

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

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

Говардовська Ольга Олександрівна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.26 – фтизіатрія

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



О.О. Говардовська

Науковий керівник Шевченко Ольга Станіславна, доктор медичних наук,
професор

Київ - 2020

АНОТАЦІЯ

Говардовська О. О. Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина) – Харківський національний медичний університет, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертаційну роботу 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.

З метою об'єктивізації проблеми моно- та полірезистентного ТБ був проведений ретроспективний фрагмент дослідження, у якому був проведений аналіз статистичних форм Харківської області за період 2012 – 2017 рр.. У ретроспективний аналіз увійшли 3141 хворих на ТБ, із них 518 хворих з моно- та полірезистентністю до ізоніазиду (Н) та 2623 хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП. До 1 групи були включені 2392 хворих з вперше діагностованими випадками ТБ, до 2 групи - 749 хворих з повторними випадками ТБ. Проаналізована частота, структура та динаміка ТБ з моно- та полірезистентністю збудника до Н. Середній показник моно- та полірезистентного ТБ за цей період склав 16,7 % та 17,2 % серед нових та повторних випадків, відповідно. Структура моно- та полірезистентного до Н ТБ у групах відрізняється: серед нових випадків частіше реєструється монорезистентність (40,8 %), для повторних випадків характерні полірезистентні профілі (69,8 %). Визначена несприятлива тенденція до

зростання її рівнів, особливо серед нових випадків ТБ, тобто за рахунок первинної резистентності (+ 144,4 %).

Додатково були вивчені історії хвороб 102 пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ, зареєстрованих з діагнозом ТБ легенів у Харківській області за 1 або 2 категорією в період з 2012 по 2017 рр. з метою оцінки ефективності лікування та визначення факторів що впливають на результат антимікобактеріальної терапії (АМБТ). Пацієнти були розділені на групи, згідно ефективності АМБТ. До першої групи включені 71 пацієнт з ефективним результатом лікування, до другої групи – 31 пацієнт з неефективним лікуванням (результат — невдача лікування, переване лікування, помер, ранній рецидив після ефективного лікування). 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.

Метою проспективного фрагменту дослідження було встановлення клінічної цінності вмісту неоптерину та біомаркерів запалення (БЗ) - гаптоглобіну (ГБ), серомукоїдів (СМ), церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень як показника для моніторингу та прогнозування ефективності його лікування. В цей фрагмент дослідження були залучені 80 хворих на ТБ легень (45 хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП та 35 хворих на моно- та полірезистентний до Н ТБ) та 20 практично здорових донорів. Додатково до рутинних методів, у 3 етапи (на початку лікування, наприкінці інтенсивної фази (ІФ) АМБТ, наприкінці лікування) визначались рівні сироваткового неоптерину, ГБ, ЦП, СМ, креатиніну.

У проспективному фрагменті дослідження встановлено, що рівні БЗ у сироватці крові хворих на ТБ початку АМБТ не виходять за межі референтних значень, на відміну від неоптерину, для якого встановлене

достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів у 2 рази, порівняно з референтними значеннями та показниками контрольної групи. Середнє значення для хворих на ТБ склало $11,1 \pm 1,89$ нмоль/л та не залежно від профілю резистентності збудника ТБ, що дало змогу об'єднати групи на наступному етапі дослідження.

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

Для визначення ролі неоптеріну та БЗ у моніторингу ефективності лікування хворих на ТБ пацієнти були розділені на групи в залежності від ефективності лікування у ІФ АМБТ. Початкові рівні вивчених показників у групах достовірно не відрізнялися. Доведено, що при ефективному лікуванні у ІФ АМБТ через 2 місяці визначається достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів неоптеріну (з $11,7 \pm 2,5$ нмоль/л до $8,7 \pm 1,6$ нмоль/л), а наприкінці лікування показники досягають контрольних значень, так рівень неоптеріну 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). Середні рівні показників БЗ наприкінці ІФ АМБТ знизилися наступним чином - ГБ достовірно ($p < 0,05$) на 23,2% (з $1,5 \pm 0,1$ г/л до $1,1 \pm 0,2$ г/л) і вже на цьому етапі не відрізнявся від контрольних ($0,9 \pm 0,096$ г/л) значень, СМ на 36,5% (з $4,8 \pm 0,8$ S-H до $3,1 \pm 0,4$ S-H) і достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від визначеного на попередньому етапі. При цьому зниження ЦП було незначне (на 10,2%) та недостовірне ($p > 0,05$). На третьому етапі моніторингу, наприкінці АМБТ, у цих пацієнтів значення БЗ наблизилися до контрольних, окрім ЦП. За вказаний термін, відбулося достовірне ($p < 0,05$)

зниження БЗ: ГБ – у 1,8 разів (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-H до $1,0 \pm 0,6$ S-H). Такі результати дають можливість рекомендувати визначення рівню неоптерину, ГБ та СМ на етапах АМБТ з метою оцінки її ефективності.

У хворих з уповільненим ефектом на терапію, коли зберігається мікобактеріовиділення та спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 міс. від початку лікування, показники залишаються стабільними. Достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами на етапі завершення ІФ АМБТ визначається лише у рівнях СМ ($3,1 \pm 0,4$ S-H у 1 групі, проти $5,1 \pm 0,7$ S-H у 2 групі).

Наприкінці ІФ АМБТ була проведена оцінка стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів як основних імунокомпетентних клітин. Установлено, що у хворих на ТБ легень спостерігається асиметрія розподілу фосфоліпідів у цитоплазматичній мембрані лейкоцитів, а саме виявлено екстерналізацію фосфатидилсерину. Визначено, що ТБ легень супроводжується значними пошкодженнями цитоплазматичних мембран лейкоцитів. Про це свідчить достовірно менша кількість клітин, що не вступили в реакцію з AnnexinV, тобто повністю живих і функціональних клітин, у хворих на ТБ у порівнянні з контрольною групою. Доля непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень склала $71,0 \pm 3,6$ %, порівняно з контрольною групою $91,8 \pm 0,1$ %, що на 20,7 % менше. Доля клітин, що вступили в реакцію з AnnexinV, тобто апоптозних клітин, була значно більшою у групах порівняння, ніж у контрольній групі, і в середньому для хворих на ТБ легень склала $27,1 \pm 1,9$ %. При чому, у хворих на ТБ відзначалося збільшення кількості клітин як на початковій стадії апоптозу ($14,7 \pm 1,5$ % у порівнянні з $3,8 \pm 0,1$ % у контрольній групі), так і на пізній стадії апоптозу/некрозу ($12,3 \pm 2,4$ % у порівнянні з $3,1 \pm 0,3$ % у контрольній групі), що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу. У крові хворих на ТБ легень відсоток мертвих некротичних клітин зменшується 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 значимо ($p < 0,05$) відрізнявся. Вірогідно ($p < 0,05$) нижчі рівні неоптерину виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоцитарного пулу ≤ 75 % непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом ≥ 75 % непошкоджених лейкоцитів.

Оцінка комплексу початкових показників вмісту у сироватці неоптерину та СМ, 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 неоптерину, $1,2 \times 10^9$ л лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-H для СМ. Апробація моделі показала високу точність прогнозування (> 80 %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування.

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 моно- та полірезистентним ТБ.

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

SUMMARY

O. Hovardovska. 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. – Qualifying scientific work as manuscript.

Thesis for a medical science degree by specialty 14.01.26 – phthisiology (222 – medicine) – State Organization «National Institute of Phthisiology 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 phthisiology - 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.

In order to objectify the problem of mono- and polyresistant TB, a retrospective fragment of the study was conducted in which the epidemiological documentation of the Kharkiv region for the period 2012 - 2017 was studied. The retrospective analysis included 3141 TB patients, 518 patients with mono- and polyresistance isoniazid (H) and 2623 TB patients with saved sensitivity to antymycobacterial drugs (AMBD). Group 1 included 2392 patients with firstly diagnosed TB cases, and 2 groups included 749 patients with recurrent TB cases. The frequency, structure and dynamics of TB with mono- and polyresistance of the pathogen were analyzed. The average rate of mono- and polyresistant TB during this period was 16.7% and 17.2% among new and recurrent cases, respectively. The structure of mono- and polyresistant TB in groups differs: among new cases monoresistance is registered more often (40.8%), polyresistant profiles (69.8%) are typical for recurrent cases, and an unfavorable tendency to increase of its levels is detected, especially among new cases of TB, ie at the expense of primary resistance + 144.4%.

The case histories of 102 patients with mono- and polyresistant TB registered in 1 or 2 category in the Kharkiv region, from 2012 to 2017, were further investigated to evaluate the effectiveness of treatment and to determine the factors affecting the outcome of antimycobacterial therapy (AMBT). Patients were divided into groups according to the effectiveness of AMBT. The first group included 71 patients with effective treatment, the second group - 31 patients with ineffective treatment (the result - treatment failure, interruption of treatment, died, early relapse after effective treatment). It was determined that the main factors of ineffective treatment of patients with mono- and polyresistant TB are adverse reactions to AMBD, polyresistance of the pathogen, use of defective treatment regimen using only drugs I series, long term of prescribing the individual treatment regimen.

The aim of the prospective study was to determine the clinical value of the content of neopterin and biomarkers of inflammation (BI) - gaptoglobin (GB), seromuroid (SM), ceruloplasmin (CP) in the serum of patients with mono- and polyresistant pulmonary TB, as indicators for predictive monitoring its treatment. 80 patients with pulmonary TB (45 patients with saved sensitivity to AMBD and 35 patients with mono- and polyresistant to H TB) and 20 healthy donors were involved in this study. In addition to routine methods, levels of serum neopterin, GB, CP, SM, CP, creatinine were determined in 3 stages - at the beginning of treatment, at the end of the intensive phase (IP) of AMBT, at the end of treatment.

In the prospective fragment of the study it was found that the levels of BI in the serum of patients with TB early AMBT were within the reference range, in contrast to neopterin, for which a significant ($p < 0.05$) 2-time increasing in levels was detected, compared with the reference range and control group metrics. The average value for TB patients was 11.1 ± 1.9 nmol / l and didn't depend of the resistance profile of the TB pathogen, which allowed to combine groups at the next stage of the study.

Correlation analysis of neopterin levels at the beginning of TB treatment for the general cohort of patients revealed the following correlations: moderate

significant ($R = +0.57$, $p < 0.05$) with bacterial excretion determined by bacterioscopic method, moderate unreliable with bacterial excretion determined by culture method ($R = +0.41$, $p > 0.05$), moderate significant ($R = +0.56$, $p < 0.05$) with a prevalence of a specific process indicating the possibility of using neopterin as a specific marker. Additionally, a moderate significant interrelation ($r = -0.36$; $p = 0.01$) with hemoglobin levels in the blood was established.

To determine the role of neopterin and BI in monitoring of the effectiveness of TB treatment, patients were divided into groups according to outcomes of treatment in IP of AMBT. The initial levels of the studied indicators in the groups did not differ significantly. It was proved that in effective treatment IP of AMBT after 2 months a significant ($p < 0.05$) decrease in the levels of neopterin (from 11.7 ± 2.5 nmol/l to 8.7 ± 1.6 nmol/l) is determined, and at the end of treatment, the indicators reach control values, so the level of neopterin in the serum significantly ($p < 0.05$) decreased 2.6 times (from 11.7 ± 2.5 nmol/l to 4.4 ± 1.4 nmol/l). Average levels of BI at the end of the IP of AMBT decreased as follows - GB significantly ($p < 0.05$) by 23.2% (from 1.5 ± 0.1 g/l to 1.1 ± 0.2 g/l) and already at this stage did not differ from the control (0.9 ± 0.1 g/l) values, SM by 36.5% (from 4.8 ± 0.8 S-H to 3.1 ± 0.4 S-H) and significantly ($p < 0.05$) was different from that determined in the previous step. At the same time, the decrease in CP was insignificant (by 10.2 %) and unreliable ($p > 0.05$). At the third stage of monitoring, at the end of the AMBT, these patients approached the baseline values, except CP. During the specified period, there was a significant ($p < 0.05$) decrease in BI: GB - by 1.8 times (from 1.5 ± 0.1 g / l to 0.8 ± 0.1 g / l), SM - 4.8 times (from 4.8 ± 0.8 S-H to 1.0 ± 0.6 S-H). These results make it possible to recommend the determination of neopterin, GB and SM at the AMBT stages in order to evaluate its effectiveness.

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. Significant ($p < 0.05$) difference between groups at the stage of completion of IP of AMBT was determined only in SM levels (3.1 ± 0.4 S-H in group 1, versus 5.1 ± 0.7 S-H in group 2).

At the end of IP of AMBT, the status of cytoplasmic leukocyte membranes as the main immunocompetent cells was evaluated. It is established that asymmetry of phospholipid distribution in the cytoplasmic membrane of leukocytes is observed in patients with pulmonary TB, and externalization of phosphatidylserine is revealed. It was determined that lung TB is accompanied by significant damage to the cytoplasmic membranes of leukocytes. This is evidenced by a significantly lower number of cells that did not react with AnnexinV, that is, fully alive and functional cells, in TB patients compared to the control group. The proportion of intact leukocytes in the blood of pulmonary TB patients was $71.0 \pm 3.6 \%$, compared with $91.8 \pm 0.1 \%$ in the control group, which is for 20.7% less. The proportion of cells that responded to AnnexinV, that is, apoptotic cells, was significantly higher in the comparison groups than in the control group, and averaged $27.1 \pm 1.9 \%$ for pulmonary TB patients. Moreover, in patients with TB there was an increase in the number of cells both in the initial stage of apoptosis ($14.7 \pm 1.5 \%$ compared to $3.8 \pm 0.1 \%$ in the control group) and in the late stage of apoptosis / necrosis ($12.3 \pm 2.3 \%$ compared to $3.1 \pm 0.3 \%$ in the control group), indicating a decrease in the active leukocyte pool. In the blood of TB patients, the percentage of dead necrotic cells decreases 1.8 times ($0.9 \pm 0.1 \%$ at $1.8 \pm 0.3 \%$ in the control group), which may indicate the inclusion of compensatory mechanisms of the body's immune system. Each indicator was significantly ($p < 0.05$) different. Probably ($p < 0.05$) lower levels of neopterin were detected in patients with leukocyte pool deficiency $\leq 75\%$ of intact leukocytes than in patients with less deficiency $\geq 75\%$ of intact leukocytes.

Evaluation of a set of baseline serum levels of neopterin and SM, 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, $1.2 \cdot 10^9$ l lymphocytes in white blood cell count and 6 S-H for seromucoids. Testing of the model showed high

accuracy of prediction ($> 80\%$) for the positive and extended or negative treatment effect.

Summarizing the results of the conducted research, it can be concluded that the goal of the dissertation seems to be achieved, namely, a developed model for predicting the effectiveness of treatment and an algorithm for monitoring treatment, which allow to optimize the management of patients with mono- and polyresistant TB.

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

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. Фармакоекономічна 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 sensitivity 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 неоптеріну 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. Соловйова 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. Hovardovska 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 фармации 2017 : Сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молод. учен., Минск, 17–18 апр. 2017 г. Минск : БГМУ, 2017. С. 1662.

