

Зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих на туберкульоз легень після перенесеної коронавірусної інфекції в умовах дії хронічного стресу, спричиненого воєнним станом

Ю.О. Матвієнко, О.М. Рекалова, В.М. Жадан, С.Г. Ясирь, А.В. Тараненко, М.П. Бudyonna

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

Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Вивчити діагностичні можливості показників інтегральних гематологічних індексів (ІГІ) при чутливому туберкульозі (ЧТБ) легень після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) в умовах дії хронічного стресу, спричиненого воєнним станом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 66 хворих на ЧТБ. Усім хворим було проведено клініко-лабораторне обстеження за стандартними методиками та розраховано ІГІ за встановленими формулами.

РЕЗУЛЬТАТИ. Зміни ІГІ були найбільшими в пацієнтів із ЧТБ, що не хворіли на COVID-19. Перенесена COVID-19 зумовила зниження кількості лейкоцитів (лімфоцитів і гранулоцитів) та еритроцитів і зміни ІГІ, які пов'язані з ними. У хворих, що перенесли COVID-19 на тлі воєнного стану, різниця вивчених показників указувала на ще більше порушення імунологічної реактивності, переважно за індексами $IAZ_{\text{сум}}$ та $IP A3_{\text{сум}}$.

ВИСНОВКИ. Порівняльний аналіз розрахованих ІГІ показав, що вираженіша системна запальна відповідь у вигляді напруження неспецифічної ланки імунітету (превалювання гранулоцитів – підвищення $IC_{\text{ГМ}}$) з переважанням ефекторної його ланки (підвищення $IC_{\text{ЛМ}}$ за рахунок лімфоцитозу) визначається в пацієнтів із ЧТБ, які не хворіли на COVID-19. Перенесена COVID-19 спричиняла пригнічення імунологічної відповіді у хворих на ЧТБ (підвищення ІЗЛК при превалюванні гранулоцитів і відставанні клітин лімфоцитарно-моноцитарної ланки). У хворих, які перенесли COVID-19 на тлі воєнного стану, визначено поглиблення порушень імунологічної реактивності (підвищення $IAZ_{\text{сум}}$ та $IP A3_{\text{сум}}$) з подальшим напруженням неспецифічної ланки імунітету (підвищення $IC_{\text{ГМ}}$, зниження $IC_{\text{ЛГ}}$), підвищенням реактивності мікрофагальної системи (підвищення $IC_{\text{ГМ}}$). Найвищу діагностичну цінність за індексом Юдена порівняно з іншими ІГІ мають $IAZ_{\text{сум}}$ та $IP A3_{\text{сум}}$.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інтегральні гематологічні індекси, COVID-19, чутливий туберкульоз легень, стрес, воєнний стан.

Changes in integral hematological indices in patients with pulmonary tuberculosis after a coronavirus infection under the conditions of chronic stress caused by martial law

Yu.O. Matviienko, O.M. Rekalova, V.M. Zhadan, S.H. Yasir, A.V. Taranenko, M.P. Budyonna

SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

OBJECTIVE. To study the diagnostic capabilities of integral hematological indices (IHI) in drug-sensitive tuberculosis (DSTB) after a previous coronavirus disease (COVID-19) under the influence of chronic stress caused by martial law.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis of the results of the examination of 66 patients with DSTB was conducted. All patients underwent a clinical and laboratory examination using standard methods and IHI was calculated using established formulas.

RESULTS. The IHI changes were greatest in DSTB patients who did not have COVID-19. Prior COVID-19 resulted in decrease in the number of leukocytes (lymphocytes and granulocytes) and erythrocytes and changes in IHI associated with them. In patients who had COVID-19 against the background of martial law, the difference in the studied indicators indicated an even greater violation of immunological reactivity, mainly according to the $IAI_{sum.}$ and $II IA_{sum.}$ indices.

CONCLUSIONS. A comparative analysis of the calculated IHI showed that a more pronounced systemic inflammatory response in the form of tension of the nonspecific link of immunity (prevalence of granulocytes – increased RI_{GM}) with a predominance of its effector link (increased RI_{LM} due to lymphocytosis) is determined in patients with DSTB who did not have COVID-19. The transferred COVID-19 contributed to the suppression of the immunological response in patients with DSTB (increased LSI with the prevalence of granulocytes and a suppression of the lymphocytic-monocytic cell lineage). In patients who have had COVID-19 against the background of martial law, a deepening of immunological reactivity disorders (increased $IAI_{sum.}$ and $II IA_{sum.}$) with subsequent a strain on the nonspecific arm of the immune system (increased RI_{GM} , decreased RI_{LG}), increased reactivity of the microphage system (increased RI_{GM}), was determined. The highest diagnostic value according to the Youden index compared to other IHI have the $IAI_{sum.}$ and $II IA_{sum.}$.

KEY WORDS: integral hematological indices, COVID-19, drug-sensitive tuberculosis, stress, martial law.

Вступ

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з провідних інфекційних хвороб у світі, щорічно призводячи до більш ніж 10 мільйонів нових випадків і значної кількості смертей [1]. Вплив різних внутрішніх і зовнішніх факторів існування людини на перебіг цієї хвороби може відігравати значну роль у її розвитку. Зокрема, є різні дані про зміни стану хворих на ТБ після перенесеної коронавірусної інфекції: як про погіршення, так і про послаблення проявів хвороби [2]. Ці зміни можуть поглиблюватися в умовах дії хронічного стресу, спричиненого воєнним станом, дослідження чого й стало метою цієї роботи [3]. Виявлення доступних і надійних біомаркерів для оцінювання тяжкості ТБ, діагностики та моніторингу лікування набуває вирішального значення для покращення ведення пацієнтів. Гематологічні відхилення, як-от анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз і гіпоальбумінемія, часто спостерігаються в пацієнтів з ТБ. Ці показники є простими й економічно ефективними та можуть бути цінними інструментами для стратифікації пацієнтів за тяжкістю хвороби, особливо в умовах обмежених ресурсів.

