001$ ).

Більша частота супутніх захворювань і станів або НЯ/СНЯ в групі ВPaL зумовлена вищою

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні варіанти МКРЛ

Показник		6-9 ВРaL (n = 168)	6-9 BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm (n = 46)
		Абс. ( %)	Абс. ( %)
Стать	Чоловіки	111 (66,0)	28 (60,9)
	Жінки	57 (34,0)	18 (39,1)
Середній вік, років	< 40	102 (60,7)	33 (71,7)
	> 40	66 (39,3)	13 (28,3)
Рентгенологічна характеристика	Двобічний деструктивний	53 (31,5)	14 (30,4)
	Двобічний без деструкції	17 (10,1)	10 (21,7)
	Однобічний поширений деструктивний	54 (32,2)	12 (26,1)
	Однобічний поширений без деструкції	14 (8,3)	2 (4,3)
	Обмежений	30 (17,9)	8 (17,4)
Випадок захворювання	Новий	121 (72,0)	32 (69,6)
	Рецидив	21 (12,5)	7 (15,2)
	Невдача лікування	6 (3,6 %)	4 (8,7)
	Раніше лікований препаратами II ряду	20 (11,9)	3 (6,5)
Бактеріовиділення	МБТ(+) методом посіву	102 (60,7)	28 (60,9)
	МБТ(+) методом посіву/мазка	66 (39,3)	18 (39,1)
ВІЛ-статус	Негативний	144 (85,7)	40 (87,0)
	Позитивний	24 (14,3)	6 (13,0)

Таблиця 4. Узагальнена кількість супутніх захворювань та станів або НЯ/СНЯ в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували МКРЛ

Показник		6-9 ВРaL (n = 168)		6-9 BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm (n = 46)	
		Абс.	%	Абс.	%
Загальні показники	Кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ/СНЯ	93	55,4	13	28,3*
	Кількість супутніх захворювань та станів або НЯ загалом	158	94,1	16	34,8*
	НЯ $\geq$ 3-го ступеня виразності	81	48,2	8	17,4*
Види супутніх захворювань і станів або НЯ	Гастроінтестинальні	15	8,9	1	2,2
	Гепатотоксичні	25	14,9	4	8,7
	Психоемоційні	5	3,0	2	4,4
	Неврологічні	36	21,4	4	8,7
	Алергійні	2	1,2	1	2,2
	Гематологічні	46	27,4	4	8,7
	Подовження інтервалу QT	3	1,8	0	0,0
	Нефротоксичні	3	1,8	0	0,0
	Панкреатит	3	1,8	0	0,0
Інші	20	12,0	0	0,0	
Термін діагностування супутніх захворювань та станів або НЯ	На початку та протягом 1-го місяця лікування	52	31,0	10	21,7
	2-й міс	31	18,5	1	2,2
	3-й міс	23	13,7	0	0,0
	4-й міс	28	16,7	1	2,2
	5-й міс	21	12,5	3	6,5
	6-й міс	3	1,8	1	2,2
	Середній термін, доби	51 $\pm$ 2,1		54,8 $\pm$ 14,6	
Успішне лікування		154	91,7	42	91,3

Примітка. \* Різниця показників 3-ї та 4-ї груп статистично значуща (p &lt; 0,05).

дозою лінезоліду в режимі ВРaL (зазвичай 1200 мг/добу порівняно з 600 мг/добу в інших схемах). Лінезолід відомий дозозалежною токсичністю на нервову систему та кровотворення. Так, частота периферичної нейропатії в групі ВРaL (21,4 %) була вищою, ніж у 2-й групі (8,7 %;  $p < 0,05$ ). Гематологічні НЯ (анемія, тромбоцитопенія) частіше реєстрували також у групі ВРaL (27,4 та 8,7 %;  $p < 0,05$ ), оскільки лінезолід у високих дозах пригнічує мієлопоєз. Більша частота гепатотоксичних НЯ в групі ВРaL (14,9 і 8,7 %;  $p > 0,05$ ) зумовлена претоманідом, який має гепатотоксичну дію. Психоемоційні НЯ в обох групах траплялися не часто (3,0 та 4,4 %;  $p > 0,05$ ), незважаючи на застосування циклосерину, який може спричинити депресію та тривожність.

Терміни виникнення НЯ в групі ВРaL (на 2–4-й місяць) відповідають кумуляції лінезоліду та претоманіду, що спричиняють токсичність при тривалому застосуванні.