18. Hovardovska 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. наук.-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. наук.-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. Hovardovska O., Schevchenko O. The efficiency of including the II-line drugs to treatment regimens of isoniazid-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. Фармакоєкономічні аспекти лікування туберкульозу викликаного стійкими до ізоніазиду мікобактеріями // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. наук.-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 // *Онтустік 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 : наук.-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. Hovardovska O. O., Pogorelova O. O. Isoniazid-monoresistant tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // *Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали наук.-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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ	
ВИМІРЮВАНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1	
Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	30
1.1 Аналіз поширеності та ефективності лікування моно- та полірезистентного туберкульозу в сучасних умовах.....	30
1.2 Механізми формування неоптеріну, його прозапальна та проапоптична активність, клінічні можливості використання.....	39
1.3 Клінічна цінність біомаркеру неоптеріну при туберкульозі та інших захворюваннях	42
РОЗДІЛ 2	
Матеріали і методи використані у дослідженні.....	49
2.1 Ретроспективний фрагмент дослідження: матеріали та методи використані у епідеміологічному аналізі	49
2.2 Ретроспективний фрагмент дослідження: клінічна характеристика хворих, методи обстеження та лікування.....	52
2.3 Проспективний фрагмент дослідження: клінічна характеристика хворих, методи обстеження та лікування.....	55
2.4 Статистична обробка результатів дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3	
Аналіз діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу	63
3.1 Частота діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу.....	63
3.2 Структура моно- та полірезистентного туберкульозу	65
3.3 Динаміка діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу ..	67

РОЗДІЛ 4

Аналіз факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз	73
4.1 Аналіз результатів лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз.....	73
4.2 Оцінка схем лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз.....	75
4.3 Визначення факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень	77

РОЗДІЛ 5

Вміст сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення на початковому етапі лікування хворих на туберкульоз легень	82
5.1 Початкові показники вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у сироватці крові хворих на туберкульоз, в залежності від профілю чутливості збудника до антимікобактеріальних препаратів.....	82
5.2 Аналіз початкових показників вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у сироватці крові пацієнтів у групах з різною ефективністю лікування в інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії.....	85
5.3 Взаємозв'язки між сироватковим неоптеріном та основними критеріями оцінки специфічного туберкульозного процесу	88

РОЗДІЛ 6

Динаміка вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз з різною ефективністю лікування	92
6.1 Аналіз показників визначених наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії	93
6.2 Аналіз показників визначених наприкінці антимікобактеріальної терапії.....	94
6.3 Оцінка життєдіяльності лейкоцитів у венозній крові хворих на туберкульоз легень	96

РОЗДІЛ 7

Прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень	101
7.1 Обґрунтування побудови математичної моделі прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень.....	101
7.2 Результати апробації моделі прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ	112
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТКИ.....	153
Додаток 1 Типові цитограми представників груп порівняння	153
Додаток 2.СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	155
Додаток 3 КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАНЬ І СКОРОЧЕНЬ

7AAD – 7-аміноактиноміцин,
Е – етамбутол,
Н – ізоніазид,
Нр-ТБ – ізоніазид-резистентний ТБ,
Km – канаміцин,
Lfx – левофлоксацин,
n – абсолютне число,
Р – ймовірність,
r – кореляція за Пірсоном,
R – кореляція за Спірманом,
R – рифампіцин,
RR-ТБ – R-resistant tuberculosis,
Q – фторхінолони,
S – стрептоміцин,
S-H – одиниці виміру сероглікоїдів,
Z – піразинамід,
 χ^2 – непараметричний критерій Пірсона,
 ϕ – емпіричний кут Фішера,
Абс. – абсолютна величина,
АлАТ – аланінамінотрансфераза,
АсАТ – аспартатамінотрансфераза,
АМБТ – антимікобактеріальна терапія,
АМБП – антимікобактеріальний препарат,
БЗ - біомаркери запалення,
ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я,

ВШ – відношення шансів,
ГБ – гаптоглобін,
г/л – грам на літр,
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота,
ЕЛ – ефективне лікування,
ІФ – інтенсивна фаза протитуберкульозної терапії,
МБТ – мікобактерія туберкульозу,
МГ – молекулярно-генетичний метод,
МР ТБ – мультирезистентний туберкульоз,
НЛ – невдача лікування,
нмоль/л – наномоль на літр,
ПР – побічна реакція,
пре-РР ТБ - прерозширенорезистентний туберкульоз,
ПФ – підтримуюча фаза,
РР ТБ – розширенорезистентний туберкульоз,
СМ – серомукоїди,
СНІД – синдром набутого імунодефіциту,
СРБ – С-реактивний білок,
ТБ – туберкульоз,
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,
ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α ,
ХР ТБ – хіміорезистентний туберкульоз,
ЦП – церулоплазмін.

ВСТУП

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 [5]. Однією з причин незадовільного стану з ТБ в Україні є широка розповсюдженість резистентних штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), що викликають хіміорезистентний (ХР) ТБ.

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, оскільки захворювання, викликані цими високорезистентними штамми МБТ, найбільш складно піддаються лікуванню та супроводжуються високими показниками летальності. Дослідження стійкості МБТ показали, що монорезистентні та полірезистентні штами є більш поширеними, ніж МР та розширено резистентні МБТ. Глобальна розповсюдженість МРТБ серед нових випадків складає 3,3 %, а моно- і полірезистентних штамів - 17 %. Профіль МБТ з резистентністю до ізоніазиду (H), визначений як найбільш поширений, розповсюдженість якого досягає 9,5 % [9]. В Україні монорезистентність до H серед нових випадків становить 5,3 % та 2,6 % серед повторних випадків [20].

Окрім того, доказової бази, щодо оптимальних ефективних режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) для хворих з моно- і полірезистентним ТБ немає, а тому часто в процесі лікування профіль резистентності МБТ розширюється до МРТБ, що розглядається як невдача лікування (НЛ) та потребує продовження лікування з використанням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [5, 37].

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 [77]. Одним з таких маркерів може бути неоптерін, як індикатор активності клітинно-опосередкованого імунітету, що грає вирішальну роль у перебігу захворювання [57]. Дослідження рівнів неоптерину, як моніторингового критерію дають суперечливі рекомендації щодо його використання [77, 118]. Дані, присвячені використанню неоптерину як маркеру ефективності лікування ТБ у доступних наукових джерелах є малочисельними.

Проведений аналіз огляду літератури показав, що механізми апоптозу лейкоцитів на тлі хіміотерапії ТБ легенів 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 [72]. Тому його вивчення в період інтенсивної фази (ІФ) лікування у хворих на ТБ легень, дозволить розширити знання патогенетичних механізмів запрограмованої загибелі клітин при ТБ легенів.

На сьогодні вивчено багато різноманітних біомаркерів, які відображають ланки специфічного процесу розвитку та інволюції ТБ у організмі людини, деякі з них віддзеркалюють ефективність терапії та результат лікування [77]. Проте досі не були виділені прогностичні критерії ефективності лікування на різних його етапах. Результат прогнозування ефективності хіміотерапії, може бути використаний, як критерій для своєчасного призначення індивідуальних схем АМБТ, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на ТБ загалом.

Враховуючи вище означене проведення комплексного дослідження та оцінка нових сучасних критеріїв моніторингу ефективності лікування з виділенням предикторів ефективності хіміотерапії є актуальним.

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). Здобувач була відповідальним виконавцем цієї роботи.

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку зростання рівнів моно- та полірезистентного туберкульозу та його фактори неефективного лікування у Харківській області за період 2012–2017 рр.

2. Порівняти початкові рівні сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз легень та у практично здорових донорів, визначити доцільність вивчення рівня неоптеріну у хворих на туберкульоз легень.

3. Визначити динаміку вмісту сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення у пацієнтів з моно- та полірезистентним туберкульозом та туберкульозом зі збереженою чутливістю МБТ до антимікобактеріальних препаратів з різною ефективністю лікування.

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

5. Розробити модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень на основі початкових показників сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

Наукова новизна одержаних результатів:

Отримано нові наукові дані щодо поширення моно- та полірезистентного туберкульозу до ізоніазиду 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 факторами неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ є побічні реакції на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише АМБП I ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

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

Установлені особливості зміни вмісту неоптеріну за умов різної ефективності лікування в ІФ лікування. Так, при ефективному лікуванні відбувається достовірне зниження рівня неоптеріну, що досягає контрольних значень наприкінці лікування, при неефективному та подовженому лікуванні в ІФ такої тенденції не визначено. Динаміка рівнів неоптеріну 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 неоптеріну виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу ≤ 75 % непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом ≥ 75 % непошкоджених лейкоцитів.

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

Практичне значення отриманих результатів:

Підвищення рівнів неоптеріну удвічі вище референтних значень (>10 нмоль/л) у пацієнтів на моно- та полірезистентний 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 неоптеріну, серомукоїдів 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 «Сєверодонецька міська багатопрофільна лікарня», протитуберкульозне відділення КВПВ №1, м. Сєверодонецьк; КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», м. Харків, Обласний протитуберкульозний диспансер №3, м. Зміїв.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно визначено напрямки 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, симпозіумів.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ХХІ столітті проблема резистентності бактерій до антибіотиків стала глобальною у сфері охорони здоров'я. Експерти стурбовані тим, що ера антибактеріальних препаратів незабаром скінчиться. Резистентність значно розповсюджена серед таких збудників, як МБТ, гонококк, ентеробактерії, золотавий стрептококк та ін. Така розповсюдженість резистентних штамів загрожує спростувати великі успіхи що були досягнуті у боротьбі з інфекційними захворюваннями [1, 2, 3].

У 2018 р. діагноз ТБ був встановлений у 10 млн. людей та з них 1,2 млн. померли, що робить ТБ найбільш смертоносним інфекційним захворюванням [4]. ТБ залишається актуальною медико-соціальною проблемою як України, так і багатьох інших країн що розвиваються. Незважаючи на поступові покращення епідеміологічної ситуації, показники нашої країни є майже в 10 разів більшими за показники розвинутих країн та, за даними ВООЗ, наша країна відноситься до країн з високою поширеністю ТБ [5, 6, 7, 8]. Особливо не задовільними є показники з ХР ТБ - у 2014 році Україна вперше увійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем МР ТБ [9].

1.1 Аналіз поширеності та ефективності лікування моно- та полірезистентного туберкульозу в сучасних умовах

Загальновідомим та прийнятим є поняття ХР ТБ, як форми ТБ, при якій пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більше АМБП, що підтверджено результатами ТМЧ МБТ [2, 10, 11, 12].

Відповідно до попередніх міжнародних класифікацій виділяють декілька категорій ХР ТБ: монорезистентний ТБ – коли виявляється стійкість МБТ до одного з АМБП I ряду; полірезистентний ТБ – коли

збудник ТБ виявляє стійкість до 2-х та більше АМБП I ряду, за винятком комбінації найбільш ефективних АМБП - Н та R; МР ТБ – визначається наявністю, як мінімум, стійкості МБТ до Н та R або до Н та R та інших АМБП I ряду; РР ТБ – визначається, коли мультирезистентна МБТ має також резистентність до АМБП II ряду, а саме до препаратів з групи Q та одного ін'єкційних препаратів (Km, Cm, Am); також наразі виділяють пре-РР ТБ – коли мультирезистентний збудник виявляє стійкість лише до Q або лише до ін'єкційного АМБП [10, 11].

Відповідно до сучасної класифікації окремо виділені такі категорії ХР ТБ, як Н-резистентний ТБ та R-резистентний ТБ, за міжнародною номенклатурою - Нr-ТБ та RR-ТБ. Н-резистентний ТБ викликаний штамми МБТ стійкими до Н, але чутливими до R, що підтверджено культуральними дослідженнями. R-резистентний ТБ, у свою чергу, може бути як чутливим, так і стійким до Н, тобто об'єднує такі поняття, як моно- та полірезистентний до R ТБ та МР ТБ [12].

Багаточисельні епідеміологічні дослідження показують, що мультирезистентні та розширенорезистентні штамми МБТ швидко розповсюджуються по світу, деякі дослідники також повідомляють про тотальності до АМБП штамми МБТ [13, 14, 15]. Згідно з глобальними дослідженнями ВООЗ, поширеність резистентного ТБ у деяких країнах досягає 70,4%. Така ситуація вказує на необхідність оптимізації роботи з виявлення, діагностики, лікування та профілактики ТБ.

Програми боротьби з ТБ загалом зконцентровані на 4 категорії лікування ТБ, включно з МР ТБ, оскільки ці високорезистентні штамми найбільш складно піддаються лікуванню та супроводжуються високими показниками смертності. Однак було виявлено що монорезистентні та полірезистентні МБТ більш поширені, ніж МР/РР МБТ - розповсюдженість МР/РР ТБ серед нових випадків склала 3,3 %, а моно- та полірезистентних штамів склала приблизно 17 % [4, 15]. Всі профілі стійкості до Н досягають

60,3 %, R – 44,4 %. У вітчизняній літературі вчені також звернули увагу на вивчення поширеності моно- та полірезистентності МБТ [17, 18].

Відзначено, що найбільш поширеним монорезистентним профілем МБТ є Н-монорезистентний, поширеність якого доходить до 9,5 % (від 0,0 % до 12,8 % серед нових випадків та від 0,0 % до 30,8 % серед повторних випадків, в залежності від регіону) [15].

У Європейському регіоні ВООЗ, куди входить і Україна, Н-монорезистентний ТБ серед нових випадків реєструється у 4,9 % пацієнтів, що є у 1,5 разів менше за загальний показник, та у 15,3 % повторних випадків, що є у 1,3 рази більше за загальний показник. Резистентність МБТ до Н незалежно від наявності або відсутності резистентності до R становить 10,7 % серед нових та 27,2 % серед повторних випадків ТБ, тобто середній показник — 18,9 % [16].

Цікавими є результати дослідження поширеності ХР ТБ серед пацієнтів дитячого віку, які вказують на те, що у кожної 8 дитини що хворіє на ТБ у світі захворювання викликане МБТ з резистентністю до Н, у Європейському регіоні ВООЗ цей показник є удвічі більшим. Автори наголошують, що такі дані вказують на постійну передачу збудника від дорослих хворих до дітей, а також на необхідність враховувати ризик такої стійкості при формуванні схем АМБТ та хіміопрофілактики [17].

Локальні показники поширення та динаміки розвитку резистентності МБТ до Н складно оцінювати через різний підхід до проблеми та дизайн досліджень. Проте загальними є висновки про значний приріст за останні дві декади. Так, стаття іранських вчених вказує на те, що монорезистентність до Н мали більше 9,4 % хворих, серед тих, хто був обстежений ТМЧ у 2011 році, доля цих пацієнтів збільшилася удвічі за період з 2004 р. по 2011 р. [18]. Загальна стійкість МБТ до Н в Ірані складає 12,8 % серед нових випадків та 40,1 серед повторних випадків ТБ [19].

Дослідження проведене у Індії акцентує на великій частці монорезистентності до Н у структурі ХР ТБ [20]. Канадські вчені доповідають,

що стійкість МБТ до Н реєструється значно частіше за інші у Північній Америці, 6,3 % випадків ТБ мали Н-резистентний ТБ [21]. Середній показник поширеності резистентності до Н у Російській Федерації за період 2011-2018 рр. складає 12,6 % серед усіх випадків ТБ. Автори розглядають такі штами МБТ, як попередників для мультирезистентних штамів МБТ [22].

У вітчизняній літературі вчені також звернули увагу на вивчення поширеності моно- та полірезистентності МБТ [23, 24, 25]. Останні дослідження виявили, що монорезистентність збудника ТБ до Н в Україні серед нових випадків становить 5,3 % та 2,6 % серед повторних випадків. При цьому відомо, що резистентність МБТ до Н незалежно від наявності або відсутності резистентності до R в Україні становить 37,3 % серед нових та 65,8 % серед повторних випадків ТБ [23]. Тобто частота резистентності МБТ до Н в Україні є у 3,5 разів більша серед нових випадків та у 2,4 разів більша серед повторних випадків ТБ, ніж частота у світі, що підтверджує статус України, як країни з великим тягарем ТБ резистентного до АМБП [24].

Ефективне лікування – профілактичний захід і основна ланка в розриві епідемічної ланцюжка передачі інфекції, яке також є запорукою зменшення захворюваності та смертності від ТБ [27, 28]. Результати лікування з використанням стандартних режимів АМБТ у нових і повторних випадків ТБ не досягають мети встановленої дійсною стратегією боротьби з ТБ «End TB» («Покласти край ТБ»), згідно з якою ефективність терапії, для контролю та подолання цього інфекційного захворювання, повинна складати більше 90%. Крім того, цей індикатор є рівнозначним як для чутливого до АМБП ТБ, так і до ХР ТБ [29]. Ефективна терапія грає центральну роль у будь-якій стратегії боротьби з ТБ і має ґрунтуватися на гарантованих індикаторах або біомаркерах для своєчасного введення альтернативних режимів лікування. Відомо, що наявність резистентності МБТ до АМБП значно знижує результати лікування ТБ.

Одним з найбільш ефективних АМБП вибору для АМБТ є Н– чистий гіدразид ізонікотинової кислоти, основною властивістю є його бактерицидний ефект на МБТ. Н інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразу та гальмує синтез міколевих кислот клітинної стінки мікобактерій туберкульозу. Препарат має високу бактеріостатичну активність стосовно МБТ, затримуючи їх ріст у концентрації 0,03 мкг/мл. Особливо активний щодо мікроорганізмів, які швидко розмножуються. Слабко впливає на збудників інших інфекційних хвороб. При парентеральному введенні швидко проникає в тканини організму, біологічні рідини. Проходить через гемато-енцефалічний бар'єр, особливо при запаленні мозкових оболонок, проникає в кістки, метаболізується у печінці залежно від генетичних особливостей людини з більш високою чи більш низькою швидкістю, згодом виводиться нирками. Період напіввиведення в осіб з більш високою швидкістю метаболізму Н становить 0,5-1,5 години з більш низькою - 4-6 годин. Виводиться переважно з жовчю, 30 % дози екскретується з сечею. Н впливає на МБТ, що знаходяться внутрішньоклітинно або позаклітинно, на МБТ на різних етапах розвитку [30, 31].