Клітини крові виконують велику кількість життєво важливих функцій, що є цінним джерелом інформації про стан організму. Це знаходить своє віддзеркалення в даних клінічного загального аналізу крові (ЗАК), які найчастіше використовуються в діагностиці, контролі ефективності лікування та прогнозуванні перебігу багатьох хвороб, а також оцінюванні стану здоров'я пацієнтів загалом. Хоча діапазон референтних значень ЗАК є досить широким, лікарі зазвичай звертають на них увагу тоді, коли його показники не вкладаються в межі норми. Однак у разі багатьох хвороб і передусім їх субклінічного перебігу (латентна, продромальна фази) параметри ЗАК часто перебувають у межах умовної норми. Тому для оцінювання системної відповіді організму, передусім тоді, коли хвороби супроводжуються прозапальною реакцією клітин крові латентного перебігу, почали застосовувати визначення так званих інтегральних гематологічних індексів (ІГ), яких на цей час запропоновано цілу низку [4]. ІГ, які розраховуються на підставі ЗАК, відображають системне запалення й імунний статус, що робить їх потенційно корисними

біомаркерами при різних інфекційних і запальних станах, включно з ТБ. У відповідь на пошкодження організму активуються імунні клітини, особливо лейкоцити, що призводить до змін їх кількісного та якісного складу, тому за змінами лейкоцитарної формули з урахуванням інших гематологічних показників можна судити про вираженість запального процесу, ступінь тяжкості ендогенної інтоксикації та хвороби загалом, оцінити ефективність терапії, що проводиться [5].

Більшість клітин крові беруть участь в імунній відповіді на коронавірусну хворобу (COVID-19), тому зміни в периферичній крові відображають зміни загальної опірності організму інфекціям. Однак їх зіставлення ускладнюється недостатніми даними щодо «нормальної» та «патологічної» імунної відповіді на конкретну вірусну інфекцію, накопичені результати не дають змоги до кінця встановити роль імунної дисрегуляції в перебігу та прогнозі хвороби [6].

Водночас аналіз даних літератури свідчить про недостатнє висвітлення значущості ІГ при прогнозуванні тяжкості перебігу та результату захворювання у хворих на чутливий ТБ (ЧТБ) легень після перенесеної коронавірусної інфекції, що робить доцільними вивчення й оцінювання використання різних гематологічних індексів, зокрема індексів інтоксикації, індексів неспецифічної реактивності й індексів активації запального процесу, запропонованих різними дослідниками раніше.

Метою цього дослідження було вивчення діагностичних можливостей показників ІГ при ЧТБ легень після перенесеної коронавірусної інфекції в умовах дії хронічного стресу, спричиненого воєнним станом.

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 66 хворих на ЧТБ легень, які проходили стаціонарне лікування в Державній установі «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (ДУ «ННЦ ФПА НАМНУ»). Критерії залучення в дослідження: чоловіки або жінки віком від 18 до 76 років з установленням діагнозом ЧТБ і ЧТБ + COVID-19 в анамнезі

та можливістю й бажанням брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди за підписом пацієнта. Критерії вилучення з дослідження: наявність у хворого коінфекцій (ВІЛ/СНІДу, гепатитів В/С та інших хронічних вірусних інфекцій), а також автоімунної патології, діабету, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності й інших патологій, які суттєво впливають на клінічні й імунологічні показники; вагітність; відмова пацієнтів від проведення додаткових обстежень та участі в наукових клінічних дослідженнях. Середній вік хворих дорівнював $37,3 \pm 1,6$ року. Серед них було 36 чоловіків (54,5 %) та 30 жінок (45,5 %) з установленним діагнозом ЧТБ. Уперше діагностований ЧТБ спостерігався в 77,3 % (51 хворий), рецидив – у 22,7 % (15 хворих). У 32 (48,5 %) обстежених хворих на ЧТБ спостерігався деструктивний процес у легенях, у 34 (51,5 %) було виявлено бактеріовиділення. Хворим призначали стандартну чотирикомпонентну схему лікування (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) протягом 2 місяців інтенсивної фази й ізоніазид, рифампіцин протягом 4 місяців підтримувальної фази [7].

Залежно від періоду обстеження хворі були розподілені на три групи: 1-ша група – 37 осіб, які обстежувалися при надходженні в стаціонар у доковідний період 2018–2019 рр. (які не хворіли на COVID-19); 2-га група – 14 осіб, що до надходження в стаціонар перехворіли на лабораторно підтверджену COVID-19 у період 2020–2021 рр.; 3-тя група – 15 осіб, що до надходження в стаціонар перехворіли на лабораторно підтверджену COVID-19 у період воєнного стану 2022–2024 рр. Групи вірогідно не розрізнялися за віком, статтю, формами ТБ. Контрольні групи становили 60 донорів крові без клінічних ознак соматичної й інфекційної патології, середній вік – $37,6 \pm 2,3$ року, серед них: група 1К – 20 осіб, які були обстежені в доковідний період 2018–2019 рр.; група 2К – 15 донорів крові, які перехворіли на лабораторно підтверджену COVID-19 до війни у 2020–2021 рр.; група 3К – 25 донорів крові, які перехворіли на лабораторно підтверджену COVID-19 під час воєнного стану у 2022–2024 рр. Усі обстеження відповідали чинним біоетичним вимогам Гельсінської декларації 1975 р. з поправками. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики ДУ «ННЦ ФПА НАМНУ», № 1/2024 від 08.01.2024.

У всіх хворих і донорів крові (здорові особи) визначали показники периферичної крові (абсолютну кількість лейкоцитів та еритроцитів, абсолютну та відносну кількість лімфоцитів, моноцитів і гранулоцитів, швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ) за допомогою гематологічного аналізатора ABX-miscros 60 (Франція) та розраховували ІП: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), або індекс ендогенної інтоксикації, підвищення якого є ознакою порушення імунної реактивності й активного запального процесу, який розраховували за формулою $ІЗЛК = Гр / (Мо + Лф)$, де Гр – відносна кількість гранулоцитів крові (нейтрофілоцитів + еозинофілів + базифілів), Мо – відносна кількість моноцитів крові, Лф – відносна кількість лімфоцитів крові [8]; індекси неспецифічної реактивності: гранулоцитарно-моноцитарне співвідношення (індекс співвідношення гранулоцитів і моноцитів – $ІС_{ГМ}$) для оцінювання збалансованості співвідношення фагоцитів, лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення (індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів – $ІС_{ЛМ}$) для оцінювання

