

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

ГОВАРДОВСЬКА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-002.5-085.015.8-078-037(043.3)

**ОЦІНКА ДИНАМІКИ РІВНІВ НЕОПТЕРІНУ ТА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
В МОНІТОРИНГУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ
ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
МОНО- ТА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

14.01.26 – фтизіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Шевченко Ольга Станіславна,

Харківський національний медичний університет,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач
кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ
України, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться “ 26 ” жовтня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий « 25 » вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Туберкульоз (ТБ) залишається актуальною медико-соціальною проблемою країн, що розвиваються. Незважаючи на поступові покращення епідеміологічної ситуації з ТБ, показники нашої країни є значно гіршими за показники розвинутих країн (Фещенко Ю. І., 2018; Литвиненко Н. А. та ін., 2018). Однією з причин незадовільного стану з ТБ в Україні є широка розповсюдженість резистентних штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), що викликають хіміорезистентний ТБ (Фещенко Ю. І. та ін., 2019).

Згідно з глобальними дослідженнями ВООЗ поширеність резистентного ТБ у деяких країнах досягає 70,4 %. Сучасні програми боротьби з ТБ акцентують увагу на мультирезистентному (МР) ТБ, хоча дослідження стійкості МБТ показали, що монорезистентні та полірезистентні (М-П) штами є більш поширеними (ВООЗ, 2019). Глобальна розповсюдженість МРТБ серед нових випадків складає 3,3 %, а М-П штамів – 17 %. Профіль МБТ з резистентністю до ізоніазиду (Н), визначений як найбільш поширений, розповсюдженість якого досягає 9,5 % (ВООЗ, 2018). В Україні монорезистентність до Н серед нових випадків становить 5,3 % та 2,6 % серед повторних випадків (Фещенко Ю. І., Литвиненко Н. А., 2019).

Окрім того, доказової бази щодо оптимальних ефективних режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) для хворих з М-П ТБ немає, а тому часто в процесі лікування профіль резистентності МБТ розширюється до МРТБ, що розглядається як невдача лікування (НЛ) та потребує подовження лікування з використанням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП) (Литвиненко Н. А. та ін., 2018; Gegia M., 2017).

Основними методами моніторингу лікування ТБ є бактеріологічні та радіологічні, проте вони мають свої обмеження як організаційного, так і доказового характеру. Розробка нових АМБП та режимів АМБТ потребує впровадження об'єктивних біомаркерів, що будуть відображати зміни в організмі при ефективному чи неефективному лікуванні (Sigal G. V., 2017). Одним з таких маркерів може бути неоптерін (НП) як індикатор активності клітинно-опосередкованого імунітету (Eisenhut M., 2013). Дослідження рівнів НП як моніторингового критерію дають суперечливі рекомендації щодо його використання (Mendi J. 2016; Sigal G. V., 2017). Дані, присвячені використанню НП як маркеру ефективності лікування ТБ, у доступних наукових джерелах є малочисельними.

Проведений аналіз огляду літератури показав, що механізми апоптозу лейкоцитів на тлі АМБТ при різних варіантах перебігу та при різних профілях чутливості МБТ до АМБП практично не вивчалися. У свою чергу, апоптоз лейкоцитів при інфекційних захворюваннях виконує захисну функцію, його рівень впливає на перебіг захворювання, активність імунних та запальних процесів (Сомова Л. М., 2014). Тому його вивчення в період інтенсивної фази (ІФ) лікування у хворих на ТБ легень дозволить розширити знання патогенетичних механізмів запрограмованої загибелі клітин при ТБ легень.

На сьогодні вивчено різноманітні біомаркери, які відображають ланки специфічного процесу розвитку та інволюції ТБ у організмі людини, деякі з них віддзеркалюють ефективність терапії та результат лікування (Sigal G. V., 2017).

Проте досі не були виділені прогностичні критерії ефективності лікування на різних його етапах.

Враховуючи вище означене, проведення комплексного дослідження та оцінка нових сучасних критеріїв моніторингу ефективності лікування з виділенням предикторів ефективності АМБТ є актуальними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974).

Мета дослідження: оптимізувати моніторинг та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення.

Для реалізації поставленої мети визначено наступні завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку зростання рівнів М-П ТБ та його фактори неефективного лікування (ФНЛ) у Харківській області за період 2012–2017 рр.

2. Порівняти початкові рівні сироваткового НП та БЗ у хворих на ТБ легень та у практично здорових донорів (ПЗД), визначити доцільність вивчення рівня НП у хворих на ТБ легень.

3. Визначити динаміку вмісту сироваткового НП та БЗ у пацієнтів з М-П ТБ та ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП з різною ефективністю лікування.

4. Провести оцінку стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів та дослідити їхню життєздатність, визначити стадії апоптозу лейкоцитів крові хворих на чутливий та М-П ТБ, та в залежності від показника ефективності лікування.

5. Розробити модель прогнозування ефективності лікування ТБ легень на основі початкових показників сироваткового НП та БЗ.

Об'єкт дослідження: моно- та полірезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: вміст сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення (гаптоглобін, церулоплазмін, серомукоїди), оцінка стадій апоптозу лейкоцитів крові, показники ефективності лікування.

Методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, імуноферментні, цитологічні, бактеріологічні, інструментальні, епідеміологічні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо поширення М-П ТБ до Н у Харківській області, що за період 2012–2017 рр. склала 16,7 та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ, також встановлена тенденція до її приросту, особливо за рахунок первинної резистентності (+144,4 %).

Визначено, що основними ФНЛ хворих на М-П ТБ є побічні реакції (ПР) на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише АМБП І ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

Виявлено залежність рівнів НП від масивності бактеріовиділення, поширеності специфічного процесу у легенях, а також з рівнем гемоглобіну у крові.

Установлені особливості зміни вмісту НП за умов різної ефективності лікування в ІФ лікування. Так, при ефективному лікуванні відбувається достовірне

зниження рівня НП, що досягає контрольних значень наприкінці лікування, при неефективному та подовженому лікуванні в ІФ такої тенденції не визначено. Динаміка рівнів НП виділена як критерій моніторингу ефективності хіміотерапії ТБ легень.

Уперше вивчено стадії апоптозу лейкоцитів у периферійній крові пацієнтів з ТБ легень, встановлено вірогідний ($p < 0,05$) дефіцит (більше 20 %) життєздатних лейкоцитів наприкінці ІФ, що не залежав від ефективності лікування. Достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні НП виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоцитарного пулу $\leq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом $\geq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів.

Розроблено математичну модель прогнозування ефективності лікування на основі комплексу початкових показників вмісту в сироватці крові НП та СМ, а також кількості лімфоцитів у крові, об'єктивізовано порогові значення цих показників.

Практичне значення отриманих результатів. Підвищення рівнів НП удвічі вище референтних значень (>10 нмоль/л) у пацієнтів на М-П ТБ на момент завершення ІФ АМБТ є раннім біомаркером ризику НЛ на момент використання всіх курсових доз АМБТ.