Протитуберкульозна дія Н була відкрита у 1952 році, з тих пір цей препарат став основою лікарської терапії хворих на ТБ, і певний час використовувався навіть у вигляді монотерапії. Практично одночасно, з 1955 року, почали з'являтися дослідження резистентності МБТ до цього АМБП.

Враховуючи те, що Н є основою емпіричних схем лікування ТБ у всьому світі та є практично єдиним засобом, що використовується для хіміопрофілактики ТБ або лікування латентної ТБ інфекції [32, 33]. резистентність до цього АМБП є значною проблемою для медицини і дослідження її розповсюдження та факторів, що впливають та розвиток є одним з завдань для науковців.

Завдяки здобуткам молекулярної біології стало відомо, що стійкість до АМБП викликана мутаціями генів МБТ. Встановлено декілька мутацій, що відповідають за резистентність до Н. У 50-60% випадків, видозміни

відбуваються у гені *katG* у 315 кодоні, при цьому значно знижується або взагалі блокується каталазна і пероксидазна активність МБТ, внаслідок цього Н в клітинах МБТ не активується, синтез міколових кислот не порушується, бактерії продовжують функціонувати [34, 35, 36].

Другим встановленим механізмом розвитку резистентності є мутація в гені *inhA*, що кодує енол-кислу фосфатредуктазу [35]. Частота такої мутації становить від 20 до 34%, зміни можуть зачіпати як промоторну ділянку гена, викликаючи тим самим суперекспересію ферменту, так і функціональну послідовність, що зумовлює зниження афінності ферменту до активного з'єднання ізонікотинової кислоти і NAD (H). Мутації в генах *katG* і *inhA* є найбільш поширеними і значущими, однак 10-15% ізолятів, стійких до Н не несуть змін в цих генах, що говорить про можливе існування інших механізмів стійкості, на сьогодні активно вивчаються генетичні мутації у генах *fabG* та *ahpC* [17, 22, 23]. Діагностика мутацій, асоційованих з резистентністю до АМБП можлива за допомогою генотипових або МГМ досліджень, в основі яких лежить полімеразна ланцюгова реакція.

Вплив резистентності на властивості МБТ та їх взаємозв'язок не визначений остаточно. Сучасні дослідження демонструють складність взаємозв'язків генетичних мутацій, що відповідають за резистентність та властивості МБТ [38, 39]. А попередні дослідження проведені експериментальним біологічним методом підтверджують відмінності у вірулентності різних штамів МБТ та різних профілей резистентності, та встановлюють що МБТ з резистентністю до Н, мають низьку вірулентність для експериментальних тварин [40].

Більшість літературних джерел, які вивчали проблему ТБ стійкого до Н мають спільну парадигму про те, що неефективне його лікування є фактором поширення МР ТБ. Тому на наступному етапі огляду літератури ми провели вивчення ефективності лікування Н-резистентного ТБ.

У 2017 році були опубліковані данні мета-аналізу, щодо результатів лікування Н-монорезистентного ТБ АМБП I ряду, згідно до яких імовірність НЛ ТБ та/або рецидиву у пацієнтів з Н-монорезистентним ТБ при лікуванні лише АМБП I ряду, є вищою у 4,5 разів, а розширення профілю резистентності у 6 разів вищою, порівняно з результатами лікування чутливого до АМБП ТБ. Автори вважають, що емпіричні схеми лікування ТБ, особливо у країнах з високим рівнем стійкості до Н, можуть бути однією з причин розвитку епідемії МР ТБ [41]. Подібні висновки представляють науковці з Мехіко, за результатами яких лікування Н-монорезистентного ТБ за стандартною схемою має статистично достовірно вищі показники смертності та НЛ, ніж пацієнти зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП [42].

Нами була проаналізована низка робіт міжнародних авторів, що вивчали результати лікування ТБ з монорезистентністю до Н, за даними яких показники ефективності коливаються від 55 % до 95 %.

Низькі показники ефективності лікування Нр-ТБ у 56%, представило дослідження з Індії, що було проведено на пацієнтах з повторними випадками ТБ з позитивною мікроскопією мокротиння на МБТ, які лікувалися лише АМБП I ряду в продовж 8 місяців [43].

Результати лікування Нр-ТБ, а також фактори ризику, щодо його виявлення вивчали британські вчені. Вони помітили значний приріст ТБ з такою резистентністю МБТ у Лондоні та проаналізували історії хвороб пацієнтів з 1995 по 2006 роки. У пацієнтів з Нр-ТБ відмічалися невисокі показники ефективності лікування – від 55% до 65%, порівняно з результатами лікування ТБ у контрольній групі, в яких показник коливався від 79% до 83% [44].

Подібні результати – 65%вилікуваних, мали у Південно Африканській Республіці. У даній публікації вчені звертають увагу висновки та рекомендації авторів, що пацієнти зі стійкістю до Н потребують суворого

моніторингу, оскільки є у групі ризику до розвитку мультирезистентного ТБ, а також до невдачі лікування [45].

Показника ефективності лікування у 71% досягли у Грузії - країні з високою захворюваністю на ТБ та ТБ резистентного до АМБП. Дослідники помітили, що результати були значно гіршими серед пацієнтів старшого віку та повторними випадками лікування [46].

Вищими були показники ефективності у Данії – країні з низьким рівнем ТБ та поширеності резистентності МБТ – 80%. Всі пацієнти, що брали участь у дослідженні були обстежені швидкими генотиповими методами та отримували лікування АМБП I ряду [47].

Про високі результати повідомляють вчені з Південної Кореї, де 92% пацієнтів отримали ефективне лікування, проте у висновках зазначено, що для цих пацієнтів існує велика вірогідність невдачі лікування та розширення профілю резистентності до мультирезистентного ТБ [48].

Найвищі показники лікування ТБ зі стійкістю до Н мали у Сполучених Штатах Америки (Сан-Франциско) – 95%, проте авторами зазначається, що необхідно розробити нову ефективну схему, оскільки стандартне лікування часто було продовжено, а також супроводжувалося непереносимістю або побічними реакціями на АМБП I ряду, особливо на піразинамід (Z) [49].

Досвід використання АМБП II ряду для лікування Н-стійкого ТБ також описаний у літературних джерелах, так у ретроспективному дослідженні проведеному у США (Атланта, Джорджія) режим терапії АМБП I ряду (3 препарати, виключаючи Н), з включенням фторхінолонів (Q), середнім терміном лікування 9,7 місяців, показав результати лікування – 83% вилікуваних, що повністю відповідає результатам лікування пацієнтів з ТБ без стійкості [50].

Результати у 84,4% вилікуваних доповідає канадське дослідження (Британська Колумбія), в яке були включені пацієнти з Нр-ТБ, проаналізовані режими лікування були різноманітні (30 видів режимів). Автори помітили, що пацієнти які лікувалися лише АМБП I ряду (3-х

компонентний режим), мають більшу вірогідність рецидиву, ніж пацієнти що отримували режим з Q [51]. Ефективність лікування у 84% демонструє дослідження з Бірмінгему, Великобританія, де більшість пацієнтів отримували індивідуалізоване лікування з використанням АМБП II ряду, або без них, середньою тривалістю 11 місяців. 7% пацієнтів завершили лікування незадовільно у зв'язку з розширенням резистентності МБТ до мультирезистентності. Однією з цілей дослідження було визначення факторів предикторів для Н-стійкого ТБ, проте вплив жодного з чинників що аналізувалися (гендерні, етнічні, клінічні) достовірно не підтвердився [52].

Загальну високу ефективність лікування доповідають канадські вчені — 91,8 %. Достовірних відмінностей між режимами з та без використання Q, а також тривалості їх лікування, знайдено не було [21].

Про високі показники ефективності лікування хворих на ТБ з монорезистентністю до Н, що підтверджувалося розсмоктуванням вогнищево-інфільтративних змін у 91,7 % випадків, загоєнням порожнин деструкції – в 95,8 % і припиненням мікобактеріовиділення в усіх хворих, доповідають вітчизняні науковці [53]. Автори рекомендують схеми тривалістю від 6 до 9-12 місяців, в залежності від перебігу захворювання. До 3-х АМБП I ряду додатково призначався фторхінолон (левофлоксацин або моксифлоксацин), що відповідає сучасним тенденціям у лікуванні таких пацієнтів [11].

У 2018 ВООЗ були видані рекомендації, щодо лікування ТБ стійкого до Н та чутливого до R, у них доповідається, що з 2015 р. було проведено 3 рандомізованих когортних дослідження, метою яких було встановити роль Q у лікуванні Н-резистентного ТБ, можливість його використання для скорочення режиму лікування. Результати цих досліджень не дають об'єктивних даних для рекомендацій конкретного режиму лікування для таких пацієнтів. Проте, основними рекомендаціями є: - (H) RZE + Q для пацієнтів, в яких встановлений Н-резистентний профіль МБТ до початку

лікування; - 6 RZE + Q для пацієнтів, в яких резистентність встановлена в процесі лікування, після підтвердження чутливості до R МГ дослідженням; - рекомендовано використання МГ досліджень Xpert MBT/RIF та GenoType MTBDRplus (Hain), за можливості, для коректного відбору пацієнтів; - не рекомендується використання S та інших ін'єкційних препаратів; - для впровадження вказаного режиму необхідно вивчити локальну стійкість МБТ до Q. Зазначено, що всі ці рекомендації мають дуже низький рівень доказовості [11].

Таким чином проаналізувавши більше 40 сучасних джерел літератури з різних куточків світу, що присвячені проблемі моно- та полірезистентного ТБ, можна зробити загальний висновок, що проблема моно- та полірезистентного ТБ є актуальною для різних регіонів та недостатньо вивченою. Більшість авторів вважає, що ефективність лікування ТБ стійкого до H, але чутливого до R — є одним з факторів впливу на епідемію МР ТБ. Вважаємо, що проведення ретроспективних та проспективних досліджень для визначення регіональних аспектів моно- та полірезистентного ТБ — епідеміологічних та бактеріологічних особливостей, ефективності діагностики та лікування таких пацієнтів, визначення найбільш ефективних режимів лікування, є вкрай актуальним, особливо для України, як країни з високим тягарем МР ТБ.

1.2 Механізми формування неоптеріну, його прозапальна та проапоптична активність

Клітинний, або клітинно-опосередкований імунітет, здійснюється антиген-специфічними Т-лімфоцитами. Він відбувається за рахунок кооперації макрофагів і Т-хелперів (Th), або цитотоксичних Т клітин та Т-хелперів. В імунопатогенезі ТБ клітинно-опосередкований імунітет відіграє ключову роль, це обумовлено різними факторами взаємовідносин у системі «організм-хазяїн – організм-збудник». Перш за все, на це впливає

внутрішньоклітинне перебування МБТ у організмі людини, коли жодні антитіла не можуть досягнути збудника інфекції [54, 55, 56].

Неоптерін був вперше виділений у 1963 р. з личинок бджіл, пізніше у 1967 р. був визначений японськими вченими у сечі людини [57]. У організмі людини неоптерін синтезується тоді, коли Т-лімфоцити продукують лімфокіни, такі як гамма-інтерферон, та інші різноманітні медіатори, за допомоги яких Т-лімфоцити «впізнають» чужерідні клітини або клітини що піддалися мутації у власному організмі. Моноцити, макрофаги та дендритні клітини стимулюються цими інтерферонами та, в свою чергу, синтезують і виділяють неоптерін [57, 58, 59, 60]. Меншою мірою джерелом виділення можуть бути ендотеліальні клітини, ниркові епітеліальні клітини, фібробласти та навіть клітини гладкої м'язової тканини [57].

Система макрофагу є основним елементом першої лінії захисту організму від інфекції. Проте прийнято вважати, що роль макрофагів в іммунопатогенезі туберкульозної інфекції неоднозначна, оскільки, з одного боку, вони виконують фагоцитарну та антиген-представницьку функції, в той час як з іншого боку, служать основним резервуаром патогену в тканинах, так як особливістю МБТ є здатність інфікувати макрофаги і розмножуються всередині них за рахунок розмежування механізмів фагоцитозу і внутрішньоклітинного претравлення [61, 62]. Тому вивчення неоптерину становить значну теоретичну цінність для розуміння патогенетичних та імунологічних процесів при ТБ, оскільки може дати можливість охарактеризувати імунну відповідь системи макрофагу при специфічному туберкульозному запаленні.

Гамма-інтерферон є єдиним цитокіном, який продукує значну кількість неоптерину, інші цитокіни не можуть викликати синтез неоптерину безпосередньо, проте можуть стимулювати його вивільнення утвореного гамма-інтерфероном. Таким чином, ступінь активації Т-лімфоцитів, особливо клітин Th-1, які є відповідальними за виробництво гамма-

інтерферону і інтерлейкін-2, має велике значення для утворення неоптеріна, що робить його показником прозапального імунного статусу [56, 57, 58].

Процес синтезу та вивільнення неоптеріну схематично представлений у роботі американських вчених, що вивчали його рівні у дорослих що проживають в “закритому” обмеженому в контактах середовищі (община Аміши) в залежності від інфекційного агента, що провокував імунну відповідь. Встановлено, що хронічні інфекції та носійство інфекційних агентів не викликає підвищення рівня неоптеріну, на відміну від гострих “нових” інфекцій [63].

Отже, неоптерін – біомаркер, що синтезується активованими моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами при стимуляції гамма-інтерфероном виробленим Т-лімфоцитами [56, 57, 58, 63, 92]. Він виділяється у відповідь на цитокіни, що вивільняються за допомогою Т-лімфоцитів та природних клітин кілерів, що робить неоптерін індикатором активації клітинно-опосередкованого імунітету та прозапальним біомаркером, реактантом на різноматні подразники від інфекцій, пов'язаних з активацією Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів до злоякісних та аутоімунних захворювань, процесу відторгнення трансплантованих органів, і атеросклерозу [56]. Основною відмінністю неоптеріну від біологічно лабільних цитокінів є стабільність його молекулярної структури у рідинах організму.

Доведеною є роль неоптеріну у індукції синтезі оксиду азоту, який шляхом впливу на міжклітинні та внутрішньоклітинної молекули, запускає імунну відповідь та певним чином регулює імунну систему [64, 65]. Оксид азоту є адаптативною ланкою патогенезу і контролю інфекційних, пухлинних, аутоімунних процесів та хронічних дегенеративних захворюваннях [64]. Проте при гіперпродукції оксиду азоту він стає небезпечним пошкоджуючим фактором для організму. Відомо, що в умовах окисного стресу оксид азоту взаємодіє з супероксидним аніоном, у результаті чого утворюється пероксинітрит. Саме з ним пов'язана руйнуюча

дія оксиду азоту на біологічні макромолекули. Зокрема, білки та ліпіди, що у свою чергу, призводить до зрушення рівноваги між процесами інактивації активних форм кисню, яке зумовлює порушення структури і функції клітинних мембран та закінчується загибеллю клітини [65, 66]. Таким чином неоптерін визначається проапоптичний біомаркер, що також було підтверджено експериментальним шляхом [64, 67, 68].

Клітинна загибель за умови дії інфекційних агентів реалізується різними шляхами та залежить від типу клітин макроорганізму та їх фізіологічного стану, стадії інфекції, інфікуючої дози та факторів вірулентності патогену. На сьогодні відомі такі види смерті клітин, як некроз, апоптоз, аутофагія, ентоз, параптоз, апонекроз та ін. [69, 70, 71]. З них найбільш провідним та добре вивченим в аспекті ТБ є апоптоз, тобто запрограмована клітинна смерть. Апоптоз - є нормальним фізіологічним імуномодульованим процесом, який активується у відповідь на клітинний стрес або метаболічні порушення [56, 65, 70, 71, 72, 73, 74].

Загалом, у системі «організм-хазяїн»-«організм-збудник» апоптоз має три патогенетичні задачі та шляхи їх вирішення: апоптоз як механізм знищення клітин «організму-хазяїна»; апоптоз як пусковий механізм запалення; апоптоз як захисний механізм «організму-хазяїна» [56, 70, 72]. В залежності від ефективності реалізації задач апоптозу, загибель клітин впливає на формування або реакцію імунітету, результат інфекційного процесу, а отже і на перебіг та ефективність лікування захворювання [75].