На початку та протягом 1-го місяця лікування супутні захворювання та стани або НЯ діагностовано у великій кількості осіб в обох групах (31,0 та 21,7 %;  $p < 0,05$ ), що свідчить про виразне коморбідне тло в пацієнтів зі пре-ШЛС-ТБ та є основним чинником ризику появи великої кількості НЯ під час лікування.

Незважаючи на те, що серед пацієнтів лікованих ВРaL порівняно з VdqLzdCfz(Mrp)CsDlm значно більша кількість осіб мали супутні захворювання та стани або НЯ/СНЯ на тлі терапії (55,4 і 28,3 %), лікування було успішним у понад 90 % випадків в обох групах, тобто гірший профіль безпечності ВРaL не вплинув на загальну ефективність лікування.

При лікуванні пацієнтів із МЛС-ТБ режим ВРaLM продемонстрував значно нижчу частоту НЯ порівняно з режимом VdqLzdMfxCsDlm. Подібні результати отримані в дослідженні ТВ-PRACTECAL [23], в якому частота НЯ при застосуванні ВРaLM становила 20 %, тоді як у групі стандартного лікування (разом із комбінаціями, подібними до Vdq-Lzd-Mfx-Cs-Dlm) – 59 % ( $p < 0,001$ ).

При використанні для лікування МЛС-ТБ режиму VdqLzdMfxCsDlm основними НЯ були нейротоксичність (45–65 %), гепатотоксичність (до 47 %) і подовження інтервалу QT (11–15 %), що пов'язано з комбінацією циклосерину, деламаїду та моксифлоксацину. Дослідження ZeNix показало, що при зниженні дози лінезоліду до 600 мг/добу частота НЯ зменшувалася до 22 % порівняно з 38 % при дозі 1200 мг/добу [8].

Менша частота НЯ при застосуванні ВРaLM також пояснюється застосуванням претоманіду, який має низький профіль токсичності порівня-

но з циклосерином і деламаїдом. Відсутність деламаїду зменшує частоту подовження інтервалу QT, що підтверджено в дослідженні ТВ-PRACTECAL (зміни QT < 5 %) [23].

Таким чином, для лікування пацієнтів із МЛС-ТБ режим ВРaLM має кращий профіль безпечності завдяки оптимізованому складу, зниженій дозі лінезоліду, меншій тривалості лікування. Ці дані підтверджують перевагу ВРaLM як першого вибору для лікування МЛС-ТБ, що узгоджується з рекомендаціями ВООЗ 2022 р. [29]. Необхідно провести дослідження ефективності цього режиму в різних популяціях та за наявності супутніх захворювань до початку лікування.

Серед пацієнтів із МЛС-ТБ найчастіше успішним лікуванням було, якщо переносність і безпечність режиму були кращими. У нашому порівняльному аналізі двох короткострокових режимів доза лінезоліду була однаковою (600 мг/добу). Установлено цікаву тенденцію: у пацієнтів із МЛС-ТБ частота виявлення супутніх захворювань і станів або НЯ на початку та протягом першого місяця лікування була невисокою, тобто коморбідне тло пацієнтів до початку лікування був прийнятним, і на ефективність лікування більше вплинули НЯ, які виникли під час лікування.

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ вища частота НЯ/СНЯ у групі ВРaL (55,4 та 28,3 %) і тяжких НЯ (48,2 та 17,4 %) узгоджується з даними дослідження Nix-ТВ, в якому режим ВРaL асоціювався з НЯ у 58 % пацієнтів переважно через високу дозу лінезоліду [9]. Вища доза лінезоліду в ВРaL (1200 мг/добу порівняно з 600 мг/добу в інших схемах) є ключовим чинником дозозалежної токсичності.

Частота периферичної нейропатії в групі ВРaL (21,4 %) узгоджується з даними, отриманими в дослідженні B. Singh і співавт. лінезолід у дозі 1200 мг/добу спричинив нейропатію в 20–30 % пацієнтів [26]. Вища частота анемії та тромбоцитопенії в групі ВРaL (27,4 %) підтверджується даними дослідження Nix-ТВ, в якому лінезолід асоціювався з гематологічними НЯ у 25–30 % пацієнтів [9].

Незначна різниця за гепатотоксичними НЯ (14,9 та 8,7 %) узгоджується з даними дослідження O. Putra та співавт., в якому найпоширенішими побічними реакціями претоманіду були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (28,4 %) та печінки (25,5 %) [24].

Відсутність значущих відмінностей за гастроінтестинальними НЯ (8,9 і 2,2 %) підтверджується даними M. Gao та співавт.: у 177 пацієнтів, які отримували режими з бедаквіліном нудота була зареєстрована лише в 6,2 % випадків [14].