залучення системи мононуклеарних фагоцитів у специфічні імунні реакції [9, 10], гранулоцитарно-лімфоцитарне співвідношення (індекс співвідношення гранулоцитів і лімфоцитів – $ІС_{ГЛ}$) для оцінювання балансу й напруженості специфічних і неспецифічних імунних реакцій; індекси активності запалення: індекс співвідношення лімфоцитів і гранулоцитів ($ІС_{ЛГ}$) [4, 11], яке нещодавно активно почали використовувати в клініці за кордоном [12–14], індекс співвідношення лімфоцитів і ШОЕ ($І_{ЛШОЕ}$), загальний сумарний індекс активності запалення ($ІЗ_{сум.}$), що дорівнював $ІС_{ЛГ} + І_{ЛШОЕ}$, індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ ($І_{ЛШОЕ}$) [4]; індекси співвідношення гранулоцитів (нейтрофілів, еозинофілів і базифілів) й агранулоцитів (лімфоцитів і моноцитів) до ШОЕ ($І_{ГШОЕ}$ та $І_{АГШОЕ}$); сумарний загальний індекс активності запального процесу ($ІАЗ_{сум.}$) за формулою $ІАЗ_{сум.} = L \times ШОЕ / 10 + Гр \times ШОЕ / 100 + АГр \times ШОЕ / 100$, де L – абсолютна кількість лейкоцитів у крові, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, Гр – відносна кількість гранулоцитів крові, АГр – відносна кількість агранулоцитів (лімфоцитів і моноцитів) крові [15]; еритроцитарні індекси, що можуть бути простими й ефективними інструментами для додаткового непрямого оцінювання ефективності функції зовнішнього дихання [16] в нашій модифікації, а саме індекс співвідношення еритроцитів і ШОЕ ($І_{ЕрШОЕ}$) за формулою $І_{ЕрШОЕ} = Ер \times Нб \times ШОЕ / 1000$, де Ер – абсолютна кількість еритроцитів, Нб – гемоглобін (г/л), ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, і сумарний інтегральний показник активності запалення (ІП $АЗ_{сум.}$) за формулою $ІП АЗ_{сум.} = І_{ЕрШОЕ} + ІАЗ_{сум.}$.

Отриманий у ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій вибірці був перевірений на нормальне розподілення величин. За отриманими результатами визначали вибір методу подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів [17].

Математична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою програми Minitab 21 з використанням вбудованих бібліотек статистики: параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA), який застосовується для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною, р-значення котрого були розраховані за допомогою двостороннього точного критерію Фішера та скореговані для вибірки малих груп за допомогою методу Bootstrap [18]. Розраховувалися середнє значення показника (Mean) і його стандартне відхилення (StDev) для непараметричного розподілу даних при заданій кількості хворих (n). Обчислювання критеріальних значень проводилося при заданому рівні значущості $P \leq 0,05$. Діагностичну цінність окремих гематологічних індексів оцінювали за індексом Юдена (J), розраховуючи значення чутливості, специфічності, прогностичності негативного та позитивного результатів тесту, відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів [19].

Роботу виконано коштом Державного бюджету України.

Результати та їх обговорення

Під час аналізу лейкоцитарної формули у хворих 1-ї групи визначалися такі особливості: кількість лейкоцитів була вірогідно підвищеною порівняно зі значеннями як відповідної контрольної групи, так і хворих 2-ї та 3-ї груп (табл. 1).

Відносна кількість лімфоцитів була в межах значень здорових осіб і не відрізнялася від значень 2-ї та 3-ї груп хворих на ЧТБ, проте абсолютна кількість лімфоцитів була на 53,3 % ($P<0,05$) вищою за значення в 2-й групі хворих. Кількість гранулоцитів (відносна й абсолютна) підвищувалася порівняно з контрольними значеннями на 10,5 та 35,0 % відповідно ($P<0,05$), але відносна кількість гранулоцитів вірогідно не відрізнялася від інших груп хворих, а абсолютна кількість була вірогідно підвищеною на 22,7 % ($P<0,05$) проти хворих 2-ї та 3-ї груп. Відносна кількість моноцитів знижувалася на 26,9 % проти контролю й не відрізнялася від значень інших груп хворих. Еритроцити та гемоглобін були в межах норми, ШОЕ підвищувалася на 142,2 % ($P<0,05$) порівняно з відповідною контрольною групою. Зростання ШОЕ в 1,4 раза свідчило про те, що запальний процес у хворих на ЧТБ 1-ї групи супроводжувався зростанням у периферичній крові концентрації фібриногену та глобулінів, можливо імунглобулінів, оскільки прискорення ШОЕ зумовлено адсорбцією еритроцитами надлишків білків крові при запальних процесах, що змінює властивості їхньої поверхні [20]. Отже, в пацієнтів із ЧТБ, які не хворіли на COVID-19, відзначалися вираженіші запальні процеси з вірогідним підвищенням кількості лейкоцитів за рахунок гранулоцитозу та зниженням відносної кількості моноцитів на тлі більшого зростання ШОЕ (див. табл. 1), що було зумовлено мікобактеріальною інфекцією. Загалом індивідуальні зміни в лейкоцитарній формулі у хворих на ЧТБ мали різноспрямований характер і свідчили про різноманітні зсуви клітинної реактивності організму хворих.

У пацієнтів із ЧТБ (2-га група), які перехворіли на COVID-19 у довоєнний період, відзначалися такі зміни гемограми: вірогідне зниження кількості лейкоцитів на 31,7 % проти відповідної контрольної групи та на 27,0 % проти 1-ї групи хворих; абсолютної кількості лімфоцитів на 66,7 % порівняно з контрольними значеннями та на 53,3 % – з показниками 1-ї групи; абсолютної кількості гранулоцитів на 22,7 % проти як контрольних значень, так і показників 1-ї групи;

кількості еритроцитів на 11,4 % та вмісту гемоглобіну на 10,7 % порівняно з показниками відповідної контрольної групи ($P<0,05$) (див. табл. 1). Вірогідної різниці з показниками у хворих на ЧТБ 3-ї групи не було встановлено (див. табл. 1). ШОЕ підвищувалася на 65,3 % проти контролю.

Отже, перенесена COVID-19 у разі ЧТБ зумовлювала зниження кількості лейкоцитів, переважно за рахунок лімфоцитів і гранулоцитів, на тлі зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну. При цьому вираженість запалення (за показником ШОЕ) залишалася високою. Дійсно, за даними літературних джерел, лімфопенія – це одна з найбільш характерних і прогностично несприятливих змін у разі COVID-19 [21]. Зниження кількості лімфоцитів (особливо Т-лімфоцитів $CD4^+$ та $CD8^+$) при ТБ може бути пов'язане з тяжчим перебігом хвороби, підвищеним ризиком ускладнень і смерті [22]. Це свідчило про виснаження імунної системи в боротьбі з коронавірусом у хворих на ЧТБ. Анемія теж могла бути пов'язана зі впливом вірусу на кровотворення, запальними процесами та метаболізмом заліза [23]. Виявлені зміни в крові хворих 2-ї групи можуть мати важливе негативне прогностичне значення та впливати на перебіг ЧТБ.