Потенційна роль неоптеріну в активації апоптозу визначається у поданні проапоптотичних сигналів, які викликають вивільнення цитохрому С із мітохондрій. Згодом активізується каскад ферментів (каспаз), що нарешті призводить до фрагментації ДНК. Ймовірно неоптерін ініціює апоптоз за допомогою окисного стресового шляху, тоді як ФНП-α та інші цитокіни, потребують специфічних рецепторів загибелі клітин і різні механізми внутрішньоклітинної сигналізації для активації мітохондрій. Це

допускає синергічні ефекти неоптеріну та ФНП-α щодо активації запрограмованої загибелі клітин [58].

1.3 Клінічна цінність біомаркеру неоптеріну при туберкульозі та інших захворюваннях

Біологічний маркер або біомаркер — це характеристика, яка дозволяє об'єктивно оцінювати норму, патологічний процес або реакцію гомеостазу живого організму на терапевтичне втручання [76]. Альтернативним більш широким є визначення біологічного маркеру, як кількісно визначеного біологічного параметру, що як індикатор показує стан здоров'я, ризик захворювання, ефекти довкілля, діагностику захворювання, метаболічні процеси, епідеміологію тощо.

Чисельні дослідження ролі окремих біомаркерів у процесі перебігу ТБ, що ведуться вченими в усьому світі погоджуються у тому, що універсальний індикатор з високими показниками чутливості та специфічності, що має простий та доступний метод виявлення у біоматеріалі ще не визначений [77, 78, 79, 80]. При цьому, кожен з біомаркерів що вивчається має певні обмеження та залежить від безлічі факторів. Основними чинниками впливу на рівні біомаркерів прийнято вважати расу, вік, стать, фактори впливу зовнішнього середовища, гормональний статус людини, існування асоціації циркулюючих маркерів, супутні захворювання, як інфекційного, так і неінфекційного походження, медикаментозне лікування та ін. [81]. Окремим чинником можна вважати багатогранність патогенетичних процесів розвитку ТБ.

На догоспітальному етапі та в процесі лікування ТБ для оцінки стану макроорганізму найбільш широко використовується оцінка характеристик запалення, всі етапи якого супроводжуються утворенням властивих їм власних комплексів біологічно активних сполук, виділенням медіаторів запалення, вивільненням білків-реактантів гострої фази, змінами у системах згортання крові та мікроциркуляції, розвитком ендотеліальної дисфункції та

ін. [54, 55, 56, 65, 92]. Проте найбільш обґрунтованою позицію для практичної медицини є комплексна оцінка гуморального та клітинно-опосередкованого імунітету.

Останнім часом спостерігається виключно швидке розширення сфери використання неоптерину в клінічній практиці, що визначається збільшенням кількості публікацій у основних базах даних. Це пов'язано з тим, що дослідження вмісту неоптерину в біологічних рідинах організму являє собою альтернативний підхід до вивчення імунних реакцій, який пов'язаний з кількісним аналізом біохімічних змін, індукованих цитокінами.

У клінічному плані на сьогодні неоптерин активно вивчається в аспекті розвитку та діагностики багатьох захворювань, пов'язаними з активацією Т-лімфоцитів та природних клітин-кілерів. Вимірювання його концентрації в рідинах організму людини використовується в багатьох різних областях сучасної медицини [82].

Підвищення рівнів неоптерину описано у численних клінічних дослідженнях, що проводилися у хворих з інфекціями бактеріальної етіології [57, 83, 84], вірусного походження, включно з ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами [57, 86, 87, 88, 89, 90], інфекціями паразитарного походження [57, 91, 92], при септичних станах [57, 93, 94]. У науковій літературі обґрунтовано дослідження неоптерину у хворих з різним спектром аутоімунних захворювань [94, 96, 97], злоякісних пухлин [98, 99]. Атеросклероз, як системне запальне захворювання, також характеризується вивільненням прозапальних біомаркерів, неоптерину в тому числі, що знайшло певне застосування у кардіології та терапії внутрішніх хвороб. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину у плазмі крові та клінічним перебігом ішемічної хвороби серця [100, 101].

На нашу думку особливу зацікавленість викликають дослідження неоптерину у хворих з різними захворюваннями дихальної системи. Так, дослідження рівнів неоптерину у пацієнтів з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень показало дуже помірне підвищення

рівнів, порівняно з іншими показниками (СРБ та прокальцитоніном), а також жодних кореляцій з різними патогенами, при цьому високі концентрації біомаркерів у період загострення корелюють з несприятливим короткостроковим прогнозом [102, 103]. Дослідники визначили підвищення неоптеріну та інших сполук, як корисний показник для диференційної діагностики негоспітальної пневмонії та загострення хронічного обструктивного захворювання легень [103]. Асоціація концентрації неоптеріну з тяжкістю перебігу пневмоній відзначають дослідження проведені як серед дорослих пацієнтів [83, 85, 104], так і серед дитячого контингенту [84, 105]. Було помічено що у дітей вміст неоптеріну статистично вищий, ніж у здорових, а також не корелює з класичними біомаркерами запалення, що автори рекомендують використовувати як диференційний маркер вірусних інфекцій нижніх дихальних шляхів [105]. Виявлення високих концентрацій неоптеріну корелювало з несприятливим прогнозом пневмонії та розвитком ускладнень таких як дихальна недостатність, шок, потреба у реанімаційних заходах, смерть [106].

При ТБ неоптерін розглядається перш за все, як діагностичний маркер цієї хвороби та як індикатор «переходу» латентної форми до активного захворювання [57, 80, 98, 104, 107, 108, 109, 110].

У деяких публікаціях висвітлені рекомендації використовувати визначення неоптеріну для диференційної діагностики латентної туберкульозної інфекції та активного ТБ. Британські вчені виявили, що неоптерін є відповідним маркером для відображення активності ТБ, оскільки співвідношення неоптеріну/креатиніну в сечі хворих на ТБ значно вище порівняно з інфікованими особами [107, 108]. Відповідна тенденція спостерігається у визначеннях вмісту неоптеріну у сироватці крові що представляють дослідження турецьких авторів [109]. Це підтверджується іншими дослідженнями проведеними на вказаних групах, де визначили високу специфічність - 92 % та помірну чутливість - 51 % виміру вмісту

неоптеріну у плазмі крові, у порівнянні з показниками методики визначення протитуберкульозних антитіл — 94 % та 54 %, відповідно [110].

Попередні дослідження вмісту неоптеріну у крові та сечі хворих на ТБ показують значну варіативність рівня показника та визначають деякі відмінності в залежності від факторів туберкульозного процесу. Так при вивченні клінічної форми ТБ, встановлено що високі рівні неоптеріну відзначаються при інфільтративному ТБ, менші при формуванні туберкуломи та значно менше при хронічних формах туберкульозного процесу (наприклад, фіброзно-кавернозній формі) [111, 112, 113]. Подібні дані мають дослідження, щодо неоптеріну при різних ступенях поширення специфічного запалення в легенях — значне підвищення при помірно поширеному, менше при обмеженому та значно менше при поширеному ТБ [112, 114].

При аналізі вмісту неоптеріну в залежності від типу випадку ТБ більш високі показники встановлені при повторних, ніж при нових випадках ТБ. Окрім того була встановлена статистично достовірна кореляція між підвищенням рівнів неоптеріну ≥ 10 нмоль/л та клінічними симптомами кровохаркання та зниження ваги [115].

Окремі дослідження повідомляють про наступну тенденцію - у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ вміст неоптеріну в сироватці крові є удвічі вищим у порівнянні з хворими на ТБ з негативним ВІЛ-статусом [86, 116, 117]. Серед пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ найвищі рівні відзначаються при зниженні клітин CD4 менше 200 на 1 мкл. Також у обох групах пацієнтів з ТБ з та без ВІЛ-інфекції виявлено зворотню кореляцію рівнів неоптеріну з кількістю лімфоцитів CD4, що може розглядатися як вплив активації імунної системи на розвиток лімфоцитопенії асоційованої з ТБ [86].

Також вивчені були рівні неоптеріну в залежності від типу та генотипу МБТ, проте статистично достовірних відмінностей у хворих на ТБ, який викликаний МБТ людського типу та бичачого типу [118] та у хворих на

ТБ викликаного МБТ генотипу BceJin та інших генотипів не було визначено [113].

Додаткового висвітлення потребує питання плевриту, встановлено що вміст неоптерину в плевральній рідині значно вищий при туберкульозній етіології процесу у порівнянні з метастатичним плевритом, однак автори не рекомендують його клінічне використання як діагностичний маркер при цій патології [119, 120].

Відомо, що існує рівноцінна чутливість вимірювань неоптерину у сироватці та сечі. Проте матеріалом для дослідження неоптерину у хворих на ТБ за потреби можуть бути сироватка крові, сеча, плевральний випіт, бронхо-альвеолярні промивні води [58, 59, 77, 98, 108, 114, 120, 121]. Деякі дослідження вказують на більш виражене підвищення неоптерину в сечі, ніж у сироватці крові або бронхоальвеолярному лаважі у хворих на ТБ [98]. Інші дослідження пропонують вивчення показнику співвідношення неоптерину та креатиніну. Оскільки, неоптерін виводиться з організму нирками і при значному порушенні клубочкової фільтрації відбувається підвищення рівнів неоптерину у сироватці крові та інших матеріалах, при цьому співвідношення неоптерину до креатиніну залишається стабільним [58, 59].

Малочисельними є дослідження змін рівнів неоптерину у біоматеріалах в процесі АМБТ, роботи присвячені лише ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП, висновки їх є суперечливими [110, 118, 122]. Так, дослідження Turgut T. та співавторів доповідає про достовірне зниження неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ на 2 та 4 місяці лікування у порівнянні з первинними [110]. Так, дослідження проведене у Гамбії вказує на достовірне зниження показників неоптерину наприкінці стандартної 6-тимісячної АМБТ та недостовірне наприкінці стандартної ІФ [118]. Досліджень, які б описували рівні неоптерину та їх зміни у пацієнтів при неефективному лікуванні знайдено не було. Висновок про те, що неоптерін не може розглядатися, як маркер ефективності лікування висловили автори дослідження, що вивчало 70 біомаркерів у 319 хворих на ТБ, оскільки не

визначили достовірних змін на 2 та 3 місяці лікування [77]. Досліджень щодо ролі неоптеріну у прогнозуванні перебігу та неефективності лікування знайдено не було.

Необхідно вказати, що у більшості вищевказаних літературних джерелах відзначається значна варіативність показників неоптеріну та інших біомаркерів, як в середині груп досліджуваних пацієнтів, так і між собою. Сучасним поясненням варіабельності рівнів біомаркерів можна вважати думку, що їх активність є унікальною для кожного індивідууму, оскільки кодується генетично, та формує його персональний біомаркерний підпис (“biomarker signature”). У країнах близького зарубіжжя також зустрічаються наступні терміни – біомаркерний профіль або паттерн, біомаркерна обтяженість. Подібним до вищезазначеного, проте не тотожним, є поняття є протеомічного підпису (“proteomic signature”) [76, 81]. Такий сучасний підхід до вивчення значення біомаркерів широко використовується у багатьох спеціальностях – онкології, кардіології, ендокринології, тощо [123, 124, 125, 126], 127, у фтизіатрії [128, 129, 130]. Враховуючи складні методики, що потребують протеомічні дослідження вітчизняних робіт присвячених біомаркерному підпису при ТБ знайдено не було, проте, це безумовно створює поле для майбутніх наукових досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету. Клінічними базами дослідження були КЗОЗ Обласний протитуберкульозний диспансер №1 та КЗОЗ “ОБЛАСНА ТУБЕРКУЛЬОЗНА ЛІКАРНЯ №1”.

Дослідження складалося з двох основних фрагментів, які були розділені на етапи та відрізнялися методами дослідження, кількістю осіб, критеріями включення/виключення пацієнтів, показниками, що піддавалися аналізу.

2.1 Ретроспективний фрагмент дослідження: матеріали та методи використані у епідеміологічному аналізі

Ретроспективний фрагмент дослідження був проведений з метою об’єктивізації проблеми моно- та полірезистентного ТБ у Харківській області. Аналіз епідемічних показників з ТБ проведено на основі аналітично-статистичних довідників «Туберкульоз в Україні» за період 2012-2017 рр. [6, 7, 8]. Проведено ретроспективний аналіз статистичних форм ТБ – 11 «Звіт про результати дослідження стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз легень, які були зареєстровані 12-15 місяців тому» поквартально за період 2012 – 2017 рр., тобто які фактично представляють результати ТМЧ до АМБП I ряду (окрім Z) у пацієнтів, що були зареєстровані 2011-2017 рр.

Згідно вказаних форм загальна кількість хворих обстежених бактеріологічними методами у Харківській області за вивчений період склала 8570. З цих хворих мікобактеріовиділення бактеріоскопічним та/або бактеріологічним методами було визначено у 73,3 % ($n = 6282$), цим

пацієнтам проведено ТМЧ. За результатами ТМЧ, резистентність до рифампіцину (R) (моно- та полірезистентність до R та більш широкі профілі резистентності МБТ, такі як МРТБ, пре-РРТБ та РР ТБ) була встановлена у 33,8 % (n = 2122), резистентність до інших АМБП I ряду (окрім H та R) встановлена у 6,6 % (n = 413) та ці хворі були виключені із подальшого аналізу.

Таким чином, в ретроспективний аналіз увійшли хворі на ТБ (n = 3141), з них: з моно- та полірезистентністю до H (H, H + 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 включені повторні випадки ТБ (n = 749). Включення пацієнтів у дослідження та розподіл на групи схематично представлений на рисунку 2.2.1.

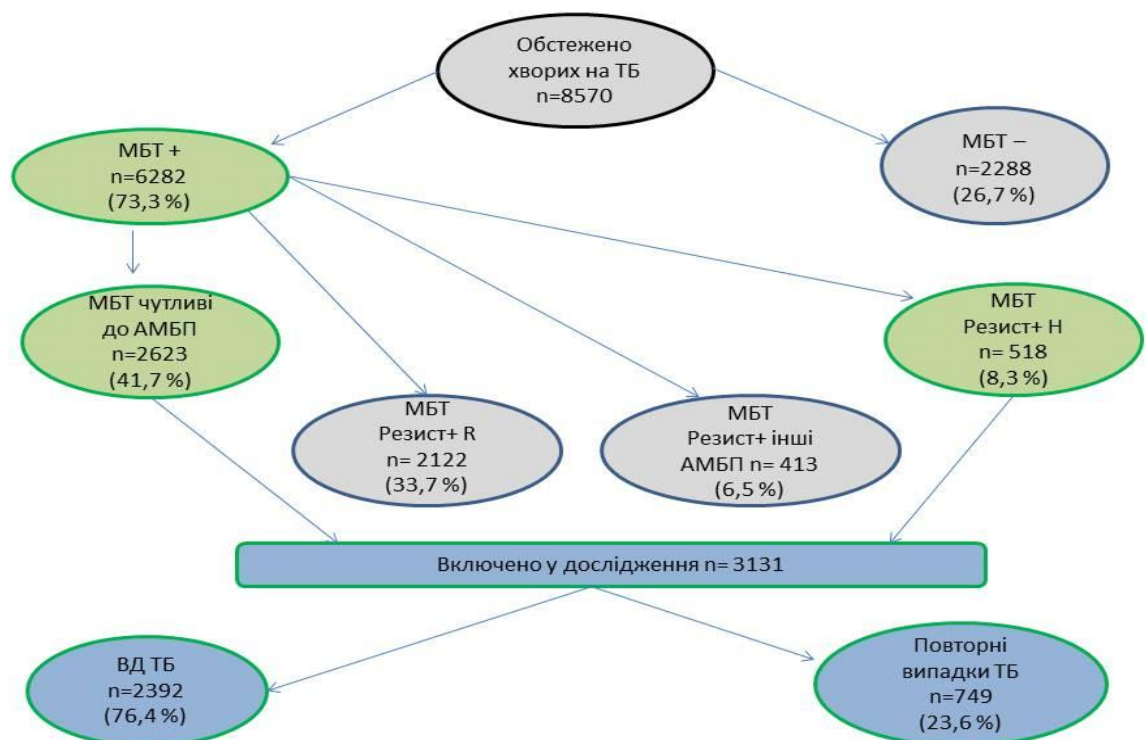


Рис. 2.2.1. Схема включення пацієнтів до ретроспективного етапу дослідження та розподілу на групи порівняння

Відповідно до міжнародної класифікації та нормативно-правовим документам типи випадку ТБ поділяються на наступні:

ВДТБ (новий випадок) – хворий на вперше діагностований ТБ, який ніколи не лікувався АМБП або лікувався менше 1 місяця. Вперше діагностований хворий може мати як негативні, так і позитивні результати мікроскопії мокротиння та культуральних досліджень. У нього також може діагностуватись ТБ різної локалізації.