Найбільша частота НЯ в групі ВРaL на 2–4-й місяць узгоджується з результатами дослідження Nix-TB, в якому неврологічні та гематологічні НЯ лінезоліду виявлялися через 60–120 днів [9].

У моделюванні, проведеному М. Imperial і співавт., продемонстровано, що зниження добової дози лінезоліду з 1200 мг до 600 мг асоціювалося зі значним зменшенням частоти тяжкої периферичної нейропатії (з 19 до 5 %) та тяжкої анемії (з 5 до 1 %) [16]. У дослідженні М. Imperial та співавт. підтвердили, що застосування лінезоліду в дозі 300 мг один раз на добу забезпечує ефективність, порівнянну із 600 мг, але супроводжується нижчим ризиком токсичності [21].

Серед пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували ВРaL, порівняно з коротким режимом на основі даламаніду частота успішного лікування була однаково високою, незважаючи на більшу кількість супутніх захворювань і станів або НЯ в групі ВРaL. Відсутність негативного впливу на ефективність значно більшої кількості НЯ серед осіб, що отримували ВРaL, можна пояснити тим, що підозрюваним препаратом у таких випадках зазвичай був лінезолід, дозу якого можна було знижувати або відмінити. Гнучкість реагування клініцистів на НЯ сприяло комплаєнсу пацієнтів до лікування, що, ймовірно, не вплинуло на ефективність терапії.

Установлена ще одна цікава тенденція: у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ порівняно з МЛС-ТБ частота виявлення супутніх захворювань і станів або НЯ на початку та протягом першого місяця лікування була високою (майже в кожного третього пацієнта), тобто коморбідне тло пацієнтів до початку лікування було обтяжене. Можливо, це було однією з причин гіршого профілю безпечності ВРaL. Таким чином, застосування в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ режиму ВРaL потребує регулярного моніторингу неврологічного статусу й гематологічних показників на 2–4-й місяць лікування та зниження дози лінезоліду при ранніх ознаках токсичності.

Додатковим чинником ризику гіршого коморбідного тла пацієнтів із туберкульозом, а, відповідно, гіршої ефективності лікування, є складні життєві обставини, які неодмінно виникають на тлі воєнних конфліктів. Дослідження останніх років указують на те, що воєнні конфлікти можуть впливати не лише на частоту, а й на ефективність лікування та терміни виникнення

НЯ під час лікування туберкульозу [12, 22, 27]. Психологічний стрес може підвищувати ризик психіатричних побічних ефектів від циклосерину та бедаквіліну, а порушення харчування — підсилювати гепатотоксичність і нейротоксичність [6, 13].

Отримані результати потребують ретельнішого аналізу впливу на ефективність короткострокових курсів коморбідного тла пацієнтів як до початку, так і під час лікування, зокрема на стан ментального здоров'я.

## Висновки

1. Серед 6-місячних режимів для хворих на МЛС-ТБ найкращу переносність мав ВРaLM порівняно з режимом на основі даламаніду та моксифлоксацину: загальна кількість пацієнтів із супутніми захворюваннями та станами або НЯ становила 14,9 і 31,6 %, НЯ 3–4-го ступеня виразності виникали у 4,3 та 15,8 % пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

Серед 6-місячних режимів для хворих на пре-ШЛС-ТБ найкращу переносність мав режим на основі даламаніду порівняно з ВРaL: загальна кількість хворих із НЯ становила 28,3 та 55,4 %, НЯ 3–4-го ступеня виразності виникали в 17,4 і 48,2 % хворих ( $p < 0,05$ ). Переважали неврологічні, гематологічні та гепатотоксичні НЯ (до 10 % у кожній із груп порівняння).

2. Середній термін виникнення НЯ — після 2-го місяця лікування. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ порівняно з МЛС-ТБ значно більше НЯ було діагностовано на початку та протягом першого місяця лікування, що свідчить про гірше коморбідне тло осіб із пре-ШЛС-ТБ і потребує додаткового вивчення.

3. Установлений негативний вплив наявності супутніх захворювань та станів або НЯ на ефективність лікування пацієнтів із МЛС-ТБ. Серед осіб із пре-ШЛС-ТБ значно гірший профіль безпечності ВРaL порівняно з режимом на основі даламаніду не вплинув негативно на успіх лікування. Виявлені тенденції потребують детальнішого вивчення впливу коморбідного тла пацієнтів на ефективність різних коротких курсів лікування.

4. Переносність лікування кожного з режимів дає додаткову інформацію для вибору оптимального з них на основі не лише безпосередньої ефективності, а й профілю безпечності й оцінки користь/ризик.