У хворих на ЧТБ 3-ї групи, що до надходження в стаціонар перехворіли на COVID-19 у період воєнного стану, як і у хворих 2-ї групи, в лейкоцитарній формулі відзначалися такі особливості: кількість лейкоцитів була знижена на 25,0 % проти 1-ї групи хворих ($P<0,05$) і вірогідно не відрізнялася від контрольних показників, відносний рівень лімфоцитів був знижений на 23,1 %, відносний рівень моноцитів – на 33,3 %, кількість гемоглобіну – на 10,3 % порівняно з контрольною групою ($P<0,05$) (див. табл. 1). Відносна кількість гранулоцитів була вищою на 23,8 % за показники в контрольній групі, абсолютна кількість – вищою на 37,5 %, однак на 22,7 % нижчою порівняно з 1-ю групою хворих ($P<0,05$). ШОЕ підвищувалася на 126,2 % проти відповідної групи здорових осіб, але вірогідної різниці з показниками у хворих на ЧТБ 2-ї та 3-ї груп виявлено не було.

Таблиця 1. Зміни загальнолабораторних показників крові у хворих на ЧТБ легень після перенесеної коронавірусної інфекції (Mean/StDev)

Групи	Хворі на ТБ (n=66)*						Здорові особи (n=60)*					
	1 (n=37) [°]		2 (n=14) [°]		3 (n=15) [°]		1K (n=20) [°]		2K (n=15) [°]		3K (n=25) [°]	
Показники	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev
L ($10^9/л$)	8,0 ^{†*}	2,7	6,3 ^{†*}	1,4	6,4 [°]	1,1	6,5 [*]	1,2	8,3 ^{**}	2,9	5,7 [*]	1,3
Лф (%)	29,8	7,5	24,4	11,2	29,4 ^{†*}	6,7	30,4 [*]	8,2	29,5 [*]	11,3	36,2 [*]	8,2
Лф ($10^9/л$)	2,3 [†]	0,6	1,5 ^{†*}	0,7	1,9	0,5	2,0 [*]	0,6	2,5 [°]	1,5	2,0	0,5
Гр (%)	66,1 ^{†*}	8,7	68,8	11,3	68,1 ^{†*}	6,3	59,8	10,6	65,6	12,0	55,0	8,0
Гр ($10^9/л$)	5,4 ^{†*}	2,3	4,4 [°]	1,4	4,4 ^{†*}	1,0	4,0 [*]	1,3	5,4 ^{**}	2,1	3,2 [*]	1,0
Мц (%)	4,9 ^{†*}	1,3	5,7	1,8	4,8 ^{†*}	0,8	6,7 [*]	2,3	5,3 [°]	2,3	6,4	1,8
Мц ($10^9/л$)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,3	0,1	0,4	0,1	0,4	0,2	0,4	0,1
Ер ($10^{12}/л$)	4,7	0,5	4,4 ^{†*}	0,7	4,4	0,4	4,4 [*]	0,7	4,9 [°]	0,7	4,6	0,6
Нь (г/л)	133,1	18,0	129,7 ^{†*}	17,0	129,3 ^{†*}	15,8	134,8	13,7	143,6	19,6	142,6	16,2
ШОЕ (мм/год)	15,5 ^{†*}	12,3	15,7	12,0	19,0 ^{†*}	12,8	6,4	4,2	9,5	9,3	8,4	6,5

Примітки: * достовірні зміни показника проти такого відповідної контрольної групи за точним критерієм Фішера, $p<0,05$; ° достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такого підгрупи 1/1K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p<0,05$; ° достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такого підгрупи 2/2K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p<0,05$; ° достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такого підгрупи 3/3K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p<0,05$; †[†] напрямки змін між відповідними групами.

Таблиця 2. Зміни гематологічних індексів крові у хворих на ЧТБ легень після перенесеної коронавірусної інфекції (Mean/StDev)

Групи	Хворі на ТБ (n=66)*						Здорові особи (n=60)*					
	1 (n=37) [°]		2 (n=14)*		3 (n=15)*		1K (n=20) [°]		2K (n=15)*		3K (n=25)*	
Параметри	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev	Mean	StDev
Індекс ендогенної інтоксикації												
ІЗЛК	2,1*	0,7	2,9 ^{°†}	1,8	2,1	0,5	1,8	1,1	2,5*	2,1	1,4*	0,5
Індекси неспецифічної реактивності												
ІС _{ГМ}	15,2*†	6,5	13,8	6,9	14,8*†	3,5	10,3*	5,6	15,4**	9,2	9,3*	3,0
ІС _{ЛМ}	6,5*†	1,8	4,4*†	1,9	6,3*	1,6	4,8*	1,3	6,2	2,6	6,3 [°]	2,8
ІС _{ГЛ}	2,4*	0,9	3,8*†	2,5	2,4*	0,6	2,3*	1,4	3,0*	0,8	1,6*	0,6
Індекси активності запалення												
ІС _{ЛГ}	4,7	1,9	3,9	2,5	4,4*†	1,2	5,5*	2,4	5,0*	2,9	7,0*	3,1
І _{ЛШОЕ}	4,3*†	3,2	3,5*	3,1	5,5*†	3,5	1,9	1,1	2,4	1,9	2,9	2,0
ЗІ _{сум.}	9,0	3,6	7,4*	3,7	9,8*	3,8	7,3*	2,7	7,3*	3,7	9,9*	3,9
І _{ЛШОЕ}	13,5*†	14,1	10,6	9,7	12,1*†	8,6	4,1	2,7	7,8	8,7	4,8	4,1
І _{ГРШОЕ}	10,5*†	8,8	11,2*†	9,2	13,0*†	8,9	3,9	3,0	6,7	7,5	4,6	3,8
І _{АГРШОЕ}	5,0*†	3,7	4,4	3,7	6,4*†	4,2	2,3	1,3	2,8	2,3	3,5	2,6
ІАЗ _{сум.}	24,0*†	22,4	21,7*†	18,7	25,1*†	17,4	8,0	5,6	14,6 [°]	5,8	9,4	7,9
І _{ЕРШОЕ}	9,2*†	7,3	8,3	6,0	10,7*†	6,8	3,7	2,6	6,0	4,9	5,4	3,9
ІП АЗ _{сум.}	33,4*†	29,4	30,0*†	24,3	35,8*†	24,1	11,7	8,1	20,6	12,3	14,8	11,6

Примітки: * достовірні зміни показника проти такого відповідної контрольної групи за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; ° достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такої підгрупи 1/1K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; * достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такої підгрупи 2/2K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; * достовірні різниці цього показника основної/контрольної підгрупи проти такої підгрупи 3/3K у відповідній групі за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; † напрямом змін між відповідними групами.