Повторне лікування – хворі, які раніше лікувались один місяць чи більше із позитивними або негативними бактеріологічним результатами з будь-якою локалізацією туберкульозного процесу. Включає в себе наступні випадки ТБ:

- Рецидив туберкульозу (РТБ) - випадок захворювання на ТБ у пацієнта, який успішно закінчив повний курс АМБТ та вважавсявилікуваним, або закінчив основний курс лікування з результатом «лікування завершено» і у нього повторно виявляється активний туберкульозний процес.

- Лікування після перерви (ЛПП) – випадок, коли хворий на ТБ перервав лікування більше ніж на 2 місяці поспіль до завершення основного курсу АМБТ, який почав знову лікування, незалежно від того, чи залишився мазок позитивним, чи дослідження мокротиння дало негативний результат.

- Невдача лікування (НЛ) - випадок захворювання на ТБ у пацієнта, у якого зберігається або з'являється мікобактеріовиділення (за мазком або за посівом) та/або негативною клініко-рентгенологічною динамікою після завершення ІФ АМБТ, яка, при потребі, може бути продовжена за рішенням ЛКК до 120 доз.

- Інший (ІТБ) – це хворий на ТБ, який не відповідає критеріям для пацієнтів наведених вище груп.

- Переведений (прибулий) – це хворий, який переведений (прибулий) з іншої адміністративної території (області) або з іншого відомства та зареєстрований для продовження лікування [11, 131].

Розрахунок захворюваності був проведений за наступною формулою.

Формула 2.1.1

$$\text{Захворюваність ТБ} = \frac{(\text{ВДТБ} + \text{РТБ}) \times \text{кількість населення}}{100\,000}$$

Кількість населення Харківської області за офіційними даними становила: 2012 р. - 2742,222 осіб, 2013 р. - 2744,446 осіб, 2014 р. - 2721,656 осіб, 2015 р. - 2715,566 осіб, 2016 р. - 2718, 644 осіб, 2017 р. - 2701,012 осіб.

Темпи щорічного росту по категоріям резистентності розраховувалися за наступною формулою.

Формула 2.1.2

$$\text{ТП} = \frac{\text{Показник вказаного року} - \text{Показник попереднього року}}{\text{Показник попереднього року}} \times 100$$

Темпи щорічного приросту по категоріям резистентності розраховувалися за наступною формулою.

Формула 2.1.3

$$\text{ТП} = \frac{\text{Показник вказаного року} - \text{Показник попереднього року}}{\text{Показник попереднього року}} \times 100 - 100$$

Середній темп росту та приросту за період 2012-2017 роки визначався як сума щорічних показників ділена на кількість періодів.

2.2 Ретроспективний фрагмент дослідження: клінічна характеристика хворих, методи обстеження та лікування

З метою визначення факторів неефективного лікування були ретроспективно вивчені картки стаціонарних хворих 102 пацієнтів,

zareєстрованих з діагнозом ТБ легенів у Харківській області за 1 або 2 категорією, в період з 2012 по 2017 рр., документація яких була доступна для аналізу. Діагноз моно- та полірезистентного ТБ був встановлений згідно результату ТМЧ. Пацієнти були розділені на групи, згідно ефективності АМБТ. До першої групи включені 71 пацієнти з ефективним результатом лікуванням, до другої групи – 31 пацієнтів з неефективним лікуванням (результат - НЛ, перерване лікування, помер, ранній рецидив після ефективного лікування).

Оцінка результатів лікування на момент завершення АМБТ проводилась за стандартними показниками когортного аналізу:

«Вилікувався» - пацієнт з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів, які були позитивні на початку лікування і стали негативні в кінці і мінімум, в одному з попередніх досліджень;

«Завершив лікування» - пацієнт, який отримав весь призначений курс лікування, мав негативні результати мазка мокротиння і культуральних тестів протягом періоду лікування від його початку;

«Помер» - пацієнт, який помер в період лікування, незалежно від причини смерті (ТБ або інша причина);

«Перерване лікування» або «пацієнт втрачений для подальшого спостереження» - пацієнт, який перервав лікування на 2 місяці або більше, незалежно від причин;

«Невдача лікування» - пацієнт, з позитивним результатом мазка мокротиння і / або культуральних тестів на 90-120 доз, або по клініко-рентгенологічній картині при негативному результаті мазка мокротиння і культуральних тестів, або пацієнти, у яких виявлена мультирезистентність за даними ТМЧ, в незалежності від результатів М і К на момент отримання ТМЧ [11,131,132].

Також, додатково були оцінені ранній рецидиви ТБ. Оскільки, показник частоти ранніх рецидивів відображає наявність дефектів в лікуванні і якості обстеження при переведенні хворих на ТБ в неактивні групи диспансерного

обліку, пацієнти у яких рецидиви були зареєстровані упродовж року після завершення курсу АМБТ, також були віднесені у групу неефективного лікування [133].

Співставність між першою та другою групою ретроспективного фрагменту дослідження визначалася за наступними показниками. У першій групі чоловіків було 78,1 % (n=56), у другій – 85,2 % (n=27). Середній вік осіб у першій групі був $41,6 \pm 10,9$ років, у другій – $42,4 \pm 10,2$. За типами випадку групи були ідентичні: у першій групі нових випадків ТБ було 57,7 % (n=41), повторних - 42,3 % (n=30), у другій — 61,3 % (n=19) та 38,7 % (n=12), відповідно.

Напочатку лікування позитивна мікроскопія мокротиння була виявлена у 76,1 % (n=56) у першій групі (4 хворих мали результат від 1 до 9 паличок, 1+ – 19, 2+ – 20, 3+ – 13) та 77,4 % (n=24) у другій групі (3 хворих мали результат від 1 до 9 паличок, 1+ – 8, 2+ – 5, 3+ – 8). МГ дослідженням (Херт MTB/RIF) було обстежено 83,5 % (n=60) пацієнтів першої групи та 59,2 % (n=18) пацієнтів другої групи. З них позитивних результатів отримано відповідно у 85,2 % (n=51) та 87,5 % (n=16) у першій та другій групі, відповідно. МГ методом дослідження GenoType MTBDRplus (Hain) було обстежено 10,9 % (n=8) у першій групі та 18,5 % (n=6) у другій групі, у всіх обстежених цим методом пацієнтів генотиповим ТМЧ визначена резистентність до Н. За результатами фенотипового ТМЧ монорезистентність до Н у першій та другій групі встановлена у 45,1 % (n=32) та 35,5 % (n=11) випадків, полірезистентність – 54,9 % (n=39) та 64,5% (n=20), відповідно ($p < 0,005$). При радіологічному дослідженні встановлені такі характеристики: 94,5 % (n=67) хворих з першої групи та 81,4 % (n=25) з другої групи мали інфільтративний ТБ ($p < 0,005$), решта дисеміновані форми; у першій групі однобічні обмежені однією часткою легені ураження мали 33,5 % (n=24) пацієнтів, більш поширене однобічне ураження виявлено у 11,6 % (n=8) пацієнтів, двобічне поширене ураження в легенях мали 54,9 % (n=39) пацієнтів, у другій групі - у 22,5 % (n=7), 9,7 % (n=3) та 67,7 % (n=21),

відповідно; деструкція легеневої тканини була визначена у 74,6 % (n=52) та 74,2 % (n=23) пацієнтів з першої та другої груп, відповідно (p<0,005).

Діагностика ТБ, обстеження, лікування хворих та моніторинг його ефективності відбувалися відповідно до наказу МОЗ України, що діяв на момент реєстрації хворих. Таким чином, 45,1 % пацієнтів були зареєстровані у період з 2012 по 2014 рр., тобто обстежувалися та лікувалися за наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [132]. Інші 54,9 % пацієнтів, були зареєстровані у період 2015-2016 рр., а отже отримували лікування за наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим» [131].

Основні відмінності за цими наказами МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 року та № 620 від 04.09.2014 року, що стосуються хворих на моно- та полірезистентний ТБ належать до схем лікування, які представлені у табл. 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

Схеми лікування хворих на туберкульоз з моно- та полірезистентністю до ізоніазиду за наказом МОЗ №1091 від 21.12.2012 року та наказом №620 від 04.09.2014 року.

№ наказу МОЗ України	Режим АМБТ	
	Тривалість лікування (міс.)	Комбінація АМБП
1091 від 21.12.2012 р.	6-9	RZE
620 від 04.09.2014 р.	ІФ- 2	RZKmQ
	ПФ- 10	RZQ

Під час лікування використовували середньотерапевтичні дози АМБП. Необхідно зазначити що лікування значної кількості хворих піддавалося індивідуальній корекції і схеми лікування відрізнялися від стандартних.

2.3 Проспективний фрагмент дослідження: клінічна характеристика хворих, методи обстеження та лікування

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

Практично здорових донорів обстежували однократно за наступними методами: загальноклінічне обстеження (опитування, щодо стану здоров'я та самопочуття на момент забору крові, клінічний аналіз крові та сечі), оглядова рентгенографія органів грудної клітини. Додатково одноразово визначались рівні сироваткового неоптерину, БЗ - гаптоглобіну (ГБ), церулоплазміну (ЦП), серомукоїдів (СМ), С-реактивного білку (СРБ), креатиніну, маркерів апоптозу - аннексин V та 7AAD.

Критерії включення: легеневий ТБ, нові та повторні випадки захворювання, наявність мікобактеріовиділення на початковому етапі лікування, наявність деструкції легеневої тканини на початковому етапі лікування, встановлена чутливість збудника до АМБП або моно- та полірезистентність до Н, вік від 18 років, прихильність до лікування.

Критерії виключення: позалегеневий ТБ, відсутність мікобактеріовиділення на початковому етапі лікування, відсутність деструкції легеневої тканини на початковому етапі лікування, стійкість до R, що була встановлена генотиповим методом на початку лікування, 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 жінки та особи, які не відповідають критеріям відбору пацієнтів, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

В процесі дослідження усім хворим, щ обули включені у проспективний фрагмент дослідження визначали ступінь прихильності до

лікування (низька або висока). Низька прихильність вважалась така, якщо за вини хворого було пропущено більше ніж 25 % добових доз прописаних за АМБТ, висока - якщо менше ніж 25 % або без пропусків. Додатково була проведена робота по підвищенню рівню прихильності до лікування у вказаній групі хворих. Основні засоби формування прихильності: психологічна підтримка хворих, членів їх родин та надання детальної інформації щодо видужання. Хворі з низькою прихильністю до лікування виключалися із дослідження і не були включені в остаточну когорту (n=17).

Усі хворі на ТБ, що увійшли у дослідження, обстежувалися згідно діючого на той час наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 року [131]. Використовувались рутинні методи дослідження:

- вивчення анамнестичних даних;
- огляд і фізикальне обстеження хворих;
- рентгенологічне обстеження (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія);
- загальні аналізи крові і сечі;
- біохімічне дослідження крові з визначенням рівню білірубіну, активності печінкових ферментів АлАТ та АсАТ, рівнів цукру в крові;
- мікробіологічні:
- виявлення кислотостійких бактерій у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Циєм-Нільсеном);
- засів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена
- засів на рідке живильне середовище за допомогою автоматизованої системи MGIT BACTEC 960;
- тест медикаментозної чутливості до АМБП I ряду на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої системи MGIT BACTEC 960;
- тест медикаментозної чутливості АМБП II ряду і методом пропорцій на щільному живильному середовищі з використанням чистих субстанцій АМБП II ряду;
- МГ метод GeneXpert MTB/RIF;

- інструментальні: електрокардіографія.

Додатково до рутинних методів, згідно до завдань дослідження, у 3 етапи (1 – на початку лікування, 2 – наприкінці ІФ, 3 - наприкінці лікування) визначались рівні сироваткового неоптерину, БЗ – ГБ, ЦП, СМ, креатиніну. Визначення маркерів апоптозу – аннексину V та 7AAD проводилося наприкінці 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 моно- та полірезистентний ТБ – RZQKm у ІФ АМБТ та RZ у ПФ АМБТ; використовували середньотерапевтичні дози АМБП.

Усі перелічені імунологічні показники були вивчені, за наступними методиками:

- рівень неоптерину проводили за методикою конкурентного імуноферментного аналізу (ІФА) у сироватці крові за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96», виробництва «IBL» (Німеччина). Референтні показники рівнів неоптерину для дорослих (19-75 років) чоловіків та жінок складають 5,34 нмоль/л.
- вміст БЗ – ГБ, ЦП, СМ, СРБ, креатиніну визначалися спектрофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених «Реагент» (Україна). Референтні показники рівнів БЗ: ГБ – 0,29- 1,90 г/л; ЦП – 180,0- 450,0 мг/л; СМ – 3,0-5,0 од S-H; СРБ – до 6 мг/л; креатинін для чоловіків – 72-104 мкмоль/л, для жінок – 47-88 мкмоль/л;
- 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). Результати проточної цитометрії оцінювали з використанням програмного забезпечення CELLQuest Pro (Becton Dickinson, США). Виділяли наступні 4 стадії апоптозу: AnnexinV⁻, 7AAD⁻- клітини –

повністю живі клітини, AnnexinV⁺, 7AAD⁻ – клітини, що знаходяться на початковій стадії апоптозу, AnnexinV⁺, 7AAD⁺ – клітини на пізній стадії апоптозу та/або некрозу, AnnexinV⁻, 7AAD⁺ – мертві некротичні клітини [134].

Вивчення початкових рівнів сироваткового неоптерину та БЗ у хворих на ТБ легень та у практично здорових донорів було проведено серед 80 хворих на ТБ, включених у дослідження. Хворих поділили на групи порівняння наступним чином: 45 хворих на чутливий ТБ (1-ша основна група), у 35 хворих на моно- та полірезистентним ТБ (2-га основна група) порівняно із 20-ма практично здоровими донорами (контрольна група).

На цьому етапі дослідження співставність між групами дослідження визначалася за наступними показниками. У першій групі чоловіків було 78,1 %, у другій – 85,2 %. Середній вік осіб у першій групі був $42,3 \pm 8,9$ років, у другій – $41,4 \pm 10,5$ років. За типами випадку групи були ідентичні: у першій групі нових випадків ТБ було 57,7 % (n=26), повторних – 42,3 % (n=19), у другій — 61,3 % (n=22) та 38,7 % (n=13), відповідно. Скарги хворих були об'єднані в симптомокомплекси – бронхолегеневий симптомокомплекс включав у себе кашель продуктивний або непродуктивний, біль у грудній клітині, задишку, кровохаркання та ін., інтоксикаційний симптомокомплекс включав у себе підвищення температури тіла, зхуднення, зниження апетиту, швидку втомлюваність, нічну пітливість та ін.. У 1-шій та 2-гій основних групах у 8,8 % (n=4) та 10,5 % (n=3) не визначали скарг та вказані симптомокомплекси були відсутні; у 17,7 % (n=8) та 22,8 % (n=8) відзначалися виключно бронхолегеневі симптоми; у 8,8 % (n=4) та 14,3 % (n=5) скарги були пов'язані лише з інтоксикаційним симптомокомплексом; у 64,4 % (n=29) та 54,3 % (n=19) на момент діагностики ТБ були присутні обидва симптомокомплекси, відповідно.

Вивчення динаміки вмісту сироваткового неоптерину, БЗ та оцінки стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів, дослідження їх життєздатності, визначення стадій апоптозу лейкоцитів крові хворих було проведено серед 80

хворих на ТБ, включених у дослідження. Пацієнти були поділені на групи залежно від ефективності лікування у ІФ АМБТ:

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

Характеристика груп порівняння середній вік у групі 1 склав $38,4 \pm 10,8$ років, у групі 2 (2.1 та 2.2) – $46,9 \pm 8,4$ років, у контрольній групі – $39,9 \pm 10,2$ років. У групі 1 нових випадків було 83,3 % (n=25) та 16,6 % (n=5) повторних випадків, у групі 2 (2.1 та 2.2) – 30 % (n=15) та 70 % (n=35), відповідно. Позитивне МГ обстеження мали 74,4 % (n=22) групи 1 та 86 % (n=43) групи 2. Всі пацієнти мали позитивний М та К аналізи на щільні живильні середовища з використанням апаратури MGIT BACTEC та/або засів на тверде середовище Левенштейна-Йєнсена. Відповідно до результатів ТМЧ МБТ з чутливістю до АМБП мали 56,6 % (n=17) групи 1 та 54 % (n=27) групи 2, інші пацієнти 1 та 2 групи мали моно- чи полірезистентний ТБ. При радіологічному дослідженні деструкція легеневої тканини була визначена у 76,6 % (n=23) та 94 % (n=47) у 1 та 2 групах, відповідно. За клінічною формою 96,6 % (n=29) групи 1 та 78 % (n=39) групи 2 мали інфільтративний ТБ, решта – дисемінований ТБ. Таким чином, групи порівняння були однорідні за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, профілем резистентності, кількістю деструкцій, випадком захворювання на ТБ, клінічними проявами захворювання.