**Джерело фінансування:** роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик; збір та опрацювання матеріалу — Л.М. Процик, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту — Н.А. Литвиненко, Л.М. Процик; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко; редагування тексту — Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько.

## Список літератури

- Литвиненко НА, Феценко ЮІ, Погребна МВ та ін. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;(1):5-14. doi: 10.30978/ТВ2021-1-5.
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. ВРАЛ: перші програмні результати операційного дослідження в межах проєкту МБФ «Організація оптимальних технологій у сфері охорони здоров'я» та прокладання шляху до розширення в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;(1):5-14. doi: 10.30978/ТВ-2023-1-5.
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ та ін. Попередні результати різних за складом і тривалістю модифікованих короткострокових режимів антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю. Тези конференції. Інфузія & Хіміотерапія. 2022;(4.1):12. [https://www.researchgate.net/publication/368579530\\_Poperedni\\_rezultati\\_riznih\\_zakladom\\_i\\_trivalistu\\_modifikovanih\\_korotkostrokovih\\_rezimiv\\_antimikobakterialnoi\\_terapii\\_dla\\_hvorih\\_na\\_tuberkuloz\\_iz\\_mnozinnou\\_likarskou\\_stijkistu](https://www.researchgate.net/publication/368579530_Poperedni_rezultati_riznih_zakladom_i_trivalistu_modifikovanih_korotkostrokovih_rezimiv_antimikobakterialnoi_terapii_dla_hvorih_na_tuberkuloz_iz_mnozinnou_likarskou_stijkistu).
- Феценко ЮІ, Литвиненко НА, Щербакова ЛВ. Проміжні результати лікування із бедаквіліном у хворих на туберкульоз із пре- та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування. Укр пульмонол журн. 2019;1:7-10. [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19\\_dop/7.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19_dop/7.pdf).
- Abraham Y, Assefa DG, Hailemariam T, et al. Efficacy and safety of shorter multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis regimens: a network meta-analysis. BMC Infect Dis. 2024 Oct 1;24(1):1087. doi: 10.1186/s12879-024-09960-3.
- Agbeko CK, Mallah MA, et al. Mental health status and its impact on TB treatment and its outcomes: a scoping literature review. Front Public Health. 2022 May 31;10:855515. doi: 10.3389/fpubh.2022.855515.
- Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018; 392(10150):821-34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline—pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. Engl J Med. 2022;387(9):810-23. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
- Dahl V, Migliori GB, Lange C, Wejse C. War in Ukraine: an immense threat to the fight against tuberculosis. Eur Respir J. 2022 Apr 21;59(4):2200493. doi: 10.1183/13993003.00493-2022.
- Dahl VN, Tiberi S, Goletti D, Wejse C. Armed conflict and human displacement may lead to an increase in the burden of tuberculosis in Europe. Int J Infect Dis. 2022 Nov;124 Suppl 1:S104-S106. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.040.
- de Vries G, Guthmann JP, Häcker B, et al. TB among refugees in Ukraine in European countries. IJTLD Open. 2024 Apr 1;1(4):166-73. doi: 10.5588/ijtdopen.24.0062.
- Fang XE, Chen DP, Tang LL, et al. Association between depression and malnutrition in pulmonary tuberculosis patients: A cross-sectional study. World J Clin Cases. 2022 May 16;10(14):4395-403. doi: 10.12998/wjcc.v10.i14.4395.
- Gao M, Gao J, Xie L, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2021 Apr;27(4):597-602. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.004.
- Gebreyohannes EA, Wolde HF, Akalu TY, Clements ACA, Alene KA. Impacts of armed conflicts on tuberculosis burden and treatment outcomes: a systematic review. BMJ Open. 2024 Mar 7;14(3):e080978. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080978.
- Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening populations for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Nat Med. 2021 Nov;27(11):1881-93. doi: 10.1038/s41591-018-0224-2. PMID: 30397355.
- Kimbrough W, Saliba V, Dahab M, et al. The burden of tuberculosis in crisis-affected populations: a systematic review. Lancet Infect Dis 2012;12(12):950-65. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70225-6.
- Krokva D, Mori H, Valenti S, et al. Analysis of the impact of crises tuberculosis incidence in Ukraine amid pandemics and war. Sci Rep. 2025 May 16;15(1):17045. doi: 10.1038/s41598-025-01723-7.
- Lytvynenko NA, Pogrebna MV, Senko YO, et al. First results at the 6-th month of the using conventional regimens with Bedaquiline for pre-/XDR-TB patients in Ukraine. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(10, Suppl. 1): 529.
- Marou V, Vardavas CI, Aslanoglou K, et al. The impact of conflict on infectious disease: a systematic literature review. Confl Health. 2024 Apr 8;18(1):27. doi: 10.1186/s13031-023-00568-z. PMID: 38584269. PMCID: PMC11000310.
- Marjorie Z Imperial, Jerry R Nedelman, Francesca Conradie, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022 May 30;74(10):1736-1747. doi: 10.1093/cid/ciab699.
- Nowinski A, Augustynowicz-Kopec E, Garnczarek J, et al. The impact of the war in Ukraine on the prevalence of MDR/RR-TB in Poland. IJTLD Open. 2025 Jan 1;2(1):6-12. doi: 10.5588/ijtdopen.24.0357.
- Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;386(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
- Putra ON, Faizah AK, Wijayanti DN. Six months of bedaquiline-pretomanid-linezolid (BPAL) regimen in patients with drug-resistant tuberculosis: a narrative review. J Endocrinol Trop Med Infect Dis. 2023;5(2):83-95. doi: 10.32734/jetromi.v5i2.12373.
- Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.
- Thematic Report: War in Ukraine – Maintaining Lifesaving HIV and TB Services. Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2024 Feb. 24 p. Available from: [https://www.theglobalfund.org/media/12028/thematic\\_ukraine\\_report\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/12028/thematic_ukraine_report_en.pdf).
- Wilczek NA, Brzyska A, Bogucka J, et al. The impact of the war in Ukraine on the epidemiological situation of tuberculosis in Europe. J Clin Med. 2023 Oct 16;12(20):6554. doi: 10.3390/jcm12206554.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO; 2023. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.