Результати розрахунку ІП у хворих на ЧТБ, які представлено в таблиці 2, дали можливість одержати додаткові дані про імунологічні порушення в цієї когорти пацієнтів.

При порівнянні гематологічних індексів груп хворих з відповідними групами контролю було встановлено, що в 1-й групі хворих на ЧТБ спостерігалися істотні зміни з боку інтегральних гематологічних показників. Установлено вірогідне підвищення значення таких параметрів: ІС_{ГМ}, ІС_{ЛМ}, І_{ЛШОЕ}, І_{ЛШОЕ}, І_{ГРШОЕ}, І_{АГРШОЕ}, ІАЗ_{сум.}, І_{ЕРШОЕ}, ІП АЗ_{сум.} (див. табл. 2).

Було відзначено, що індекси неспецифічної реактивності ІС_{ГМ} та ІС_{ЛМ} підвищувалися на 47,6 та 35,4 % відповідно порівняно з групою контролю, тоді як індекси активності запалення підвищувалися більш ніж удвічі, а саме: І_{ЛШОЕ} – у 2,3 раза, І_{ЛШОЕ} – у 3,3 раза, І_{ГРШОЕ} – у 2,7 раза, І_{АГРШОЕ} – у 2,2 раза, ІАЗ_{сум.} – у 3,0 раза, І_{ЕРШОЕ} – у 2,5 раза, ІП АЗ_{сум.} – у 2,9 раза ($P < 0,05$), і тільки чотири індекси – ІЗЛК, ІС_{ГЛ}, ІС_{ЛГ} та ЗІ_{сум.} – не змінювалися й були на рівні показників здорових осіб. Підвищення значень цих індексів свідчило про активність запального процесу, спричиненого інфекцією *Mycobacterium tuberculosis*, зміни імунологічної реактивності в пацієнтів із ЧТБ у вигляді напруження неспецифічної ланки імунітету (превалювання гранулоцитів – підвищення ІС_{ГМ}), переважання ефекторної ланки імунітету (підвищення ІС_{ЛМ} за рахунок перерозподілу клітин на користь лімфоцитів), наявності ендотоксикозу (підвищення ІАЗ_{сум.} та ІП АЗ_{сум.}) на рівні периферичної крові.

У хворих на ЧТБ 2-ї групи встановлено вірогідне підвищення значень ІЗЛК на 16,0 %, ІС_{ГЛ} – на 26,7 %, І_{ГРШОЕ} – на 67,2 %, ІАЗ_{сум.} – на 48,6 %, ІП АЗ_{сум.} – на 45,6 % порівняно з показниками здорових осіб ($P < 0,05$) (див. табл. 2).

Підвищення показників І_{ЛШОЕ}, І_{ЛШОЕ} на 45,8 та 35,9 % відповідно було не вірогідним ($P > 0,05$). Підвищення І_{ЛШОЕ}, І_{ЛШОЕ} низка авторів пов'язують з розвитком інтоксикації, яка активується в умовах клітинного та тканинного розпаду [24]. Підвищення зазначених лейкоцитарних індексів відбувалося на тлі вірогідного зниження на 29,0 % співвідношення лімфоцитів до моноцитів. Зниження ІС_{ЛМ} асоціюється з імуносупресією та може вказувати на можливість прогресування ТБ або наявності коінфекцій. Виявлене в зазначеній когорти хворих підвищення ІЗЛК свідчило про те, що на цьому етапі імунної відповіді превалювала роль гранулоцитів при відставанні клітин лімфоцитарно-моноцитарної ланки. Як відомо, гранулоцити відіграють важливу визначальну роль у реалізації імунної відповіді на інфекційні агенти. Відставання в реагуванні на потрапляння мікроорганізмів з боку моноцитів і лімфоцитів може призводити до запізнення фази завершення фагоцитозу, з одного боку, та до пізньої активації лімфоцитів як ефекторної ланки імунної відповіді – з іншого, при цьому активовані нейтрофільні гранулоцити продукують ферменти й агресивні форми кисню, які не тільки знищують мікроорганізми, але й ушкоджують клітини господаря при імунному запаленні [25]. Відповідно, підвищення ІЗЛК можна розглядати як несприятливий фактор щодо адекватності та своєчасності реагування системи імунітету загалом.

Отже, у пацієнтів із ЧТБ, які переохворіли на COVID-19 у довоєнний час, встановлено виражену системну запальну відповідь (підвищення ІЗЛК, ІС_{ГЛ}, І_{ГРШОЕ}, ІАЗ_{сум.}, ІП АЗ_{сум.}) з високим рівнем ендогенної інтоксикації (підвищення ІЗЛК, ІАЗ_{сум.}, ІП АЗ_{сум.}) і порушенням імунологічної реактивності (зниження ІС_{ЛМ} – переважання афекторної ланки імунологічного

процесу, підвищення $IC_{гг}$ – напруження неспецифічної ланки імунітету).

При дослідженні лейкоцитарних індексів у хворих 3-ї групи спостерігалися підвищення значень ІЗЛК та $IC_{гг}$ – на 50,0 % ($P > 0,05$), вірогідне підвищення $IC_{гм}$ – на 59,1 %, індексів активності запалення: $I_{лшое}$, $I_{лшое}$, $I_{гршое}$, $I_{агршое}$, $I_{ершое}$ на 89,6; 152,1; 182,6; 82,9 та 198,1 % відповідно порівняно зі значеннями в контрольній групі. Також відзначалося вірогідне підвищення сумарних індексів запалення – $IAZ_{сум}$ та ІП $AZ_{сум}$ на 167,0 і 141,9 % відповідно. Проте інтегральний гематологічний коефіцієнт $IC_{гг}$ був вірогідно нижчим на 37,1 % за показники у відповідній контрольній групі ($P < 0,05$). На відміну від нейтрофільних гранулоцитів, основна функція котрих полягає в безпосередньому знищенні патогенних мікроорганізмів, лімфоцити беруть участь у всіх ланках імунологічних реакцій [6]. Зниження $IC_{гг}$ у пацієнтів із ЧТБ, що перехворіли на COVID-19 у воєнний період (мали додатковий фактор стресу), могло свідчити також про розвиток автоімунних порушень у цієї групи хворих [25]. Отже, у хворих на ЧТБ 3-ї групи порівняно з контрольною групою було встановлено переважання гранулоцитів і підвищену активність запального й інтоксикаційного процесу (підвищення ІЗЛК), виражену системну запальну відповідь з високим рівнем змін інтегральних індексів ($I_{лшое}$, $I_{лшое}$, $I_{гршое}$, $I_{агршое}$, $I_{ершое}$ й сумарних індексів запалення – $IAZ_{сум}$ та ІП $AZ_{сум}$), що вказувало на ще більше порушення імунологічної реактивності, напруження неспецифічної ланки імунітету (підвищення $IC_{гм}$, зниження $IC_{гг}$), можливий розвиток ускладнень у вигляді автоімунних порушень (підвищення $I_{лшое}$, зниження $IC_{гг}$), зниження реактивності макрофагальної системи (підвищення $IC_{гм}$ та $IC_{лм}$).