Відповідно до наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 року [131] у хворих груп 1 та 2.1 ІФ АМБТ була завершена та розпочато ПФ АМБТ після припинення бактеріовиділення за М та отримання стійкої позитивної клініко-рентгенологічної динаміки ТБ процесу в легенях. У разі продовження мікобактеріовиділення (група 2.2) хворим або змінювали схему АМБТ, або розпочинали повторний курс лікування за попередньою схемою. Оцінка результатів лікування на момент завершення основного курсу АМБТ проводилась за стандартними показниками когортного аналізу.

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України підтверджено, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Статистична обробка даних обох фрагментів дослідження проходила з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0. (ліцензія № STA862D175437Q).

Аналіз ефективності схем АМБТ моно- та полірезистентного ТБ: здійснено ранжування різних схем лікування. Якісні показники описували у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричного кута ϕ . Критерій Фішера призначений для зіставлення двох вибірок по частоті даного дослідника ефекту. Критерій оцінює достовірність відмінностей між відсотковими частками двох вибірок, в яких зареєстрований цікавий для нас ефект. Суть кутового перетворення Фішера полягає в перекладі відсоткових часток в величини центрального кута, який вимірюється в радіанах. Більшій відсотковій частці буде відповідати більший кут ϕ , а меншій частці - менший кут, співвідношення не лінійні. При збільшенні розбіжності між кутами ϕ_1 і

ϕ^2 і збільшення чисельності вибірок значення критерію зростає. Чим більше величина ϕ , тим більше ймовірно, що відмінності достовірні.

Фактори неефективного лікування 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 свідчило про відсутність зв'язку між порівнянними 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 ризик впливу 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, який дозволив врахувати нелінійні ефекти та виділити інформативні показники для класифікації груп. На наступному етапі для класифікації пацієнтів по групах використовувався кореспондентський аналіз.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ДІАГНОСТИКИ МОНО- ТА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Моніторинг і оцінка заходів боротьби з ТБ, а також звітні матеріали, що ведуться відповідними спеціалістами на сьогодні є дуже об'ємними та детальними. Проте, повної інформації про стан ХР ТБ у країні та Харківській області зокрема, немає, це пов'язано з аспектами реєстрації пацієнтів. Наприклад, з 2012 року випадки МР ТБ та ТБ з більш широкими профілями резистентності, реєструються у окрему 4 категорію, за якою вивчаються основні епідемічні показники – захворюваність, смертність, поширеність та ефективність лікування таких пацієнтів. Пацієнти з моно- та полірезистентним ТБ реєструються за 1 або 2 категорією, в залежності від випадку захворювання, а тому проаналізувати основні показники лише за стандартними формами неможливо.

Враховуючи те, що Н є основою емпіричних схем лікування ТБ у всьому світі та є практично єдиним засобом, що використовується для хіміопрофілактики ТБ або лікування латентної ТБ інфекції, резистентність до цього АМБП є значною проблемою для медицини і дослідження її розповсюдження та факторів, що впливають та розвиток є одним з завдань для науковців.

Регіональні особливості моно- та полірезистентного ТБ у Харківській області є недостатньо вивченими, тому одним з завдань дослідження було проаналізувати динаміку поширення ТБ резистентного до Н та чутливого до R.

3.1 Частота діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу

Для оцінки кількості пацієнтів з різними профілями резистентності МБТ проведено ретроспективний аналіз статистичних форм ТБ – 11 («Звіт про результати дослідження стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз легень») поквартально за період 2012 – 2017 рр. Вказані статистичні форми наводять результати ТМЧ проведеного фенотиповими методами на твердих та щільних поживних середовищах до АМБП I ряду (H, R, E, S), враховуються пацієнти, що були зареєстровані 12-15 місяців від строків подачі форм, тому дані не можуть бути актуальними, та порівнюватися з основними, але є інформативними для оцінки епідеміологічних аспектів розвитку резистентності до АМБП у регіоні.

За результатами ретроспективного аналізу за період 2012 по 2017 роки у Харківській області було зареєстровано 518 осіб з моно- та полірезистентним до H ТБ, що склало 16,4 %, з 3141 хворих включених у дослідження. Частота діагностики моно- та полірезистентного до H ТБ у групах нових та повторних випадків по роках представлена в табл. 3.1.1 в абсолютних числах та відсотках.

З табл. 3.1.1 випливає, що частота моно- та полірезистентного ТБ у групах нових та повторних випадків достовірно не відрізняється ($p > 0,05$), середні показники склали 16,7 % та 17,2 %, відповідно.

Спостерігається тенденція до зменшення загальної кількості випадків ТБ, що реєструються у 1 та 2 категорію (зі збереженою чутливістю до АМБП та з моно- та полірезистентністю), які були включені у дослідження. За вказаний період кількість нових випадків зменшилася у 1,2 рази (з 418 у 2012 р. до 339 у 2017 р.), а повторних у 2,4 рази (з 184 у 2012 р. до 76 у 2017 р.). При цьому відбулося зростання частоти діагностики моно- та полірезистентного ТБ серед нових випадків у 2 рази за абсолютними числами (з 30 у 2012 р. до 60 у 2017 р.) та у 2,4 рази у відсотках (з 7,2 % у 2012 р. до 17,6 % у 2017 р.); серед повторних випадків ТБ ситуація відрізняється — зменшення у 1,6 разів за абсолютними числами (з 19 у 2012 р. до 12 у 2017 р.)

та збільшення у 1,5 рази за відсотками (з 10,3 % у 2012 р. до 15,8 % у 2017 р.). Такі дані можуть бути пов'язані з розширенням профілю резистентності МБТ до МР ТБ при повторних випадках ТБ, що потребує подальших досліджень.

Таблиця 3.1.1

Частота діагностики моно- та полірезистентності МБТ до ізоніазиду серед нових та повторних випадків туберкульозу

	ВДТБ	Моно- та Полірезистентність		Повторні випадки ТБ	Моно- та Полірезистентність	
рік	n	n	%	n	n	%
2012	418	30	7,2	184	19	10,3
2013	426	48	11,2	170	34	20,0
2014	390	81	20,8	123	22	17,8
2015	396	85	21,5	94	21	22,3
2016	393	85	21,6	102	21	20,6
2017	339	60	17,6	76	12	15,8
всього	2392	389	16,7	749	129	17,2

3.2 Структура моно- та полірезистентного туберкульозу

Проаналізувавши структуру профілей моно- та полірезистентності МБТ до Н виявлено певні відмінності у групах порівняння. Так, серед пацієнтів з новими випадками моно- та полірезистентного ТБ (n= 389) найчастіше зустрічаються профілі монорезистентності – 40,1 % та полірезистентності HS – 48,1 %. Серед пацієнтів з повторними випадками моно- та полірезистентного ТБ (n= 129) частка монорезистентності є достовірно

($p < 0,05$) меншою та складає 30,2 %, частка полірезистентного профілю HES становить 21,7 %, що є достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у групі нових випадків, а полірезистентність HS - 43,4 %. Частка полірезистентності HE в обох групах є незначною та достовірно не відрізняється ($p > 0,05$). Тобто повторні випадки ТБ частіше супроводжуються більш широкими профілями резистентності.

Оскільки за останніми рекомендаціями з лікування ТБ, S не входить до схем АМБТ як чутливого, так і ХР ТБ, а отже профілі МБТ з монорезистентністю до H та полірезистентністю до HS можна утотожити. Саме тому пацієнти з такими профілями були включені у спільну групу в проспективному фрагменті дослідження моно- та полірезистентного ТБ.

Розподіл профілей моно- та полірезистентності МБТ до H у групах нових та повторних випадків ТБ за період 2012 - 2017 рр. у відсотках представлені на рисунку 3.2.1.

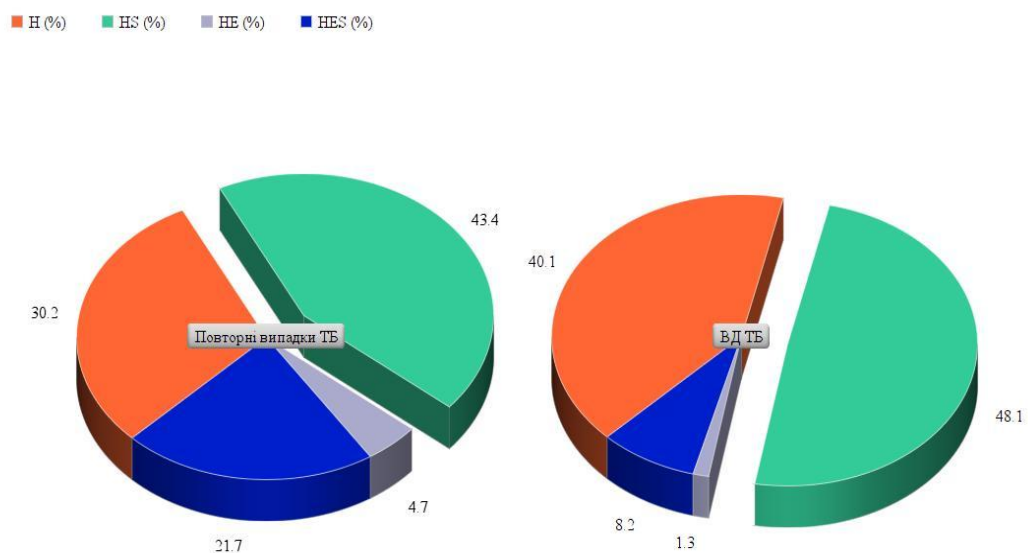


Рис. 3.2.1 Структура моно- та полірезистентного туберкульозу у групах нових та повторних випадків

У табл. 3.2.1 представлена динаміка змін структури монорезистентності до Н та полірезистентності до Н по роках з 2012 по 2017 роки, та за загальний 6-ти річний період у комбінації з іншими АМБП I ряду (HS, HE, HES) у групах нових та повторних випадках ТБ.

Таблиця 3.2.1

Структура моно- та полірезистентності до ізоніазиду у групах нових та повторних випадків туберкульозу

Тип Рік	Монорезис тентність до Н		Полірезис тентність HS		Полірезис тентність HE		Полірезис тентність HES	
	ВД ТБ (n)	Повторні випадки ТБ (n)	ВД ТБ (n)	Повторні випадки ТБ (n)	ВД ТБ (n)	Повторні випадки ТБ (n)	ВД ТБ (n)	Повторні випадки ТБ (n)
2012	10	3	15	9	2	1	3	6
2013	15	8	25	16	1	0	7	10
2014	35	8	39	7	1	7	6	0
2015	34	9	42	7	0	0	8	6
2016	35	8	34	11	1	0	7	1
2017	27	3	32	6	0	0	1	3
Всього	156	39	187	56	5	8	32	28

3.3 Динаміка діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу

З попереднього аналізу випливає, що з року в рік визначається значне зростання рівня моно- та полірезистентного ТБ як серед нових, так і серед повторних випадків, динаміка за 2012-2017 рр. представлена на рисунку 3.1. Динаміка зображена ламаними лініями, тенденція – прямими лініями.

Показники нових випадків виконана суцільними лініями, повторних – пунктирними.

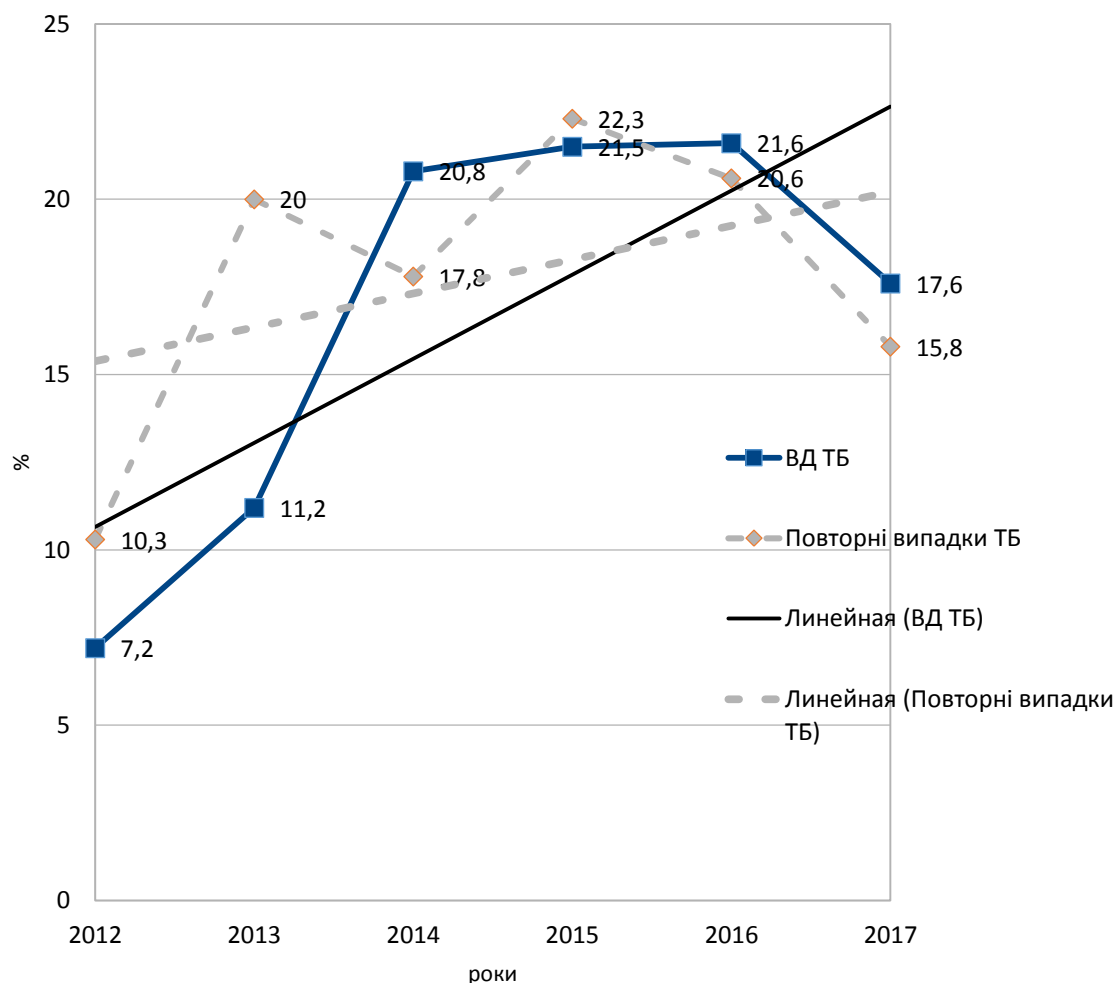


Рис 3.3.1 Динаміка зростання моно- та полірезистентного туберкульозу серед нових та повторних випадків за період 2012-2017 рр.

Звертає на себе увагу, що первинна резистентність МБТ до Н, тобто резистентність виявлена у пацієнтів що не мають в анамнезі прийому АМБП, має тенденцію до більшого росту, ніж вторинна резистентність, що можна розглядати, як негативну характеристику та прогностичний фактор розвитку ХР ТБ у Харківській області.

Враховуючи кількість населення Харківської області в період з 2012 по 2017 роки, була розрахована захворюваність на моно- та полірезистентний до Н ТБ, включаючи ВД ТБ та рецидиви, дані представлені в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Динаміка показника захворюваності на ТБ з моно- та полірезистентністю до ізоніазиду (нові випадки та рецидиви)

Рік	Монорезистентність до Н		Полірезистентність до Н (Н + S, Н + E + S, Н + E)		Моно- та полірезистентність до Н (Н, Н + S, Н + E + S, Н + E)	
	п	на 100 тис. нас.	п	на 100 тис. нас.	п	на 100 тис.нас.
2012	10	0,36	25	0,91	35	1,27
2013	19	0,83	54	1,98	73	2,81
2014	40	1,46	50	1,83	90	3,29
2015	37	1,36	56	2,06	93	3,42
2016	38	1,39	57	2,09	95	3,48
2017	32	1,18	36	1,33	68	2,51

Порівняно з 2012 р. у 2017 р. відбулося збільшення кількості пацієнтів з туберкульозом стійким до Н, монорезистентність зросла на 0,8 випадки на 100 000 населення, полірезистентність на 0,4 випадки на 100 000 населення, загальне збільшення ТБ з моно- та полірезистентністю до Н становить 1,24 випадки на 100 000 населення Харківської області (без врахування МР ТБ). Таким чином показник захворюваності склав 2,5 випадки на 100 000 населення у 2017 році.