N.A. Lytvynenko, L.M. Protsyk, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko  
SO «National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology, and Allergology  
named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Significance of the Impact of Comorbidities or Adverse Events on the Effectiveness of Treatment and Quality of Life in Patients with Tuberculosis During the War in Ukraine

**Objective** — to investigate the impact of comorbidities and adverse events (AEs) on the effectiveness of short-course treatment regimens for drug-resistant tuberculosis (DR-TB) and patients' quality of life during the war in Ukraine.

**Materials and methods.** The study included 337 patients with DR-TB (123 with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and 214 with pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB)) who received 6–9-month treatment regimens (BdqLzdMfxhdCsDlm, BPaLM, BPaL, BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm) from January 2022 to December 2024.

**Results and discussion.** In the MDR-TB group, the BPaLM regimen demonstrated a significantly better safety profile compared with BdqLzdMfxhdCsDlm: comorbidities and adverse events (AEs/serious AEs) were observed in 14.9 vs 31.7 % of cases, while severe AEs ( $\geq$  Grade 3) in 4.3 vs 15.8 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The most frequently reported reactions were neurological (10.5 %), haematological (9.2 %) and hepatotoxic (7.9 %), predominantly occurring in the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> months of treatment. In the pre-XDR-TB group, the BPaL regimen was associated with a higher AE/serious AE incidence (55.4 vs 28.3 % for BdqLzdCfz(Mrp)CsDlm,  $p < 0.001$ ) and severe AEs (48.2 vs 17.4 %,  $p < 0.001$ ). The most common complications with BPaL were haematological (27.4 %), neurological (21.4 %) and hepatotoxic (14.9 %) reactions, linked to high-dose linezolid (1200 mg/day).

**Conclusions.** The BPaLM regimen is the preferred option for MDR-TB treatment due to its lower AE incidence and better safety profile compared with BdqLzdMfxhdCsDlm. For pre-XDR-TB, the BPaL regimen is associated with a higher AE frequency due to dose-dependent linezolid toxicity. Dose optimisation and careful monitoring during the early stages of therapy are critical for improving treatment efficacy and safety in wartime conditions.

**Keywords:** drug-resistant tuberculosis, short-course regimens, adverse events, BPaLM, BPaL, wartime.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Сенько Юлія Олександрівна, лікар-фтизіатр, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу туберкульозу легень  
<https://orcid.org/0000-0001-5350-6249>  
E-mail: senko\_u@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 28.08.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 26.09.2025.

Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Литвиненко НА, Процик ЛМ, Погребна МВ, Сенько ЮО. Значимість впливу супутніх захворювань або небажаних явищ на ефективність лікування туберкульозу людей, що стикнулися з туберкульозом, під час війни в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:15-24. doi: 10.30978/TB2025-4-15.
- Lytvynenko NA, Protsyk LM, Pohrebna MV, Senko YuO. [Significance of the Impact of Comorbidities or Adverse Events on the Effectiveness of Treatment and Quality of Life in Patients with Tuberculosis During the War in Ukraine]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:15-24. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-15>. Ukrainian.