Треба зазначити, що в усіх групах хворих на ЧТБ незалежно від додаткового фактора впливу (перенесена COVID-19 або перенесена COVID-19 + стрес) відзначалося найвірогідніше підвищення таких індексів, як $I_{гршое}$, $IAZ_{сум}$ та ІП $AZ_{сум}$, що може свідчити про активність запального процесу при ТБ легень.

У ході порівняння змін показників інтегральних лейкоцитарних індексів між групами хворих на ЧТБ було зазначено, що в 1-й групі хворих значення ІЗЛК та $IC_{гг}$ вірогідно різнилися з такими в 2-й групі хворих і були на 27,6 та 36,8 % нижче ($P < 0,05$), а значення $IC_{лм}$ було вище на 32,3 % (див. табл. 2). При порівнянні інших індексів значущої різниці між 1-ю та 2-ю групами хворих не спостерігалося. Також у ході порівняння значень усіх досліджених індексів між 1-ю та 3-ю групами хворих на ЧТБ значущої різниці не було встановлено.

При порівнянні змін гематологічних індексів між 2-ю та 3-ю групами хворих було встановлено, що у хворих 2-ї групи $IC_{лм}$ був нижче на 30,2 % за показник у 3-й групі, а значення $IC_{гг}$, навпаки, на 58,3 % вище за показник у 3-й групі хворих, індекси $I_{лшое}$ та $ZI_{сум}$ були нижчими на 36,4 та 24,5 % відповідно. Значущої різниці показників інших індексів між 2-ю та 3-ю групами хворих не встановлено.

Отже, під час аналізу змін показників ІГІ між трьома групами хворих було відзначено, що в 2-й групі хворих вірогідно різнилися значення ІЗЛК, $IC_{лм}$ та $IC_{гг}$ від показни-

ків як 1-ї, так і 3-ї групи хворих, а саме: значення ІЗЛК, $IC_{гг}$ були вищими, а $IC_{лм}$ – нижчим ($P < 0,05$). Установлена різниця в змінах показників гематологічних індексів могла свідчити, що для хворих на ЧТБ, які перенесли COVID-19, характерною є вираженіша активність запального процесу (підвищення ІЗЛК, $IC_{гг}$), через що спостерігалися більше напруження неспецифічної ланки імунітету (підвищення $IC_{гг}$) та переважання афекторної ланки імунологічного процесу над ефекторною (зниження $IC_{лм}$).

Загалом відхилення ІГІ були найвираженішими в 1-й групі хворих порівняно з контрольними показниками, що ми відзначили як базову імунну відповідь на інфікування *M. tuberculosis*, а під дією додаткових факторів впливу (перенесена COVID-19 і перенесена COVID-19 + стрес) спостерігалися зміни в бік ще більшого порушення імунологічної реактивності (поступове зростання сумарних інтегральних індексів активності запалення $IAZ_{сум}$ та ІП $AZ_{сум}$ зі спотворенням імунної відповіді за умови додаткового впливу на хворих розглянутих негативних факторів).

Аналіз діагностичної цінності ІГІ показав, що найдоцільнішим для визначення імунологічних порушень у хворих на ЧТБ після перенесеної COVID-19 у нинішніх реаліях дії хронічного стресу є застосування сумарних інтегральних індексів активності запалення $IAZ_{сум}$ та ІП $AZ_{сум}$ для котрих індекс Юдена дорівнював 0,60 та 0,53 ум. од. відповідно, при оптимальному значенні відсікання для діагностичного тесту $J = 0,1$ ум. од., яке максимізує різницю між істинно позитивним і хибно позитивним рівнями [19]. Для решти індексів значення критерію Юдена (J) не перевищувало 0,50 ум. од., що вказувало на вірогідну, але посередню загальну ефективність зазначених показників, які порівнювалися, та на недоцільність окремого їх використання.

Відповідно, ІГІ поряд з базовими параметрами, включно з ШОЕ, кількістю лейкоцитів і еритроцитів, є доступними й економічно ефективними біомаркерами, які демонструють потенціал у діагностиці, оцінюванні тяжкості та моніторингу відповіді на лікування при ТБ легень. Вони відображають складну запальну й імунну відповідь організму на інфекцію *M. tuberculosis*, включно зі змінами в гемопоезі та клітинних взаємодіях, опосередкованих цитокінами. Загалом гематологічні індекси є перспективними додатковими інструментами в діагностиці та моніторингу ТБ легень, що дає змогу отримувати цінну інформацію про стан імунної системи й тяжкість запального процесу. Подальші дослідження допоможуть повною мірою розкрити їхній потенціал у клінічній практиці.

Висновки

1. У хворих на ЧТБ легень зміни ІГІ (підвищення $I_{лшое}$, $I_{лшое}$, $I_{гршое}$, $I_{агршое}$, $IAZ_{сум}$, $I_{ершое}$, ІП $AZ_{сум}$) свідчать про активний запальний процес, порушення клітинної реактивності організму у вигляді напруження неспецифічної ланки імунітету (превалювання гранулоцитів – підвищення $IC_{гм}$), переважання ефекторної ланки імунітету (підвищення $IC_{лм}$ за рахунок перерозподілу клітин на користь лімфоцитів), порушення адаптаційних властивостей імунітету (підвищення $IAZ_{сум}$, $I_{ершое}$ та ІП $AZ_{сум}$) на рівні периферичної крові.