Динаміка росту та приросту резистентності до Н у профілях монорезистентності до Н, полірезистентності до Н з іншими АМБП I ряду – Н+S, Н+E+S, Н+E, а також спільному профілі моно- та полірезистентності до Н представлена у табл. 3.3.2. З якої випливає, що середні показники росту та приросту моно- та полірезистентності до Н за період 2012 - 2017 роки склали 136,0 % та 36,0 %, відповідно, з піком у 2013 році та невеликим зростанням у наступні роки, та від'ємним приростом у 2017 році. Окремо для монорезистентності до Н ці показники становлять 150,5 % та 50,5 %, для полірезистентності – 131,0 % та 31,0 %.

Таблиця 3.3.2

Приріст моно-та полірезистентності до ізоніазиду у відсотковому показнику

Рік	Моно резистентність до Н		Полірезистентність до Н (Н + S, Н + E + S, Н + E)		Моно- та полірезистентність до Н (Н, Н + S, Н + E + S, Н + E)	
	Темп росту (%)	Темп приросту (%)	Темп росту (%)	Темп приросту (%)	Темп росту (%)	Темп приросту (%)
1	2	3	4	5	6	7
2013	230,6	130,6	217,6	117,6	221,3	121,3
2014	175,9	75,9	92,4	-7,6	117,1	17,1
2015	93,2	-6,8	112,6	12,6	104,0	4,0
2016	102,2	2,2	101,5	1,5	101,8	1,8
2017	84,9	-15,1	6,3	-36,4	72,1	-27,9
Середній темп	150,5	50,5	131,0	31,0	136,0	36,0

При аналізі показників росту та приросту моно- та полірезистентного ТБ виявлено зростання цього показника в обох групах порівняння.

Несприятливою тенденцією можна вважати достовірно більший приріст за рахунок первинної резистентності (+144,4 %), у порівняння з вторинною (+53,4 %), що вказує на велике джерело ХР ТБ в Харківській області та несприятливий прогностичний критерій.

Висновки розділу:

За результатами епідеміологічного етапу ретроспективного фрагменту дослідження встановлено, що частота діагностики моно- та полірезистентного до ізоніазиду туберкульозу в Харківській області становить 16,4 % та цей показник є рівнозначним групам нових та повторних випадків туберкульозу.

При цьому структура моно- та полірезистентного до ізоніазиду туберкульозу у групах відрізняється: серед нових випадків достовірно частіше реєструється монорезистентність Мікобактерії туберкульозу, для повторних випадків характерні полірезистентні профілі.

Показник захворюваності на моно- та полірезистентний туберкульоз у Харківській області склав 2,5 випадки на 100 000 населення у 2017 році.

Приріст моно- полірезистентного туберкульозу визначається як при нових, так і при повторних випадках ТБ. Первинна резистентність має втричі вищий приріст, ніж вторинна – +144,4 % проти +53,4 %, що може розглядатися як несприятлива тенденція щодо хіміорезистентного туберкульозу та скорочення ефективних ресурсів антимікобактеріальних препаратів для формування емпіричних схем лікування туберкульозу.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

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.
2. 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.

3. 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.

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

5. 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.

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

7. 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.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МОНО- ТА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

На попередньому етапі дослідження було визначено, що у Харківській області відбувається приріст моно- та полірезистентного туберкульозу, як серед нових, так і серед повторних випадків. Оскільки такі пацієнти реєструються відповідно до типу випадку у 1 або 2 категорію лікування, за стандартним когортним аналізом визначити особливості клінічної картини, ефективність діагностики та лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ не є можливим.

Ефективне лікування ТБ є складним багатофакторним процесом на який впливає стан імунної системи, її компетентність та “адекватність” імунної відповіді, поширеність специфічного запалення у легенях, бактеріальна популяція у організмі людини, профіль резистентності МБТ, комплексність та переносимість терапії, наявність супутньої патології, комплаєнс пацієнта до лікування. Роль ефективного результату лікування у профілактиці поширення ТБ є логічною та загальновідомою. Тому серед хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз, що увійшли до ретроспективного фрагменту дослідження, були вивчені результати лікування та встановлені фактори ризику неефективності лікування.

4.1 Аналіз результатів лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз

Серед 518 хворих на моно- та полірезистентний ТБ, що увійшли до ретроспективного фрагменту дослідження, були вивчені історії хвороби 102 осіб, документація яких була доступна для аналізу. Пацієнти були розділені на групи залежно від кінцевого результату лікування. До першої групи

включені 71 пацієнти з ефективним результатом лікування, до другої групи – 31 пацієнтів з неефективним лікуванням. Таким чином показник ефективності лікування пацієнтів хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н складає менше 70 % (69, 6 %).

Аналізуючи моніторинг ефективності лікування у першій групі встановлено, що середній термін конверсії мокротиння у бактеріовиділювачів за мазком склав 80 діб; дані, щодо заживлення деструктивних змін у легенях на кінець ІФ АМБТ мали 62 % пацієнтів, на кінець основного курсу АМБТ 86 %.

Результати лікування у другій групі:

- НЛ була встановлена у більш ніж 60 % пацієнтів другої групи: основною причиною була відсутність клініко-рентгенологічної динаміки або позитивний мазок наприкінці ІФ АМБТ – 40,8 % пацієнтів (n=11), іншою причиною було розширення профілю резистентності МБТ до МР ТБ, тобто НЛ за результатами ТМЧ, що була встановлена у 19,3 % (n=6), середній період лікування до НЛ – 6,2 міс.;
- перервало лікування 25,8 % (n=8), середній період лікування до перерви – 3,2 міс., відрив лікування можна пов'язати з побічними реакціями (ПР) на АМБП, частіше на Z, R і Km.
- померло 12,9 % (n=4), причиною смерті в усіх випадках був ТБ легень;
- ранній рецидив після ефективного лікування був зареєстрований у 6,4 % (n=2) хворих включених у дослідження, що знаходилися під диспансерним наглядом за 5 категорією.

Оцінюючи віддалені наслідки лікування необхідно вказати, що розширення профілю резистентності з моно- та полірезистентного ТБ до МР ТБ відбулося у 9 пацієнтів, що вказує на високий ризик НЛ у таких пацієнтів, та підтверджує актуальність вивчення особливостей перебігу захворювання у пацієнтів на моно- та полірезистентний ТБ для покращення моніторингу та прогнозування ефективності їх лікування.

4.2 Оцінка схем лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз

Схеми лікування представлені у обох групах є дуже різноманітними. Здійснено ранжування різних схем лікування в залежності від частоти їх застосування у хворих з ефективним та неефективним лікуванням моно- та полірезистентного ТБ.

Так, ранжування демонструє наступну послідовність схем, за низхідною:

- у 1 та 2 групах: RZQKm (n=32), RZEQKm (n=22), HRZE/HRZES (n=16), RZE (n=12), RZEQ (n=11);
- у 1 групі: RZQKm (n=26), RZEQKm (n=18), RZE (n=10), HRZE/HRZES (n=7), RZEQ (n=5);
- у 2 групі: HRZE/HRZES (n=9), RZQKm (n=6), RZEQ (n=6), RZEQKm (n=4), RZE (n=2).

Ті схеми, за якими вибірка не є репрезентативною (1–2 спостереження у групі порівняння), до аналізу не включали - QKmCsPtE, REQ, HESQ, CsKmLfxPAS, REKm, HRE.

Якісні показники описували у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричногокута ϕ представлене в табл. 4.2.

При аналізі ефективності лікування встановлено, що використання схеми АМБТ RZE достовірно є більш ефективним, ніж цієї ж схеми з додаванням Н (HRZE/HRZES) (83,3% проти 43,8%, з $p < 0,05$). Найбільш ефективними виявилися схеми RZQKm (93,3 %) та RZEQKm (81,8 %), у порівнянні з HRZE/HRZES (43,8 %), з $p < 0,01$. При порівнянні режимів RZE та RZEQKm/RZQKm достовірних відмінностей виявлено не було.

Таблиця 4.2.1

Результати зіставлення ефективності лікування за різними схемами за допомогою критерія Фішера

№	Вихідна інформація однієї зіставляваної схеми			Вихідна інформація другої зіставляваної схеми			φ	p
	Схема	n	Ефективне лікування, n (%)	Схема	n	Ефективне лікування, n (%)		
1.	HRZE/ HRZES	16	7 (43,8 %)	RZE	12	10 (83,3 %)	2,4	<0,05
2.	HRZE/ HRZES	16	7 (43,8 %)	RZEqKm	22	18 (81,8 %)	2,3	<0,01
3.	HRZE/ HRZES	16	7 (43,8 %)	RZQKm	32	26 (93,3 %)	2,5	<0,01
4.	RZE	12	10 (83,3 %)	RZEq	11	5 (45,5 %)	1,5	>0,05
5.	RZE	12	10 (83,3 %)	RZEqKm	22	18 (81,0 %)	0,1	>0,05
6.	RZE	12	10 (83,3 %)	RZQKm	32	26 (93,3 %)	0,1	>0,05
7.	RZEq	11	5 (45,5 %)	RZEqKm	22	18 (81,8 %)	2,0	<0,05
8.	RZEq	11	5 (45,5 %)	RZQKm	32	26 (93,3 %)	2,1	<0,05
19.	RZEqKm	22	18 (81,8 %)	RZQKm	32	26 (93,3 %)	0,02	>0,05

4.3 Визначення факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень

Оскільки з огляду літератури та даних отриманих у дослідженні відомо, що хворі на моно- та полірезистентний ТБ мають високі ризики неефективного лікування, потрібно виділити фактори та прогностичні критерії для НЛ.

Характеристики туберкульозного процесу та лікування, що можуть впливати на розвиток неефективного лікування для вказаної групи пацієнтів предсталені у табл. 4.3.1.

ВШ більше 1 було у 10 з вивчених факторів позначених у таблиці. Основним фактором неефективного лікування є наявність побічних реакцій (ПР) на АМБП, додатковими можна вважати полірезистентний ТБ, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише АМБП І, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування, та загальновідомі характеристики: вік, стать, повторні випадки ТБ, масивність мікобактеріовиділення та поширеність процесу в легенях, ВІЛ статус.

Таблиця 4.3.1

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

Показник		Ефект. лік-ня (n=71)		НЛ (n=31)		ВШ	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	чоловіки	56	78,9	26	83,9	0,718	0,23-2,18
	жінки	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
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

Продовження табл. 4.3.1

Термін призначення індив. лік-ня	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	реєструва лися	2	2,8	6	19,4	0,12	0,02-0,63
	не реєструва лися	69	97,2	25	80,6	8,28	1,56-43,7

Висновки розділу:

В процесі ретроспективного вивчення історій хвороб пацієнтів з моно- та полірезистентним до Н ТБ виявлено, що середній показник ефективності лікування пацієнтів хворих на ТБ складає менше 70 % (69, 6 %) та є недостатньо задовільним, оскільки не досягає індикаторних значень. Неефективне лікування в основному пов'язане з невдачею лікування за мазком та клініко-рентгенологічною динамікою, що вимагає продовження лікування. Розширення профілю резистентності МБТ до МРТБ в процесі лікування та після його завершення мали 8,8 % пацієнтів, що вказує на високий ризик НЛ за ТМЧ та визначає гостру необхідність в покращенні моніторингу ефективності лікування для вказаної групи пацієнтів.

Оцінка схем АМБТ, що використовувалися для лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ встановлено, що використання АМБП II ряду покращує результатів лікування. Достовірно ($p < 0,01$) ефективнішими виявилися схеми з комбінацією АМБП I та II рядів – RZQKm (93,3 %) та RZEQKm (81,8 %), у порівнянні з HRZE/HRZES (43,8 %). При порівнянні схем RZE та RZEQKm/RZQKm не було достовірних відмінностей виявлено.

Аналіз факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ виявив, що основним вплив на результата лікувння мають ПР на АМБП, а також полірезистентність збудника ТБ, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише АМБП I, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування, та загальновідомі

характеристики: вік, стать, повторні випадки ТБ, масивність мікобактеріовиділення та поширеність процесу в легенях, ВІЛ статус.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Шевченко О. С., Говардовська О. О. Фармакоекономічна оцінка стандартних режимів лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3, № 2 . С. 161–166.
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. // Туберкулез, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. 2017. № 3. С. 62–67.
3. 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 фармации 2017 : Сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молод. учен., Минск, 17–18 апр. 2017 г. Минск : БГМУ, 2017. С. 1662.
4. 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. наук.-практ. конф. студентів та молод. вчених, Суми, 20–21 квітня 2017 р. Суми : СумДУ, 2017. С. 456.
5. Hovardovska O. O., Pogorelova O. O. Isoniazid-monoresistant tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю каф. інфекц. хвороб ХНМУ, Харків, 17–18 трав. 2018 р. / ХНМУ. Харків, 2018. С. 146–147.
6. O. Schevchenko, O. Hovardovska The efficiency of including the II-line drugs to treatment regimens of isoniasid-resistant tuberculosis. Abstracts of 27th

International Congress of European Respiratory Society, Italy, Milan, 9-13 september, 2017 European Respiratory Journal volume 50, issue suppl 61

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

8. Hovardovska O. O., Pogorelova O. O. Isoniazid-mono-resistant tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю каф. інфекц. хвороб ХНМУ, Харків, 17–18 трав. 2018 р. / ХНМУ. Харків, 2018. С. 146–147.

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

10. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Сенчева Т. В. Характеристика та результати лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду // Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини : наук.-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.

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ СИРОВАТКОВОГО НЕОПТЕРІНУ ТА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ НА ПОЧАТКОВОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Метою проспективного фрагменту дослідження було встановлення клінічної цінності вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у сироватці крові хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень, як показника для моніторингу та прогнозування ефективності його лікування. Для досягнення вказаної мети на початковому етапі були вивчені вказані біомаркери у практично здорових донорів та хворих на туберкульоз, що стане основою для подальшої оцінки динамічних змін під час антимікобактеріальної терапії.

5.1 Початкові показники вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у сироватці крові хворих на туберкульоз, в залежності від профілю чутливості збудника до антимікобактеріальних препаратів

Вивчення рівнів БЗ та неоптеріну у групі практично здорових осіб (контрольній групі) проходило після задовільного загального клінічного обстеження – опитування, щодо стану здоров'я та самопочуття на момент забору крові, клінічних аналізів крові та сечі. Середні показники визначені у контрольній групі входять у межі референтних значень наданих виробниками тестових наборів, що дозволяє використовувати цю групу, як контрольну.

Вміст неоптеріну у сироватці крові визначений на 1 етапі нашого дослідження – на початку ІФ АМБТ був достовірно ($p < 0,05$) вищим у хворих на ТБ ($11,1 \pm 1,9$ нмоль/л), ніж у групі контролю ($5,5 \pm 2,1$ нмоль/л). У той же час, у хворих на ТБ вміст БЗ достовірно не перевищував референтні значення. Середній показник СМ становить $5,2 \pm 0,6$ S-H, що можна

розглядати, як верхню межу нормальних значень, оскільки підвищення не достовірне ($p > 0,05$).

Вміст неоптеріну у пацієнтів з ТБ де збудник мав збережену чутливість до АМБП склав $12,4 \pm 1,6$ нмоль/л, у пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ – $8,9 \pm 1,2$ нмоль/л. Незалежно від наявності чи відсутності резистентності до АМБП у хворих на ТБ, початкові рівні БЗ та неоптеріну не відрізнялись. Результати показників у групах з різною чутливістю МБТ до АМБП, а також референтні та контрольні значення представлені у табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Результати визначення вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення напочатку

ІФ АМБТ у групах з різною чутливістю МБТ до АМБП

Показник (одиниці виміру)	Референтні значення	Група контролю (n=20)	ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП (n=45)	Моно- та полірезистентний ТБ (n=35)
неоптерін (нмоль/л)	до 5,3	$5,5 \pm 2,1$	$12,4 \pm 1,6^{* \#}$	$8,9 \pm 1,2^{* \#}$
Креатинін (мкмоль/л)	чол. 72-104 жінки 47- 88	$62,8 \pm 2,6$	$67,4 \pm 3,5$	$62,9 \pm 4,2$
Гаптоглобін (г/л)	0,3 - 1,9	$0,9 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,1^{*}$	$1,6 \pm 0,1^{*}$
Церулоплазмін (мг/л)	150,0 - 450,0	$141,8 \pm 15,1$	$200,9 \pm 10,0^{*}$	$198,8 \pm 20,1^{*}$
Серомукоїди (S-H)	до 5,0	$1,5 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,8^{*}$	$4,6 \pm 0,6^{*}$

Примітки. *- значимо ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю;

[#] - значимо ($p < 0,05$) відрізняється від референтних значень.