Розроблена математична модель на основі початкових показників вмісту сироваткового НП, СМ та кількості лімфоцитів у крові, дає можливість прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ та проведення своєчасної корекції режиму хіміотерапії. Апробація моделі показала високу точність прогнозування ($>80\%$) як для позитивного, так і для подовженого або негативного ефекту лікування у ІФ АМБТ, що дає можливість рекомендувати її використання у практичній діяльності лікаря-фтизіатра.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджено в практичну роботу у Волинському обласному територіальному медичному протитуберкульозному об'єднанні (м. Луцьк), Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері (м. Тернопіль), Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері (м. Чернівці), КУ «Севєродонецька міська багатoproфільна лікарня», протитуберкульозне відділення КВПВ №1 (м. Севєродонецьк), КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» (м. Харків), Обласний протитуберкульозний диспансер №3 (м. Зміїв).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно визначено напрямок і обґрунтовано методи дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження. Проведено визначення контингенту груп, що аналізувалися, проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником підготовлено наукові дані до публікацій, отримання патенту, оприлюднення матеріалів роботи на наукових форумах різних рівнів. Здобувач самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на таких наукових заходах: науково-практичній конференції «Втілення ідей М. М. Соловйова в збереження популяційного здоров'я нації» (м. Харків, 2016 р.); науково-практичній конференції «Інфекційний контроль

та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги» (м. Харків, 2016 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Annual Young Medical Scientists' Conference 2016» (м. Київ, 2016 р.); міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми діагностики та лікування захворювань органів дихання та їх коморбідності – реалії сьогодення» (м. Чернівці, 2016 р.); Міжнародній конференції молодих вчених «PHOENIX 2017» (м. Мангалур, Індія, 2017 р.); V міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, 2017 р.); V науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання та травлення» (м. Тернопіль, 2017 р.); Ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 95-річчю від дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (м. Одеса, 2017 р.); II міжнародному Конгресі USERN (м. Харків, 2017 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини» (м. Харків, 2018 р.); 14-ому Варшавському міжнародному конгресі молодих вчених (14-th Warsaw International Medical Congress for young scientists) (м. Варшава, Польща, 2018 р.); Мечниковських читаннях – 2018 «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м. Харків, 2018 р.), міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Париж, Франція 2018 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, у т. ч. 10 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та внесених до міжнародних науково-метричних баз (1 – одноосібна), 22 публікації в матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, симпозиумів.

Робота викладена на 170 сторінках, ілюстрована 18 таблицями, 11 рисунками. Складається зі вступу, семи розділів (огляду літератури, шести розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, додатку. Список використаної літератури нараховує 171 найменування, з яких 129 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Вивчена проблема М-П ТБ легень, для чого дослідження було розділено на фрагменти, які відрізнялися методами, кількістю включених осіб, критеріями включення/виключення пацієнтів, показниками, що піддавалися аналізу.

З метою об'єктивізації проблеми М-П ТБ у Харківській області був проведений ретроспективний фрагмент дослідження, на першому етапі якого був проведений аналіз статистичних форм за період 2012–2017 рр. Загальна кількість хворих обстежених бактеріологічними методами у Харківській області за вивчений період склала 8570. З цих випадків бактеріовиділення було визначено у 73,3 % (n = 6282). З них резистентність до рифампіцину (R) (М-П до R, МРТБ) була встановлена у 33,8 % (n = 2122), резистентність до інших АМБП I ряду (окрім H та R) встановлена у 6,6 % (n = 413), ці хворі були виключені із подальшого аналізу. Таким чином, в аналіз увійшли хворі на ТБ (n = 3141), з них: з М-П ТБ до Н (Н, Н+S,

H+E, H+E+S) (n = 518) та ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП (n = 2623), які були розділені на групи залежно від типу випадку. До 1 групи були включені вперше діагностовані випадки (ВД) ТБ (n = 2392), до 2 групи – повторні випадки ТБ (n = 749).

З метою визначення ФНЛ були ретроспективно вивчені картки 102 стаціонарних хворих, зареєстрованих з діагнозом ТБ легень, в період з 2012 по 2017 рр. Діагноз М-П ТБ був встановлений за тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ). Пацієнти були розділені на групи згідно ефективності АМБТ. До 1 групи включені 71 пацієнт з ефективним результатом лікуванням, до 2 групи – 31 пацієнт з неефективним лікуванням (результат – НЛ, перерване лікування, помер, ранній рецидив). У 1 групі чоловіків було 78,1 %, у 2 – 85,2 %. Середній вік осіб у 1 групі був $41,6 \pm 10,9$ років, у 2 – $42,4 \pm 10,2$.

Проспективний фрагмент дослідження був проведений у 80 хворих на ТБ легень, що знаходилися на лікуванні в ОПТД №1 та ОТЛ №1 м. Харкова з 2016 по 2018 рр. Протягом цього ж часу у дослідження були включені 20 ПЗД. Усі учасники дослідження дали письмову згоду на участь у ньому.

ПЗД обстежували однократно за наступними методами: загальноклінічне обстеження, рентгенографія. Додатково одноразово визначались рівні сироваткового НП та БЗ – гаптоглобіну (ГБ), церулоплазміну (ЦП), серомукоїдів (СМ), креатиніну (КТ), маркерів апоптозу – аннексин V (AV) та 7AAD.

Критерії включення: легеневий ТБ, нові та повторні випадки ТБ, наявність бактеріовиділення та деструкції легеневої тканини на початковому етапі лікування, встановлена чутливість збудника до АМБП або М-П ТБ до Н, вік від 18 років, прихильність до лікування. Критерії виключення: позалегеневий ТБ, відсутність бактеріовиділення та деструкції легеневої тканини на початковому етапі лікування, стійкість до R, МРТБ, тяжка супутня патологія у некомпенсованому стані, інфекційні захворювання (ВІЛ/СНІД, гепатити і т. д.), вік до 18 років, низька прихильність до лікування, перерване лікування, вагітні, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Хворі на ТБ обстежувалися згідно діючого на той час наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Додатково до рутинних методів, у 3 етапи (1 – на початку лікування, 2 – наприкінці ІФ, 3 – наприкінці лікування) визначались рівні сироваткового НП, БЗ – ГБ, ЦП, СМ, КТ. Визначення маркерів апоптозу – AV та 7AAD проводилося наприкінці ІФ АМБТ.

Усі перелічені імунологічні показники були вивчені за наступними методиками:

- рівень НП визначали за методикою конкурентного імуно-ферментного аналізу у сироватці крові за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96», виробництва «IBL» (Німеччина);
- вміст БЗ – ГБ, ЦП, СМ, КТ визначалися спектрофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених «Реагент» (Україна);
- оцінку стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів крові проводили методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитометрі FACS Calibur з використанням реагентів CD45+, AnnexinV FITC detection KIT I, 7AAD (Becton

Dickinson, США). Виділяли наступні 4 стадії апоптозу: $AV^-/7AAD^-$ – повністю живі клітини, $AV^+/7AAD^-$ – початкова стадія, $AV^+/7AAD^+$ – пізня стадія, $AV^-/7AAD^+$ – некротичні клітини.

Вивчення початкових рівнів сироваткового НП та БЗ було проведено у 80 хворих на ТБ легень та у ПЗД. Хворих поділили на групи порівняння наступним чином: 45 хворих на чутливий ТБ, у 35 хворих на М-П ТБ. Особи, включені у дослідження, були співставні за віком, статтю.