- У хворих на ЧТБ легень після перенесеної COVID-19 встановлено наявність вираженішої системної запальної відповіді (підвищення ІЗЛК, $IC_{глі}$, $I_{грішОЕ}$, $IAZ_{сум.}$, $IP\ A3_{сум.}$) з високим рівнем ендogenous інтоксикації (підвищення ІЗЛК, $IAZ_{сум.}$, $IP\ A3_{сум.}$) та порушенням імунологічної реактивності (зниження $IC_{ЛМ}$ – переважання афекторної ланки імунологічного процесу, підвищення $IC_{глі}$ – напруження неспецифічної ланки імунітету) здебільшого через зниження кількості лейкоцитів, переважно лімфоцитів і гранулоцитів, на тлі зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну, що при вираженості запалення (за показником ШОЕ) може бути негативним фактором у перебігу хвороби.
- У хворих на ЧТБ після перенесеної COVID-19 в умовах дії хронічного стресу під час воєнного стану було встановлено переважання вмісту гранулоцитів у крові та підвищену активність запального й інтоксикаційного процесів (підвищення ІЗЛК), наявність вираженої системної запальної відповіді з високим рівнем змін інтегральних індексів, що вказує на ще більше порушення імунологічної реактивності, ніж у попередніх двох групах (підвищення $I_{ЛШОЕ}$, $I_{ЛШОЕ}$, $I_{грішОЕ}$, $I_{агрішОЕ}$, $I_{ЕрШОЕ}$, $IAZ_{сум.}$ та $IP\ A3_{сум.}$),

напруження неспецифічної ланки імунітету (підвищення $IC_{глі}$, зниження $IC_{ЛМ}$), можливий ризик розвитку ускладнень у вигляді аутоімунних порушень (підвищення $I_{ЛШОЕ}$, зниження $IC_{ЛМ}$), підвищення реактивності мікрофагальної системи (підвищення $IC_{глі}$).

- Найдоцільнішим для визначення імунологічних порушень у хворих на ЧТБ після перенесеної COVID-19 у нинішніх реаліях дії хронічного стресу є застосування сумарних інтегральних індексів $IAZ_{сум.}$ та $IP\ A3_{сум.}$, що мають найвищу діагностичну цінність за індексом Юдена порівняно з іншими ІП.
- Гематологічні індекси, при застосуванні певних комп'ютерних програм, можуть бути використані як швидкі, легкодоступні та високоінформативні методи визначення імунологічних порушень у хворих на ЧТБ, завдяки яким можна, не вдаючись до дорогих методів дослідження імунітету (фенотипування лімфоцитів, дослідження цитокінового профілю), оцінити стан імунологічної реактивності організму, переважання ланки імунітету, спрогнозувати перебіг хвороби та правильно призначити імунокорегувальну терапію, яка дасть змогу поліпшити результати протитуберкульозної хіміотерапії.

Література

- WHO. Global Tuberculosis Report 2020 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
- Khayat M., Fan H., Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: a case report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021; 32: 101344. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101344.
- Chakaya J., Khan M., Ntoumi F., Akkili E., Fatima R., et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 11; 113 (Suppl. 1): S7-S12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
- Радченко О.М., Філіпук А.Л. Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб. – Львів: Простір-М, 2021. – 128 с.
- Годованець О.С. Аналіз індексів системного запалення на основі показників периферичної крові у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024; XIV, 3 (53): 56-62. DOI: 10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.8.
- Лисенко Д.А., Андрушко І.І., Гунько І.П. Гематологічні показники периферичної крові як фактори прогнозу в пацієнтів з COVID-19 (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021; 25 (1): 175-180. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-31.
- «Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз»: Наказ МОЗ України від 19.01.2023 № 102. – Київ, 2023. – 79 с.
- Чемич О.М., Мороз Л.В., Бересе О.Б. Розрахування показників ендogenous інтоксикації та імунореактивності у хворих на гострі кишкові інфекції з використанням створеного Android-додатку. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016; 4 (4): 572-582.
- Рожковська Н.М., Ситник П.В., Голубенко М.Ю., Садовнича О.О. Лейкоцитарні індекси у прогнозуванні клінічних наслідків запальних процесів у жіночих статевих органах. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017; 2: 78-83. DOI: 10.11603/24116-4944.2017.2.7794.
- Зубач О.О., Кондратиук М.О., Зінчук О.М. Динаміка інтегральних гематологічних індексів при лептоспірозі. *Інфекційні хвороби*. 2023; 3 (113): 49-54. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.3.14207.
- Радченко О.М., Пилипів Л.І., Федук О.В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. *Український пульмонологічний журнал*. 2020; 2: 41-44. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44.
- Elalfy H., Besheer T., El-Maksoud M.A., Farid K., Elegezy M., et al. Monocyte/granulocyte to lymphocyte ratio and the MELD score as predictors for early recurrence of hepatocellular carcinoma after trans-arterial chemoembolization. *British Journal of Biomedical Science*. 2018; 75 (4): 187-191. DOI: 10.1080/09674845.2018.1494769.
- Sahin E., Kefeli U., Zorlu S., Seyyar M., Akdag O., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, and pan-immune-inflammation value in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who underwent 177Lu-PSMA-617. *Medicine*. 2023; 102 (47): e35843. DOI: 10.1097/MD.00000000000035843.

References

- WHO. Global Tuberculosis Report 2020. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
- Khayat M., Fan H., Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: a case report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021; 32: 101344. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101344.
- Chakaya J., Khan M., Ntoumi F., Akkili E., Fatima R., et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 11; 113 (Suppl. 1): S7-S12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
- Radchenko O.M., Filipuk A.L. Integralni hematologichni indeksy u diahnostytsi ta prohnozuvanni perebihu vnutrishnikh khvorob. Lviv: Prostir-M. 2021. 128 p.
- Hodovanets O.S. Analiz indeksiv systemnoho zapalennia na osnovi pokaznykiv peryferychnoi krovi u peredchasno narodzhennykh ditei pry perynatalniy patologii. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024; XIV, 3 (53): 56-62. DOI: 10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.8.
- Lysenko D.A., Andrushko I.I., Hunko I.P. Hematologichni pokaznyky peryferychnoi krovi yak faktory prohnozu v patsiientiv z COVID-19 (ohliad literatury). *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2021; 25 (1): 175-180. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-31.
- “Standarty medychnoi dopomohy “Tuberkuloz”: nakaz MOZ Ukrainy vid 19.01.2023 No. 102. Kyiv, 2023. 79 p.
- Chemich O.M., Moroz L.V., Berese O.B. Rozrakhuвання pokaznykiv endogenous intoksykatsii ta imunoreaktyvnosti u khvorykh na hostri kyshkovi infektsii z vykorystanniam stvorenoho Android-dodatku. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2016; 4 (4): 572-582.
- Rozhkovska N.M., Sytnyk P.V., Holubenko M.Yu., Sadovnycha O.O. Leikotsytarni indeksy u prohnozuvanni klinichnykh naslidkiv zapalnykh protsesiv u zhinochykh statevykh orhanakh. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva ta hinekologii*. 2017; 2: 78-83. DOI: 10.11603/24116-4944.2017.2.7794.
- Zubach O.O., Kondratiuk M.O., Zinchuk O.M. Dynamika intehralnykh hematologichnykh indeksiv pry leptospirozi. *Infektsiini khvoroby*. 2023; 3 (113): 49-54. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.3.14207.
- Radchenko O.M., Pylypiv L.I., Feduk O.V. Pokaznyk vidnoshennia neutrofiliv do limfotsytiv krovi pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen: klinichne znachennia. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2020; 2: 41-44. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44.
- Elalfy H., Besheer T., El-Maksoud M.A., Farid K., Elegezy M., et al. Monocyte/granulocyte to lymphocyte ratio and the MELD score as predictors for early recurrence of hepatocellular carcinoma after trans-arterial chemoembolization. *British Journal of Biomedical Science*. 2018; 75 (4): 187-191. DOI: 10.1080/09674845.2018.1494769.
- Sahin E., Kefeli U., Zorlu S., Seyyar M., Akdag O., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, and pan-immune-inflammation value in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who underwent 177Lu-PSMA-617. *Medicine*. 2023; 102 (47): e35843. DOI: 10.1097/MD.00000000000035843.