Подальше вивчення динаміки вмісту НП та БЗ, а також маркерів апоптозу проведено серед 80 хворих на ТБ, які були поділені залежно від ефективності лікування у ІФ АМБТ:

- група 1 – 30 хворих з позитивним ефектом лікування наприкінці ІФ АМБТ (припинення бактеріовиділення за мазком та посівом, загоєння деструкцій легеневої тканини, розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, зникнення симптомів ТБ протягом 60 доз АМБТ);
- група 2.1 – 30 хворих, з відстроченим ефектом від лікування (припинення бактеріовиділення за мазком та посівом, загоєння деструкції легеневої тканини та зникнення клінічних проявів хвороби від 60 до 120 доз АМБТ);
- група 2.2 – 20 хворих із НЛ (продовження бактеріовиділення за мазком та посівом після 120 доз ІФ АМБТ).

Лікування хворих проводили за стандартними схемами АМБТ, згідно діючого на той час наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. для хворих на чутливий ТБ – HRZE у ІФ АМБТ та HR у підтримуючу фазу (ПФ) АМБТ, для хворих на М-П ТБ – RZQKm у ІФ АМБТ та RZ у ПФ АМБТ; використовували середньотерапевтичні дози АМБП. У хворих груп 1 та 2.1 ІФ АМБТ була завершена та розпочато ПФ АМБТ після припинення бактеріовиділення за мазком та отримання стійкої позитивної клініко-рентгенологічної динаміки ТБ процесу в легенях. У разі продовження бактеріовиділення (група 2.2) хворим або змінювали схему АМБТ, або розпочинали повторний курс лікування за попередньою схемою. Групи порівняння були однорідні за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, профілем резистентності, кількістю та розмірами деструкцій, випадком ТБ.

Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0. (ліцензія № STA862D175437Q). ФНЛ визначалися за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю і відсутністю досліджуваної ознаки. При низькій частоті події значення ВШ приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення ВШ дорівнює 1, це свідчить про відсутність зв'язку між порівняними групами; якщо значення ВШ для небажаних наслідків менше 1, то це свідчило про позитивний вплив даного чинника, спрямований на зниження ризику цього наслідку. Якщо значення ВШ було більше 1, то це свідчило про високий вплив даного фактора на ознаку. Оскільки у проспективному дослідженні розподіл параметрів змінних відрізнявся від нормального, для порівняння рівнів різних імунологічних показників був використаний непараметричний критерій Манна-Уїтні, при цьому значущі відмінності вважалися такими при рівні $p < 0,05$. Для утворення математичної

моделі прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ застосовувався непараметричний критерій χ^2 Пірсона. На наступному етапі для класифікації пацієнтів по групах використовувався кореспондентський аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ретроспективного аналізу за період 2012 по 2017 роки у Харківській області було зареєстровано 518 осіб з М-П ТБ, що склало 16,4 %, з 3141 хворих включених у дослідження. Визначається значне зростання рівня М-П ТБ як серед нових, так і серед повторних випадків, динаміка представлена на рис. 1.

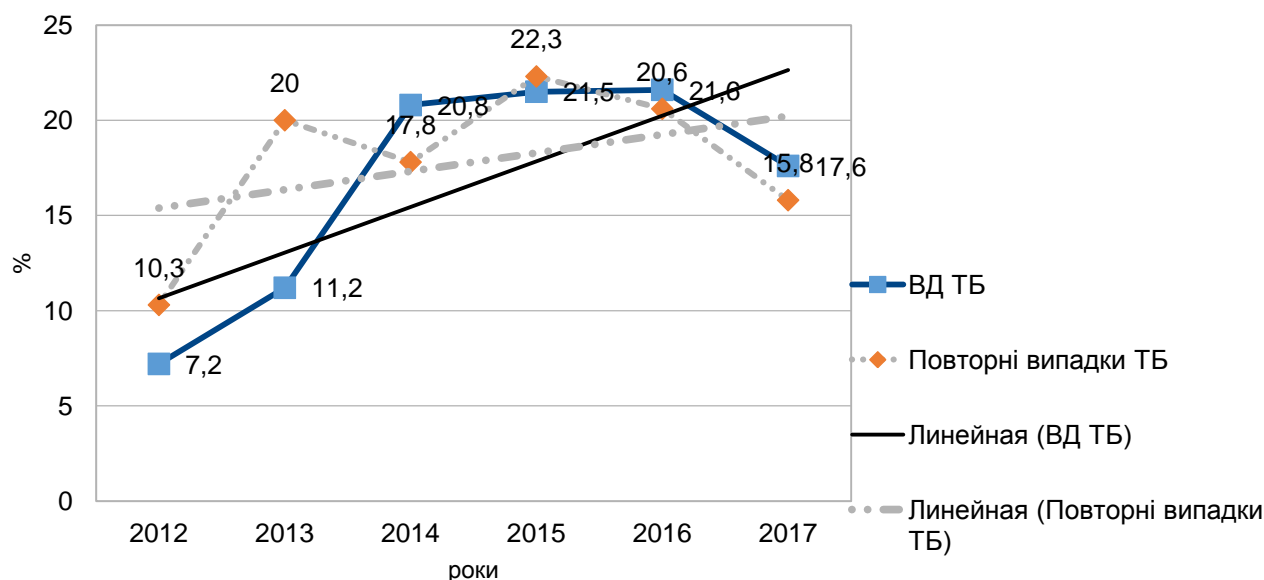


Рис 1. Динаміка зростання моно- та полірезистентного туберкульозу серед нових та повторних випадків за період 2012–2017 рр.

За 6-тирічний період серед ВДТБ М-П ТБ був діагностований у 16,7 %, серед повторних випадків – 17,2 %. Більший приріст відбувся за рахунок первинної резистентності (+144,4 %), менший – за рахунок вторинної (+53,4 %), що можна розглядати як несприятливу тенденцію.

Серед 518 хворих на М-П ТБ, що увійшли до ретроспективного фрагменту дослідження, ФНЛ були вивчені у 102 осіб. ВШ більше 1 було у 10 з вивчених факторів позначених у табл. 1. Основним ФНЛ є наявність ПР на АМБП, додатковими – полірезистентний ТБ, використання неповноцінної АМБТ з використанням лише АМБП I, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування, та загальновідомі характеристики: вік, стать, повторні випадки ТБ, масивність бактеріовиділення та поширеність процесу в легенях, ВІЛ-статус.

Основним критерієм неефективного лікування у другій групі є НЛ за позитивним мазком та/або клініко-рентгенологічною динамікою у 35,4 % (n = 11) пацієнтів (середній період лікування до НЛ – 6,2 міс.), а також НЛ за результатами ТМЧ – 19,3 % (n = 6). Значна частка пацієнтів перервала лікування – 25,8 % (n = 8), середній період лікування до перерви – 3,2 міс., відрив лікування пов'язаний з ПР на АМБП (Z, R і Km). Померло від ТБ 12,9 % (n = 4). Ранній рецидив зареєстрований у 6,4 % (n = 2).

Фактори туберкульозного процесу та лікування у групах ефективного та неефективного лікування та їх вплив на результат лікування

Показник		Ефективне лікування (n = 71)		Неефективне лікування (n = 31)		Відношення шансів	Конфіденційний інтервал
		абс.	%	абс.	%		
Вік	до 40 р.	35	49,3	12	38,7	1,53	0,65-3,63
	після 40 р.	36	50,7	19	61,3	0,65	0,27-1,53
Стать	ч.	56	78,9	26	83,9	0,718	0,23-2,18
	ж.	15	21,1	5	16,1	1,39	0,45-4,24
Тип випадку	нові	41	57,7	19	61,3	0,86	0,36-2,04
	повторні	30	42,3	12	38,7	1,15	0,48-2,75
Поширеність процесу	одна легеня	32	45,1	10	32,3	1,72	0,71-4,18
	дві легені	39	54,9	21	67,7	0,58	0,23-1,48
Наявність деструкції	дестр+	52	74,6	23	74,2	0,95	0,36-2,48
	дестр-	19	25,4	8	25,8	1,05	0,40-2,74
Бактеріо-виділення	масивне М+ К+	54	76,1	24	77,4	0,92	0,34-2,52
	не масивне М- К+	17	23,9	7	22,6	1,07	0,39-2,94
Резистентність до АМБП	моно- (Н)	32	45,1	11	35,5	1,49	0,62-3,56
	полі- (Н, Н+S, Н+E, Н+E+S)	39	54,9	20	64,5	0,67	0,28-1,60
Наявність ВІЛ+	ВІЛ+	3	4,2	2	6,4	0,64	0,10-4,03
	ВІЛ-	68	95,8	29	93,6	1,61	0,2-10,22
Схема лікування	АМБП I ряду	21	29,6	11	35,5	0,76	0,31-1,86
	АМБП I та II ряду	50	70,4	20	64,5	1,31	0,53-3,20
Термін призначення індивідуалізованого лікування	до 30 діб	27	38,0	11	35,5	1,11	0,46-2,86
	більше 30 діб	44	61,9	20	64,5	0,86	0,37-2,15
ПР на АМБП	реєструвалися	2	2,8	6	19,4	0,12	0,02-0,63
	не реєструвалися	69	97,2	25	80,6	8,28	1,56-43,7

Таким чином, у ретроспективному фрагменті дослідження визначено зростання кількості хворих на М-П ТБ до Н як серед нових випадків, так і серед повторних, що обумовлює більш прискіпливу увагу та поглиблене вивчення ефективності лікування та його прогнозування у даної категорії хворих.

У проспективному дослідженні встановлені початкові показники усіх вивчених БЗ та НП, які у хворих на ТБ були достовірно ($p < 0,05$) вищими, ніж у ПЗД. Показники групи контролю достовірно не відрізнялися від референтних та не виходили за межі норми. У той же час, у хворих на ТБ вміст БЗ достовірно не перевищував референтні значення. Не залежно від наявності чи відсутності резистентності, початкові рівні БЗ та НП не відрізнялись (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення вмісту неоптерину та біомаркерів запалення на початку ІФ АМБТ у групах з різною чутливістю МБТ до АМБП

Показник (одиниці виміру)	Референтні значення	Група контролю (ПЗД) (n = 20)	ТБ з чутливістю до АМБП (n = 45)	М-П ТБ (n = 35)
НП (нмоль/л)	до 5,3	5,5 ± 2,1	12,4 ± 1,6* [#]	8,9 ± 1,2* [#]
КТ (мкмоль/л)	ч. 72–104 ж. 47–88	62,8 ± 2,6	67,4 ± 3,5	62,9 ± 4,2
ГБ (г/л)	0,29–1,9	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,06*	1,6 ± 0,1*
ЦП (мг/л)	180,0–450,0	141,8 ± 15,1	200,9 ± 10,02*	198,8 ± 20,1*
СМ (S-H)	3,0–5,0	1,5 ± 0,1	5,8 ± 0,8*	4,6 ± 0,6*

Примітки: 1. * – статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю;
2.[#] – статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від референтних значень.

Кореляційний аналіз рівнів НП на початку лікування ТБ для всієї когорти хворих виявив наступні взаємозв'язки: помірний достовірний ($R = +0,57$, $p < 0,05$) з масивністю бактеріовиділення, визначеною бактеріоскопічним методом; помірний недостовірний з масивністю бактеріовиділення, визначеною культуральним дослідженням ($R = +0,41$, $p > 0,05$), помірний достовірний ($R = +0,56$, $p < 0,05$) з поширеністю специфічного процесу; помірний достовірний ($r = -0,36$; $p = 0,01$) з рівнями гемоглобіну у крові.

Таким чином, початкові рівні НП істотно змінені в усіх хворих на ТБ, не залежно від профілю резистентності, на відміну від БЗ. За результатами кореляційного аналізу, рівень НП можна вважати специфічним індикатором змін клітинно-опосередкованого імунітету у хворих на ТБ.

Додатково, у цих групах був вивчений один з ФНЛ – масивність бактеріовиділення. Достовірно ($p < 0,05$) нижчий ступінь бактеріовиділення виявлений у хворих на М-П ТБ до Н, ніж у хворих з ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП, масивне бактеріовиділення зареєстроване у 23,7 проти 40,3 %. За

результатами Xpert MTB/RIF у хворих на М-П ТБ до Н удвічі частіше були визначені негативні результати (15,8 проти 7,7 %) та менша кількість генетичного матеріалу МБТ у мокротинні. Кореляційний аналіз між масивністю бактеріовиділення, визначеною культуральним методом, та кількісним показником генетичного матеріалу МБТ, визначеним Xpert MTB/RIF встановив сильний ($R = 0,75$, $p < 0,01$) достовірний взаємозв'язок.

Для визначення ролі НП та інших БЗ у моніторингу ефективності лікування хворих на ТБ, пацієнти були розділені на групи в залежності від ефективності лікування у ІФ АМБТ (1, 2.1 та 2.2 групи порівняння). Початкові рівні вивчених показників у групах достовірно не відрізнялися. Рівень НП склав $11,7 \pm 2,5$ нмоль/л та $10,4 \pm 1,4$ нмоль/л, у 1 та 2 групах, відповідно. У 1 групі вміст БЗ склав: ГБ – $1,5 \pm 0,1$ г/л, ЦП – $215,3 \pm 13,3$ мг/л, СМ – $4,9 \pm 0,8$ S-Н; у 2 групі: ГБ – $1,5 \pm 0,08$ г/л, ЦП – $205,18 \pm 12,9$ мг/л, СМ – $5,94 \pm 0,9$ S-Н. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з різною ефективністю ІФ АМБТ імунні та запальні процеси перебігають подібно. З усіх визначених БЗ лише СМ у 1 групі знаходиться на верхній межі референтних значень, а у 2 групі – перевищує її.

На 2 етапі моніторингу, наприкінці ІФ АМБТ, у 1 групі відзначалася тенденція до зниження середніх рівнів НП, що знизився на 25,5 % (з $11,7 \pm 2,5$ нмоль/л до $8,7 \pm 1,6$ нмоль/л). У 2.1 групі, навіть за умови подовження ІФ на 1–2 місяці, такої динаміки немає (з $10,4 \pm 1,4$ нмоль/л до $10,5 \pm 2,2$ нмоль/л). Таким чином, наприкінці ІФ середній рівень НП залишається стабільним та достовірно не відрізняється від первинного.