14. Jiang J., Mao Y., Wu J., Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J. Int. Med. Res.* 2023; 51 (7): 3000605231187802. DOI: 10.1177/03000605231187802.
15. Сміян О.І., Гринишин В.В. Діагностичне значення деяких лейкоцитарних індексів при гострому бронхіті в дітей раннього віку. *Клінічна педіатрія*. 2010; 1 (22): 9-11.
16. Guang Y., Jie Z., Feng D., Hui L. Surrogate scale for valuating respiratory function based on complete blood count parameters. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32 (5): e22385. DOI: 10.1002/jcla.22385.
17. Обробка результатів багаторівневих експериментів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimentiv.
18. Бутстреп, малые выборки, применение в анализе данных. StatSoft [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh>.
19. Jingqin L., Chengjie X. Youden index and associated cut-points for three ordinal diagnostic groups. *Communication in Statistics – Simulation and Computation*. 2013; 42 (6): 1213-1234. DOI: 10.1080/03610918.2012.661906.
20. Матоліч У.Д. Динаміка змін інтегральних індексів активності запалення у хворих із флегмонами щелепно-лицевої ділянки. *Медицина транспорту України*. 2014; 1: 11-15.
21. Alemu A., Bitew Z., Seid G., Diriba G., Gashu E., et al. Tuberculosis in individuals who recovered from COVID-19: a systematic review of case reports. *PLoS One*. 2022; 17 (11): e0277807. DOI: 10.1371/journal.pone.0277807.
22. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020; 11: 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
23. Naidu S.A.G., Clemens R.A., Naidu A.S. SARS-CoV-2 Infection Dysregulates Host Iron (Fe)-Redox Homeostasis (Fe-R-H): Role of Fe-Redox Regulators, Ferroptosis Inhibitors, Anticoagulants, and Iron-Chelators in COVID-19 Control. *J. Diet. Suppl.* 2023; 20 (2): 312-371. DOI: 10.1080/19390211.2022.2075072.
24. Матоліч У.Д. Діагностичне значення гематологічних індексів при флегмонах щелепно-лицевої ділянки та шиї. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2016; 1 (53): 108-110.
25. Рознатовская Е.Н. Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких. – Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 114 с.
26. Jiang J., Mao Y., Wu J., Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J. Int. Med. Res.* 2023; 51 (7): 3000605231187802. DOI: 10.1177/03000605231187802.
27. Smiian O.I., Hrynshyn V.V. Diahnostychnye znachennia deiakykh leikotsytarnykh indeksiv pry hostromu bronkhiti v ditei rannoho viku. *Klinichna pediatriia*. 2010; 1 (22): 9-11.
28. Guang Y., Jie Z., Feng D., Hui L. Surrogate scale for valuating respiratory function based on complete blood count parameters. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32 (5): e22385. DOI: 10.1002/jcla.22385.
29. Obrobka rezultativ bahatorivnevikh eksperymentiv. Available at: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperymentiv.
30. Butstrep, malye vyborki, primenenie v analize dannykh. StatSoft. Available at: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh>.
31. Jingqin L., Chengjie X. Youden index and Associated Cut-points for Three Ordinal Diagnostic Groups. *Communication in Statistics – Simulation and Computation*. 2013; 42 (6): 1213-1234. DOI: 10.1080/03610918.2012.661906.
32. Matolych U.D. Dynamika zmin intehralnykh indeksiv aktyvnosti zapalennia u khvorykh iz flehmonamy shchelepno-lytsevoi dilianky. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2014; 1: 11-15.
33. Alemu A., Bitew Z., Seid G., Diriba G., Gashu E., et al. Tuberculosis in individuals who recovered from COVID-19: a systematic review of case reports. *PLoS One*. 2022; 17 (11): e0277807. DOI: 10.1371/journal.pone.0277807.
34. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020; 11: 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
35. Naidu S.A.G., Clemens R.A., Naidu A.S. SARS-CoV-2 Infection Dysregulates Host Iron (Fe)-Redox Homeostasis (Fe-R-H): Role of Fe-Redox Regulators, Ferroptosis Inhibitors, Anticoagulants, and Iron-Chelators in COVID-19 Control. *J. Diet. Suppl.* 2023; 20 (2): 312-371. DOI: 10.1080/19390211.2022.2075072.
36. Matolych U.D. Diahnostychnye znachennia hematolohichnykh indeksiv pry flehmonakh shchelepno-lytsevoi dilianky ta shyi. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*. 2016; 1 (53): 108-110.
37. Roznatovskaia E.N. Immunolohicheskie osobennosti khimiorезistentnoho tuberkuleza lehkykh. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 114 p.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Матвієнко Юлія Олександрівна

Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук, с. н. с.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8539-8999

Рекалова Олена Михайлівна

Завідувачка відділення пульмонології, клінічної алергології та імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

Жадан Вікторія Миколаївна

Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук, с. н. с.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Ясирь Світлана Григорівна

Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9758-174X

Тараненко Андрій Володимирович

Лікар-фтизіатр відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4039-6914

Будьонна Марина Павлівна

Завідувачка клініко-біохімічної лабораторії ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9692-0706

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Матвієнко Юлія Олександрівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +380 (97) 382-85-09.

E-mail: matvienko@ifp.kiev.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-29-36