Визначення БЗ на 2 етапі моніторингу у 1 групі показало зниження середніх рівнів показників. ГБ достовірно ($p < 0,05$) знизився на 23,2 % (з $1,5 \pm 0,1$ г/л до $1,1 \pm 0,2$ г/л) і не відрізнявся від контрольних ($0,9 \pm 0,1$ г/л) значень. Зниження СМ відбулося на 36,5 % (з $4,8 \pm 0,8$ S-Н до $3,1 \pm 0,4$ S-Н) і цей показник достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від визначеного на попередньому етапі. При цьому зниження ЦП було незначне (на 10,2 %) та недостовірне ($p > 0,05$). У 2 групі вивчені показники запалення залишаються стабільними та жоден достовірно не відрізняється від попередніх (ГБ – з $1,4 \pm 0,08$ г/л до $1,4 \pm 0,1$ г/л, ЦП – з $205,2 \pm 12,9$ мг/л до $209,0 \pm 20,8$ мг/л, СМ – з $5,9 \pm 0,9$ S-Н до $5,1 \pm 0,7$ S-Н). Достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами на етапі завершення ІФ АМБТ визначається лише у рівнях СМ ($3,1 \pm 0,4$ S-Н у 1 групі, проти $5,1 \pm 0,7$ S-Н у 2 групі).

Наприкінці ІФ була проведена оцінка стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів, як основних імунокомпетентних клітин. Установлено, що у хворих на ТБ легень спостерігається екстерналізація фосфатидилсерину. Доля непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень склала $71,0 \pm 3,6$ %, порівняно з ПЗД $91,8 \pm 0,1$ %, що на 20,7 % менше. Доля клітин, що вступили в реакцію з AV, тобто апоптозних клітин, була значно більшою у групах порівняння ($27,1 \pm 1,9$ %), ніж у контрольній групі. При чому, у хворих на ТБ відзначалося збільшення кількості клітин як на початковій стадії апоптозу ($14,7 \pm 1,47$ %), так і на пізній стадії апоптозу/некрозу ($12,3 \pm 2,3$ %), що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу. У крові хворих на ТБ легень відсоток мертвих некротичних клітин зменшився у 1,8 рази ($0,9 \pm 0,1$ % при $1,8 \pm 0,3$ % у контрольній групі), що може свідчити про включення компенсаторних механізмів імунної системи організму. Кожен

визначений показник достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся. Достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні НП виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу $\leq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом $\geq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів.

При порівнянні стадій апоптозу у групах з різною ефективністю лікування у ІФ АМБТ встановлено, що у жодному з аналізованих станів лейкоцитів не визначено достовірних ($p < 0,05$) відмінностей між групами порівняння, при достовірних ($p < 0,05$) відмінностях з контрольною групою, що представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Стадії апоптозу лейкоцитів периферійної крові пацієнтів з ТБ легень з різною ефективністю лікування в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії

Стан клітин/ Група	AV ⁻ 7AAD ⁻ (%)	AV ⁺ 7AAD ⁻ (%)	AV ⁺ 7AAD ⁺ (%)	AV ⁻ 7AAD ⁺ (%)
1 група	72,2±2,7*	14,5±1,5*	11,4±1,9*	1,0±0,14*
2 група	70,2±3,9*	14,9±1,62*	13,0±2,5*	0,9±0,08*
Контр. група	91,8±0,1	3,8±0,16	3,1±0,3	1,8±0,31

Примітка. * – статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від контрольної групи.

На 3 етапі моніторингу, наприкінці АМБТ, у пацієнтів 1 групи значення вивчених показників наблизилися до контрольних значень, окрім ЦП. За вказаний термін відбулося достовірне ($p < 0,05$) зниження БЗ: ГБ – у 1,8 рази (з $1,5 \pm 0,1$ г/л до $0,8 \pm 0,1$ г/л), СМ – у 4,8 рази (з $4,8 \pm 0,8$ S-Н до $1,0 \pm 0,6$ S-Н). Рівень НП у сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) знизився у 2,6 рази (з $11,7 \pm 2,5$ нмоль/л до $4,4 \pm 1,4$ нмоль/л) і наприкінці лікування не відрізнявся від контрольних значень ($5,5 \pm 2,1$ нмоль/л).

У пацієнтів 2.1 групи від початку лікування показник НП достовірно не змінився (з $10,7 \pm 1,0$ нмоль/л до $13,2 \pm 3,3$ нмоль/л) та помічена тенденція до його підвищення, на відміну від 1 групи. Подібну тенденцію мали і показники ЦП та СМ, де підвищення склало 27,2 % (з $205,2 \pm 12,9$ мг/л до $261,0 \pm 28,6$ мг/л) та 5,2 % (з $5,9 \pm 0,9$ S-Н до $6,2 \pm 2,5$ S-Н), відповідно. ГБ знизився, проте недостовірно (з $1,4 \pm 0,1$ г/л до $1,1 \pm 0,3$ г/л). Рівні показників у групі 2.1. є вищими, ніж у 1 групі, що може розглядатися як негативна прогностична ознака щодо вилікування стандартною АМБТ, що потребує більш детального подальшого спостереження за цією групою пацієнтів.

На 3 етапі для групи 2.2. встановлено незначне підвищення рівнів всіх показників у порівнянні з початковими, що може бути ознакою напруги клітинно-опосередкованого імунітету та хронізації запального процесу. Рівень НП не змінився (з $10,4 \pm 1,4$ нмоль/л до $11,2 \pm 4,4$ нмоль/л), така тенденція не була раніше описана у літературі.

Таким чином, наприкінці АМБТ при ефективному лікуванні відзначається зниження рівню НП до референтного, а при подовженому та неефективному

лікуванні його рівні не змінюються від початкових та залишаються удвічі більшими. БЗ при ефективному лікуванні достовірно знизилася, окрім ЦП, при неефективному спостерігалася незначне підвищення всіх показників в порівнянні з початковими.

Оскільки жоден із вивчених показників на початковому етапі лікування ТБ не мав значущої різниці між групами з різною ефективністю лікування в ІФ АМБТ, для визначення ролі НП у прогнозуванні ефективності лікування був проведений математичний аналіз початкових показників та розроблена математична модель. Визначалось порогове значення, яке б поділяло діапазон зміни показника: менше або більше порогового значення при значущій ($p < 0,05$) розбіжності частот між 1 і 2 групами за непараметричним критерієм χ^2 . Виділено три показники – кількість лімфоцитів ($1,2 \times 10^9$ л) у лейкоцитарній формулі, вміст НП (10,3 нмоль/л) та СМ (6 S-H) у сироватці крові.

Початкові кількісні показники були перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 – < порогового значення для НП та СМ та > порогового значення для кількості лімфоцитів, 1 – > порогового значення для НП та СМ та < порогового значення для кількості лімфоцитів.

Методом кореспондентського аналізу була виведена формула прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ:

де показники приймають значення 0-1, а коефіцієнти a_{ij} (0,27–0,19; 0,15; 0,2) бралися з таблиці нормованих зворотних відстаней.

Сприятливий прогноз для пацієнта буде, якщо ймовірність P_1 (ефективне лікування) буде більше P_2 (подовження ІФ АМБТ або НЛ). $P_1 > P_2$ або $\Delta P = P_1 - P_2 > 0$.

Апробація вказаної моделі прогнозування показала високу точність прогнозування (>80 %) як для позитивного, так і для подовженого або негативного ефекту лікування у ІФ АМБТ, що дає можливість рекомендувати використання вказаної математичної моделі у практичній охороні здоров'я.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи досягнута, а саме розроблена модель прогнозування ефективності лікування та алгоритм моніторингу лікування, що дають можливість оптимізувати ведення пацієнтів з М-П ТБ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення науково-практичного завдання сучасної фтизіатрії – оптимізація моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

1. Визначена несприятлива тенденція до зростання рівнів М-П ТБ до Н, особливо за рахунок первинної резистентності (+144,4 %). Середній показник М-П ТБ за період 2012–2017 рр. склав 16,7 та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ, відповідно. Визначено, що основними ФНЛ хворих на М-П ТБ є ПР на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише препаратів I ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

2. Установлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів НП у сироватці крові хворих на ТБ на початку лікування у 2,0 рази, порівняно із здоровими. Виявлені помірні достовірні взаємозв'язки НП з масивністю бактеріовиділення, визначеного бактеріоскопічним методом ($R = +0,57$, $p < 0,05$) та з поширеністю специфічного процесу ($R = +0,56$, $p < 0,05$), що вказує на можливість використання НП, як специфічного маркера.

3. Доведено, що при позитивному ефекті ІФ АМБТ через 2 місяці визначається достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів НП, а наприкінці лікування показники досягають контрольних значень. У хворих з уповільненим ефектом на АМБТ, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники залишаються стабільними. Подібна динаміка спостерігається у рівнях ГБ та СМ у сироватці крові хворих на ТБ.

4. У хворих на ТБ спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину у фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові. Відсоток функціонально спроможних лейкоцитів є на 20,7 % ($p < 0,05$) меншим у хворих на ТБ, ніж у ПЗД. Достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні НП виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоцитарного пулу ≤ 75 % непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом ≥ 75 % непошкоджених лейкоцитів.

5. Оцінка комплексу початкових показників вмісту у сироватці НП та СМ, а також кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі за розробленою математичною моделлю прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ з врахуванням нелінійних ефектів дозволила визначити порогові значення вказаних предикторів, що склали 10,3 нмоль/л для неоптерину, $1,2 \times 10^9$ л лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-N для серомукоїдів. Апробація моделі показала високу точність прогнозування (>80 %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано дослідження рівнів сироваткового НП як додаткового маркера активності та перебігу ТБ – на початку лікування, після 60 доз/наприкінці ІФ АМБТ та наприкінці курсу лікування. Відсутність динаміки зниження рівнів НП по закінченню ІФ АМБТ можна використовувати як ранній маркер неефективності лікування.

2. На початковому етапі лікування слід проводити прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ на основі розробленої математичної моделі, що враховує початкові показники вмісту сироваткового НП (10,3 нмоль/л), СМ (6 S-N) та кількості лімфоцитів ($1,2 \times 10^9$ л) у лейкоцитарній формулі. Початкові кількісні показники мають бути перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 – $<$ порогового значення для НП та СМ та $>$ порогового значення для кількості лімфоцитів, 1 – $>$ порогового значення для НП та СМ та $<$ порогового значення для кількості лімфоцитів та застосовані у поданій формулі.

Сприятливий прогноз для пацієнта вважається, якщо $\Delta P > 0$. Результат прогнозування може бути використаний як критерій для своєчасної корекції режиму лікування, подовження ІФ АМБТ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шевченко О. С., Говардовська О. О. Хіміорезистентний туберкульоз: динаміка епідемічних показників у групах з новими та повторними випадками // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 4. С. 98–102. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.
2. Говардовська О. О., Шевченко О. С., Сенчева Т. В., Ковальова Т. Ф. Сравнительный анализ эффективности лечения монорезистентного к изониазиду туберкулеза при использовании различных схем химиотерапии. // Туберкульоз, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2017. № 3. С. 62–67. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.
3. Говардовська О. О., Шевченко О. С., Новохатська М. Ф. Можливість оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції генотиповим методом. // Експериментальна і клінічна медицина. 2017. № 3. С. 35–39. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar.
4. Шевченко О. С., Говардовська О. О. Фармакоеконімічна оцінка стандартних режимів лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 2. С. 161–166. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем CrossRef, ReseachBib, Google Scholar, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF).
5. Говардовська О. О., Шевченко О. С. Стійкість мікобактерії туберкульозу до ізоніазиду: епідеміологія, діагностика та результати лікування моно- та полірезистентного туберкульозу у Харківській області // Буковинський медичний вісник. 2018. Т. 22, № 2. С. 15–23. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Scientific Indexing Service, UlrichsWeb.
6. Schevchenko O. S., Hovardovska O. O. Comparative assessment of bacterial excretion degree depending from sensivity profile of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs // Annals of Mechnikov Institute. 2018. N 2. P. 27–29. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernikus.
7. Шевченко О. С., Говардовська О. О. Динаміка вмісту сироваткового неоптеріну у інтенсивну фазу хіміотерапії при туберкульозі легенів // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. 2008. Т. 19, № 1. С. 113–117. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar.

8. Шевченко О. С., Говардовская О. А. Ценность биомаркеров воспаления в мониторинге эффективности лечения туберкулеза легких // *Хірургія Донбасу*. 2018. Т. 7, № 2. С. 85–89. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar*.

9. Говардовська О. О. Роль неоптерину та біомаркерів запалення у моніторингу ефективності лікування легеневого туберкульозу // *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 7. С. 90–95. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем CrossRef, ReseachBib, Google Scholar, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)*.

10. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Арсен'єв О. В. Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії // *Science Rise: Medical Science*. 2018. № 7. С. 27-32. (Пошукач: набір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання тексту) *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем CrossRef, ReseachBib, Google Scholar*.

11. Говардовська О. О. Хіміорезистентність, як причина невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // *Хист. Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених*. 2016. Вип. 18 : Матеріали III Міжнар. мед.-фармацевт. Конгресу студентів та молод. вчених. С. 466.

12. Шевченко О. С., Сенчева Т. В., Говардовська О. О. Епідеміологія моно-полірезистентного туберкульозу у Харківській області // *Втілення ідей М. М. Соловійова в збереження здоров'я нації : матеріали наук.-практ. конф., Харків, 17 трав. 2016 р. / ХНМУ. Харків, 2016. С. 17–18.*

13. Шевченко О. С., Сенчева Т. В., Говардовська О. О. Оцінка ефективності лікування хворих на моно-полірезистентний туберкульоз легень // *Мечніковські читання–2016. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, Харків, 12–13 травня 2016 р. / ХНМУ. Харків, 2016. С. 45–46.*

14. Говардовська О. О. Первинна хіміорезистентність при туберкульозі легень // *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., Суми, 15–16 черв. 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. С. 53–56.*

15. Novardovska O. O. Drug resistant tuberculosis in Kharkiv region // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 3 (97) : Annual Young Medical Scientists Conference. С. 9.

16. Шевченко О. С., Сенчева Т. В., Говардовська О. О. Епідеміологічні аспекти ізоніазид-стійких форм туберкульозу у Харківській області // *Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 135-річчю з дня народж. Олександра Флемінга, Харків, 16 листопада 2016 р. / ХНМУ. Харків, 2016. С. 14-15.*

17. Говардовская О. А., Поликов Г. О. Динамика бактериовыделения у пациентов с изониазид устойчивым туберкулезом при использовании коротких и длинных схем химиотерапии // *Актуальные проблемы современной медицины и*

фармації 2017 : Сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентів и молод. учен., Минск, 17–18 апр. 2017 г. Минск : БГМУ, 2017. С. 1662.

18. Novardovska O. O. The comparison of excretions levels of Mycobacteria tuberculosis from patients with mono-poly isoniasid resistant tuberculosis // PHOENIX 2017 : International medical students' conference, Mangalore, India, 22–26 March 2017 : Abstract book. Mangalore, 2017. P. 88.

19. Говардовська О. О. Динаміка загоєння деструкції легеневої тканини у пацієнтів з туберкульозом стійким до ізоніазиду при використанні коротко та довготривалих схем хіміотерапії // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : зб. тез доп. V Міжнар. науч.-практ. конф. студентів та молод. вчених, Суми, 20–21 квітня 2017 р. Суми : СумДУ, 2017. С. 456.

20. Шевченко О. С., Новохатська М. Ф., Сенчева Т. В., Говардовська О. О. Порівняльний аналіз інтенсивності росту мікобактерій туберкульозу в залежності від профілю хіміорезистентності // Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення : Матеріали V наук. симпозиуму, Тернопіль, 20–22 верес. 2017 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. С. 47–48.

21. Шевченко О. С. Новохатська М. Ф., Говардовська О. О. Прогнозування масивності бактеріовиділення у хворих на туберкульоз легень генотиповим методом : [Матеріали ювіл. науч.-практ. конф., присвяч. 95-річчю з дня заснування каф. фтизіопульмонології Одес. Нац. Мед. Ун-ту, Одеса, 5–6 жовт. 2017 р.] // Вісник морської медицини. 2017. № 3 (76). С. 153–154.

22. Novardovska O., Schevchenko O. The efficiency of including the II-line drugs to treatment regimens of isoniasid-resistant tuberculosis // European Respiratory Journal. 2017. Vol. 50, issue suppl. 61 : ERS International Congress 2017 abstracts. PA3493.

23. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Сенчева Т. В., Ковальова Т. Ф., Калмикова І. М. Фармакоеконімічні аспекти лікування туберкульозу викликаного стійкими до ізоніазиду мікобактеріями // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. науч.-практ. конф., Харків, 28–29 березня 2017 р. : у 2-х т. Харків : НФаУ, 2018. Т. 2. С. 322–323.

24. Говардовская О. А. Анализ профилей первичной устойчивости микобактерий туберкулеза выделенных от больных детей и взрослых // Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы Хабаршы = Вестник Южно-казахстанской государственной фармацевтической академии. 2017. № 4, т. 7 : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : Материалы V Междунар. науч. конф. молод. учен. и студентов, Шымкент, Республика Казахстан, 8-9 дек. 2017 г. С. 123–124.

25. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Сенчева Т. В. Характеристика та результати лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду // Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини : науч.-практ. конф., присвяч. 125-річчю каф. пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки, Харків, 18 квіт. 2018 р. : матеріали конф. / ХНМУ. Харків, 2018. С. 62–63.

26. Novardovska O. O., Pogorelova O. O. Isoniazid-monoresistant tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали науч.-практ. конф. з міжнар. участю,

присвяч. 95-річчю каф. інфекц. хвороб ХНМУ, Харків, 17–18 трав. 2018 р. / ХНМУ. Харків, 2018. С. 146–147.

27. Hovardovska O. O. Virulence of mycobacteria tuberculosis depending on resistance to antitubercuosis drugs // 14th Warsaw International Medical Congress : Abstract book, Warsaw, 10–13 May 2018 / Medical University of Warsaw. Warsaw, 2018. P. 234–235.

28. Hovardovska O. O. Isoniazid-monoresistant Tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // 14th Warsaw International Medical Congress : Abstract book, Warsaw, 10–13 May 2018 / Medical University of Warsaw. Warsaw, 2018. P. 231–232.

29. Говардовська О. О. Рівні біомаркеру неоптерину у групах з новими та повторними випадками туберкульозу : [Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу : Тези Наук.практ. конф. з міжнар. участю, Київ, 16–17 трав. 2018 р.] // Туберкульоз, ВІЛ-інфекція, легеневі хвороби. 2018. № 2. С. 80.

30. Hovardovska O. O. The role of serum neopterin in the monitoring of treatment for pulmonary tuberculosis // Инновации в медицине и фармации 2018 : Сб. материалов Дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молод. учен. Минск: БГМУ, 2018. С. 538–539.

31. Hovardovska O., Schevchenko O., Ovcharenko I. Ability of genotypical method to make assesment of tuberculosis infection hotbed // European Respiratory Journal. 2018. Vol. 52, issue suppl. 62 : ERS International Congress 2018 abstracts. PA4756.

32. Говардовская О. А. Прогностическая ценность биомаркеров воспаления при туберкулезе легких // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XVIII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учен. и III Форума молодеж. науч. обществ, Витебск, 14–15 нояб. 2018 г. : в 2-х ч. / ВГМУ. Витебск, 2018. Ч. 2. С. 544–546.

АНОТАЦІЯ

Говардовська О. О. Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі фтизіатрії – оптимізувати моніторинг та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз (ТБ) легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення.

Визначена несприятлива тенденція до зростання рівнів ТБ з моно- та полірезистентністю до ізоніазиду (H) у Харківській області за період 2012-2017 рр., особливо за рахунок первинної резистентності (+ 144,4 %). Середній показник моно- та полірезистентного ТБ за цей період склав 16,7 % та 17,2 % серед нових та повторних випадків, відповідно. Визначено, що основними факторами неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ є побічні реакції

на антимікобактеріальні препарати, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише препаратів I ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

Встановлено, що рівні біомаркерів запалення (БЗ) у сироватці крові хворих на ТБ початку лікування не виходять за межі референтних значень, на відміну від неоптеріну, для якого встановлене вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівнів у 2 рази, порівняно з референтними значеннями та показниками контрольної групи. Достовірною є ($p < 0,05$) середня зворотна кореляція між рівнями неоптеріну та гемоглобіну ($r = -0,36$; $p = 0,01$). Виявлені помірні достовірні взаємозв'язки неоптеріну з масивністю бактеріовиділення, визначеного бактеріоскопічним методом ($R = +0,57$, $p < 0,05$) та з поширеністю специфічного процесу ($R = +0,56$, $p < 0,05$), що вказує на можливість використання неоптеріну як специфічного маркеру.

Доведено, що при ефективному лікуванні у інтенсивній фазі через 2 місяці визначається вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівнів неоптеріну, а наприкінці лікування показники досягають контрольних значень. У хворих з уповільненим ефектом на терапію, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники залишаються стабільними.

У хворих на ТБ спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину у фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові. Відсоток функціонально спроможних лейкоцитів є на 20,7 % ($p < 0,05$) меншим у хворих на ТБ, ніж у практично здорових донорів.

Оцінка комплексу початкових показників вмісту у сироватці неоптеріну та серомукоїдів, а також кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі за розробленою математичною моделлю прогнозування ефективності лікування з врахуванням нелінійних ефектів дозволила визначити порогові значення вказаних предикторів, що склали 10,3 нмоль/л для неоптеріну, $1,2 \cdot 10^9$ л лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-H для серомукоїдів. Апробація моделі показала високу точність прогнозування (> 80 %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування.

Ключові слова: моно- та полірезистентний туберкульоз, ефективність лікування, моніторинг лікування, прогнозування, неоптерін, апоптоз лейкоцитів, біомаркери запалення.

АННОТАЦІЯ

Говардовская О. А. Оценка динамики уровней неоптерина и биомаркеров воспаления в мониторинге и прогнозировании эффективности лечения больных моно- и полирезистентным туберкулезом легких. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 - фтизиатрия. - Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии - оптимизированию мониторинга и прогнозирования эффективности лечения больных

моно- и полирезистентным туберкулезом (ТБ) легких на основании изучения динамики уровней сывороточного неоптерина и биомаркеров воспаления.

Определена неблагоприятная тенденция к росту уровней ТБ с моно- и полирезистентностью к изониазиду (Н) в Харьковской области за период 2012-2017 гг., особенно за счет первичной резистентности (+ 144,4%). Средний показатель моно- и полирезистентного ТБ за этот период составил 16,7% и 17,2% среди новых и повторных случаев, соответственно. Определено, что основными факторами неэффективного лечения больных моно- и полирезистентным ТБ являются побочные реакции на антимикобактериальные препараты, полирезистентность возбудителя, использование неполноценной схемы лечения с использованием только препаратов I ряда, длительный срок назначения индивидуальной схемы лечения.

Установлено, что уровни биомаркеров воспаления (БЗ) в сыворотке крови больных ТБ в начале лечения не выходят за пределы референтных значений, в отличие от неоптерина, для которого установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня в 2 раза, по сравнению с референтными значениями и показателями контрольной группы. Достоверной является ($p < 0,05$) средняя обратная корреляция между уровнями неоптерина и гемоглобина ($r = -0,36$; $p = 0,01$). Обнаружены умеренные достоверные взаимосвязи неоптерина с массивностью бактериовыделения, определенного бактериоскопическим методом ($R = 0,57$, $p < 0,05$) и с распространенностью специфического процесса ($R = +0,56$, $p < 0,05$), что указывает на возможность использования неоптерина, как специфического маркера.

Доказано, что при эффективном лечении в интенсивной фазе через 2 месяца определяется достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней неоптерина, а в конце лечения показатели достигают контрольных значений. У больных с замедленным эффектом на терапию, когда сохраняется бактериовыделение и наблюдается отрицательная рентгенологическая динамика более чем через 2 месяца после начала лечения, показатели остаются стабильными.

У больных ТБ наблюдается экстернализация фосфолипида фосфатидилсерина в фосфолипидном бислое цитоплазматической мембраны лейкоцитов периферической крови. Процент функционально активных лейкоцитов является на 20,7 % ($p < 0,05$) меньше у больных ТБ, чем у практически здоровых доноров.

Оценка комплекса исходных показателей содержания в сыворотке неоптерина и серомукоидов, а также количества лимфоцитов в лейкоцитарной формуле по разработанной математической модели прогнозирования эффективности лечения с учетом нелинейных эффектов позволила определить пороговые значения указанных предикторов, которые составили 10,3 нмоль/л для неоптерина, $1,2 \cdot 10^9$ л лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и 6 S-H для серомукоидов. Апробация модели показала высокую точность прогнозирования (> 80 %) для положительного и удлиненного или негативного эффекта лечения.

Ключевые слова: моно- и полирезистентный туберкулез, эффективность лечения, мониторинг лечения, прогнозирование, неоптерин, апоптоз лейкоцитов, биомаркеры воспаления.

SUMMARY

Hovardovska O. Assessment of the dynamics of levels of neopterin and inflammation biomarkers in monitoring and predicting the effectiveness of treatment of patients with mono- and polyresistant pulmonary tuberculosis. - Manuscript.

Thesis for a medical science degree by specialty 14.01.26 – phthiology – State Organization «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2020.

The study covers solving the current task of phthiology - optimizing monitoring and predicting the effectiveness of treatment of patients with mono- and polyresistant pulmonary tuberculosis (TB), based on the study of the dynamics of serum neopterin levels and inflammation biomarkers.

An unfavorable tendency was identified for an increase in TB levels with mono- and polyresistance to isoniazid (H) in Kharkiv region for the period of 2012-2017, especially due to primary resistance + 144.4%. The average rate of mono- and polyresistant TB over this period was 16.7% and 17.2% among new and recurred cases, respectively. It was determined that the main factors for the ineffective treatment of patients with mono- and polyresistant TB are adverse reactions to antimycobacterial drugs, the polyresistance of pathogen, the use of an inappropriate treatment regimen with using of only I-line drugs, and the long term for the appointment of an individual treatment regimen.

It was found that the levels of inflammation biomarkers (IB) in the blood serum of TB patients at the beginning of treatment do not go beyond the reference values, in contrast to neopterin, for which a significant ($p < 0.05$) 2-time increase was established, in comparison with the reference values and indicators of the control group. Significant ($p < 0.05$) is the moderate inverse correlation between neopterin and hemoglobin levels ($r = -0.36$; $p = 0.01$). Moderate significant correlations of neopterin with the massiveness of bacterial excretion determined by the bacterioscopic method ($R = 0.57$, $p < 0.05$) and with the volume of a specific process ($R = +0.56$, $p < 0.05$) were found, which indicates the possibility of using neopterin as a specific marker.

It was proved that with effective treatment in the intensive phase after 2 months, a significant ($p < 0.05$) decrease in neopterin levels was determined, and at the end of treatment, the indices reached control values. In patients with a delayed effect on therapy, when bacterial excretion persists and negative radiological dynamics are observed more than 2 months after the start of treatment, the indicators remain stable.

In patients with TB, externalization of phosphatidylserine phospholipid in the phospholipid bilayer of the cytoplasmic membrane of peripheral blood leukocytes is observed. The percentage of functionally active white blood cells is 20.7 % ($p < 0.05$) less in TB patients than in healthy donors.

Evaluation of a set of baseline serum levels of neopterin and seromuroids, as well as the number of lymphocytes in the leukocyte formula, using the developed mathematical model for predicting treatment efficacy taking into account non-linear effects, allowed us to determine the threshold values of these predictors, which amounted to 10.3 nmol /l for neopterin, $1.2 \cdot 10^9$ 1 lymphocytes in white blood cell count and 6 S-H for seromuroids. Testing of the model showed high accuracy of prediction (> 80 %) for the positive and extended or negative treatment effect.

Key words: mono- and polyresistant tuberculosis, treatment effectiveness, treatment monitoring, prognosis, neopterin, leukocyte apoptosis, inflammation biomarkers.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

AV – аннексин V
E – етамбутол
H – ізоніазид
Km – канаміцин
n – абсолютне число
P – ймовірність
r – кореляція за Пірсоном
R – кореляція за Спірманом
R – рифампіцин
Q – фторхінолони
S – стрептоміцин
S-H – одиниці виміру сероглікоїдів
Z – піразинамід
 χ^2 – непараметричний критерій Пірсона
АМБП – антимікобактеріальні препарати
АМБТ – антимікобактеріальна терапія
БЗ – біомаркери запалення
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГБ – гаптоглобін
г/л – грам на літр
ІФ – інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапія
КТ – креатинін
НП – неоптерін
МБТ – мікобактерія туберкульозу
М-П ТБ – моно- та полірезистентний туберкульоз
мг/л – міліграм на літр
МОЗ – міністерство охорони здоров'я
МРТБ – мультирезистентний туберкульоз
НЛ – невдача лікування
нмоль/л – наномоль на літр
ПЗД – практично здорові донори
ПР – побічна реакція
ПФ – підтримуюча фаза
СМ – серомукоїд
ТБ – туберкульоз
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості
ФНЛ – фактори неефективного лікування
ЦП – церулоплазмін

Підписано до друку 10.08.2020 р. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9 Наклал 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степан Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про державну реєстрацію БУД № 941249 від 28.01.2003 р.