Як видно з табл. 5.1.1 значущих відмінностей у рівнях вмісту БЗ між групами з різною чутливістю збудника ТБ до АМБП, як і в групі з моно- та полірезистентним ТБ не визначається, що вказує на подібні запальні та імунні процеси у пацієнтів з ТБ з різними профілями чутливості МБТ до АМБП.

Була проведена оцінка середніх початкових показників вмісту неоптеріну у вказаних групах за результатом лікування наприкінці АМБТ. Пацієнти зі збереженою чутливістю, що мали ефективний результат лікування мали вищі показники неоптеріну напочатку, ніж пацієнти з результатом НЛ – $13,0 \pm 1,7$ нмоль/л, проти $7,4 \pm 3,2$ нмоль/л. У групі пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ відстежується подібна тенденція, при ефективному результаті лікування на його початку неоптерін склав $11,9 \pm 2,5$ нмоль/л, при НЛ – $6,3 \pm 3,6$ нмоль/л. Не зважаючи на великий розмах у рівнях неоптеріну при різних категоріях резистентності, типах випадку ТБ, подальшого результату лікування, значущих ($p < 0,05$) відмінностей між ними не виявлено, що дозволяє об'єднати таких пацієнтів для подальшого вивчення ролі неоптеріну та БЗ у моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування ТБ.

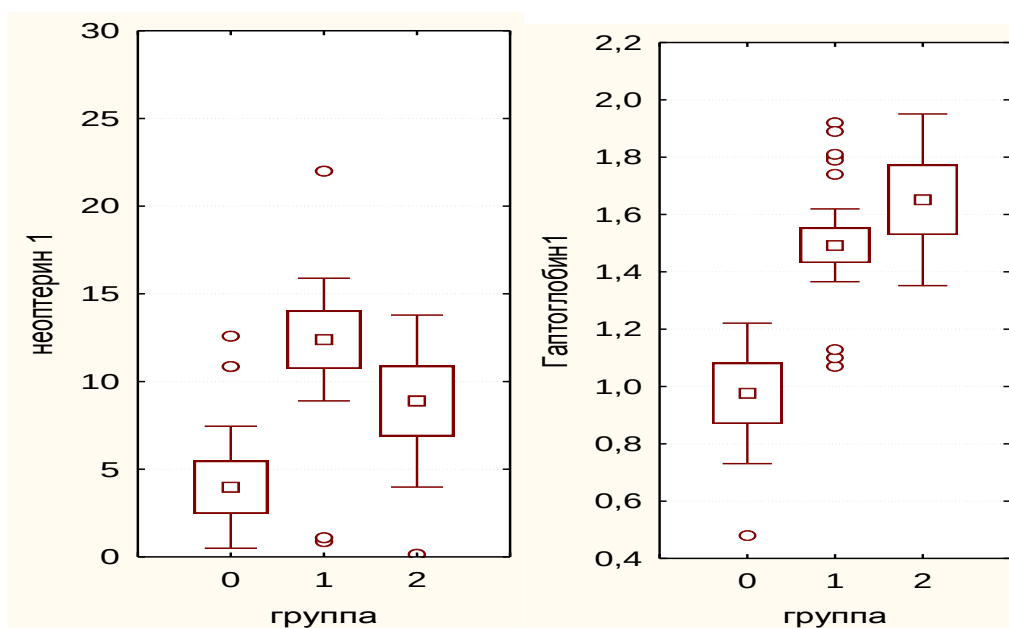


Рис. 5.1.1 Діаграми розмаху для неоптеріну та гаптоглобіну напочатку ІФ АМБТ у групах з різною чутливістю МБТ до АМБП

На діаграмах розмаху представлених на рисунку 5.1.1 показані рівні вмісту для неоптеріну та ГБ на початку ІФ АМБТ у групах з різною чутливістю МБТ до АМБП, де 0 – група контролю, 1 – група хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП, 2 – група з моно- та полірезистентним ТБ.

Аналіз за типом випадку ТБ показав, що у групах зі збереженою чутливістю до АМБП і моно- та полірезистентним ТБ, відповідно, початковий середній показник визначений у крові пацієнтів з новими випадками ТБ склав $11,1 \pm 1,8$ нмоль/л та $9,1 \pm 2,3$ нмоль/л, при повторних випадках показник склав $14,8 \pm 3,0$ нмоль/л та $7,3 \pm 1,8$ нмоль/л, вказані результати не відрізняються значуще ($p > 0,05$).

Додатково, у цих групах був вивчений один з факторів неефективного лікування – масивність мікобактеріовиділення. Вірогідно ($p < 0,05$) нижчий ступінь мікобактеріовиділення виявлений у хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н, ніж у хворих з ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП, підтверджений фенотиповим методом (масивне мікобактеріовиділення зареєстроване у 23,7 % проти 40,3 %). За результатами генотипового методу Xpert MTB/RIF у хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н удвічі частіше були визначені негативні його результати (15,8 % проти 7,7 %) та менша кількість генетичного матеріалу МБТ у мокротинні. Кореляційний аналіз між масивністю мікобактеріовиділення визначеною культуральним методом та кількісним показником генетичного матеріалу МБТ визначеним Xpert MTB/RIF встановив сильний ($R = 0,75$, $p < 0,01$) значущий взаємозв'язок між показниками.

5.2. Аналіз початкових показників вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у сироватці крові пацієнтів у групах з різною ефективністю лікування в інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії

З метою визначення клінічної цінності неоптеріну та інших біомаркерів у прогнозуванні ефективності лікування пацієнти були розділені на групи в

залежності від ефективності 2-хмісячної ІФ АМБТ. Такий розподіл на групи був обумовлений тим, що саме показник конверсії мокротиння після 2-х місяців лікування вважається найбільш надійним прогностичним фактором, а також основною точкою у клінічних випробуваннях [135, 136]. Першу групу склали пацієнти з позитивним ефектом лікування, другу – з уповільненим та негативним ефектом лікування. Критерії включення/виключення до груп, а також їх клінічна характеристика представлені у розділі 2. Початкові результати визначення вмісту неоптеріну та БЗ, а також показники клінічного аналізу крові пацієнтів з груп з різною ефективністю ІФ АМБТ представлені у табл. 5.2.1.

Вміст неоптеріну у сироватці крові визначений на початку лікування був вірогідно ($p < 0,05$) вищим у пацієнтів першої та другої груп, ніж у групі контролю ($5,56 \pm 2,079$ нмоль/л). Різниця з контролем склала 47,5% та 53,2% у першій та другій групі, відповідно, при цьому вірогідної різниці між групами з позитивним ефектом лікування та уповільненим та негативним ефектом лікування не відзначалося ($p > 0,05$). Такі дані можуть свідчити про подібну активацію клітинно-опосередкованого імунітету, незалежно від реакції на лікування в майбутньому. У зв'язку з цим оцінювання прогностичної цінності визначення неоптеріну на початковому етапі лікування є ускладненим і потребує додаткового аналізу.

Визначення ГБ у сироватці крові на початковому етапі ІФ АМБТ показало значуще ($p < 0,05$) підвищення у групах хворих на ТБ, порівняно з групою контролю. ГБ в першій групі був вищий на 52,5 %, у другій – на 48,5 %. Вірогідної різниці між групами не відзначається.

Визначення ЦП у сироватці крові на початку лікування показало достовірне ($p < 0,05$) його підвищення при ТБ: в першій групі показник вищий на 52,5 %, у другій – на 45,4 %, порівняно з контрольною групою. Вірогідної різниці між групами порівняння не відзначається.

Таблиця 5.2.1

Результати визначення показників стандартного клінічного аналізу периферійної крові, вмісту неоптерину та біомаркерів запалення напочатку ІФ АМБТ у групах з різною ефективністю лікування

	група контролю (n=20)	1 група (n=30)	2 група (n=50)
неоптерін (нмоль/л)	5,5±2,1	11,71±2,5*	10,4±1,4*
СРБ (+)	0,2±0,1	1,8±0,5*	1,8±0,4*
креатинін	62,9±2,6	68,8±5,3	71,0±3,6
ГБ (г/л)	0,9±0,1	1,5±0,1*	1,47±0,1*
ЦП (мг/л)	141,8±15,1	215,3±13,4*	205,1±12,9*
СМ (S-H)	1,54±0,1	4,8±0,8*	5,9±0,9*
Гемоглобін	134±3,0	128,6±5,0#	115,2±3,4*#
Еритроцити	4,3±0,1	4,2±0,1#	3,7±0,1*#
Лейкоцити	5,2±0,5	8,2±0,8*	7,9±0,6*
Швидкість зсідання еритроцитів (мм/год)	9,3±0,4	26,7±4,2#	38±3,3#
Лімфоцити (%)	34±3,6	15,5±3,7*	15,5±1,8*

Примітки. *- значимо ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю.

#- значимо ($p < 0,05$) відрізняються між групами.

СМ визначені напочатку лікування мали значне підвищення порівняно з групою контролю, в першій групі їх рівень був вищий на 216,9 %, у другій – на 285,7 %, різниця між групами не є значущою може бути пов'язана з більшою долею деструктивних змін в легенях та дисемінованих форм ТБ.

Вміст вивчених БЗ в обох групах пацієнтів з ТБ достовірно ($p < 0,05$) перевищував показники контрольної групи. При цьому, значущої різниці між показниками визначеними на етапі початку лікування між групами з різною ефективністю ІФ АМБТ не відзначається, що відповідно ускладнює використання окремих БЗ з метою прогнозування ефективності лікування.

Відомо, що клінічний аналіз крові, як рутинний метод обстеження пацієнта, має достатньо низьку діагностичну цінність у практичній діяльності лікаря-фтизіатра, через свою неспецифічність. Проте аналіз його результатів може бути інформативним в аспекті оцінки стану організму. Прогностична цінність клінічного аналізу крові для предикції результату лікування ТБ мало освітлена у літературі.

У нашому дослідженні показник швидкості зсідання еритроцитів в обох групах перевищує референтні значення – до 10 мм/год (у 2,5 рази у першій групі та у 4 у другій групі) та вірогідно відрізняється у групах, що дає можливість використовувати його з метою прогнозування ефективності лікування при встановленні його порогового значення. Вміст гемоглобіну та абсолютна кількість еритроцитів у групах хворих на ТБ достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від контрольної та між собою. Результати першої групи знаходяться на нижній межі норми, другої групи – на верхній межі легкої ступені тяжкості анемії, відповідно до настанов ВООЗ [137]. Кількість лейкоцитів в обох групах знаходиться на верхній межі норми і суттєво не відрізняється між групами, лейкоцитарна формула характеризується помірним зсувом вліво. Звертає на себе увагу достовірне ($p < 0,05$) зниження основних імунокомпетентних клітин – лімфоцитів, і відповідно, відносна лімфоцитопенія, що є рівною у обох групах хворих на ТБ, а отже можливості оцінювати цей симптом, як інформативний у прогностичному значенні немає.

При цьому, абсолютна лімфопенія – загальна кількість лімфоцитів у крові у групах порівняння мала достовірну ($p < 0,05$) різницю.

5.3 Взаємозв'язки між сироватковим неоптеріном та основними критеріями оцінки специфічного туберкульозного процесу

Кореляційний аналіз рівнів неоптерину на початку лікування ТБ для всієї когорти хворих виявив наступні взаємозв'язки: помірний достовірний ($R = +0,57$, $p < 0,05$) з масивністю мікобактеріовиділення 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.

Додатковий аналіз показав, що у пацієнтів з нормальним вмістом гемоглобіну вміст неоптерину достовірно не відрізнявся від значень контрольної групи, а у пацієнтів зі зниженим вмістом гемоглобіну рівень був вищий у 1,3 рази. Такі дані можуть вказувати на вплив неоптерину на пригнічення еритропоезу.

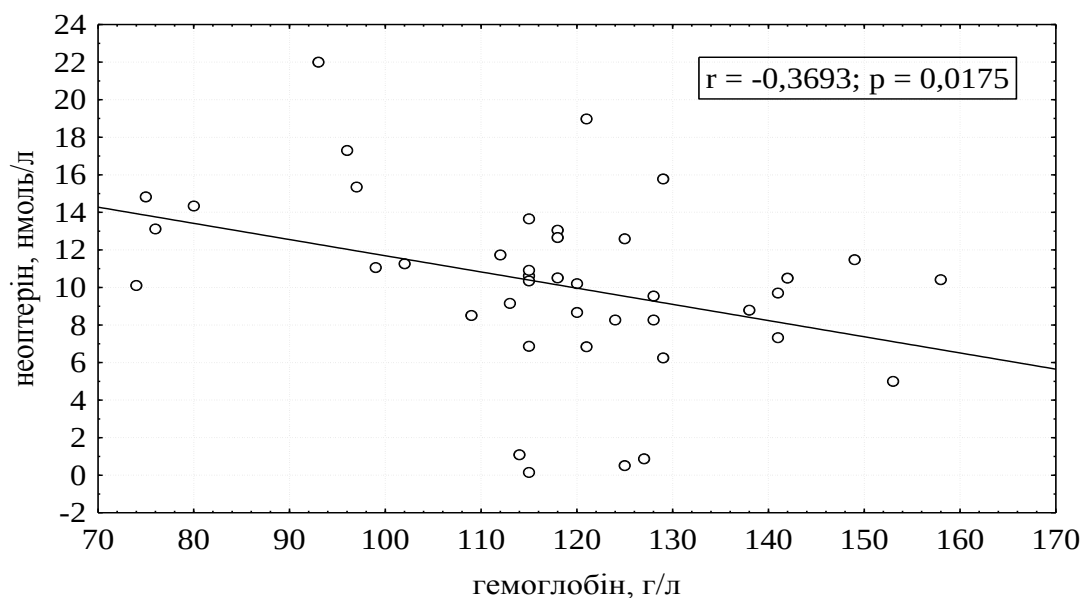


Рис. 5.3.1 Діаграма розсіювання для показників неоптерін та гемоглобін.

Висновки розділу:

Встановлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів неоптеріну у сироватці крові хворих на ТБ на початку лікування до 11,1 нмоль/л, що є у 2 рази вище, порівняно з показниками визначеними у практично здорових донорів та з референтними значеннями.

Виявлено, що сироватковий неоптерін може бути використаний як специфічний маркер туберкульозного запалення на що вказують його помірні достовірні взаємозв'язки з масивністю мікобактеріовиділення визначеного бактеріоскопічним методом ($R = +0,57$, $p < 0,05$) та з поширеністю специфічного процесу, відповідно до результатів радіологічного дослідження ($R = +0,56$, $p < 0,05$). На відміну від рівнів біомаркерів запалення, що у пацієнтів з туберкульозом не виходили за межі нормальних показників та не корелювали з іншими показниками.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Говардовська О. О. Рівні біомаркеру неоптеріну 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.
2. 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.
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.

4. Schevchenko O. S., Hovardovska O. O. Comparative assessment of bacterial excretion degree depending from sensitivity profile of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs // *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. N 2. P. 27–29.
5. Hovardovska O. O. The comparison of excretions levels of *Mycobacteria tuberculosis* from patients with mono-poly isoniazid resistant tuberculosis // *PHOENIX 2017 : International medical students' conference*, Mangalore, India, 22–26 March 2017 : Abstract book. Mangalore, 2017. P. 88.
6. 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.*
7. Шевченко О. С. Новохатська М. Ф., Говардовська О. О. Прогнозування масивності бактеріовиділення у хворих на туберкульоз легень генотиповим методом : [Матеріали ювіл. наук.-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.
8. Hovardovska O. O. Virulence of *mycobacteria tuberculosis* depending on resistance to antituberculosis drugs // *14th Warsaw International Medical Congress : Abstract book*, Warsaw, 10–13 May 2018 / Medical University of Warsaw. Warsaw, 2018. P. 234–235.
9. 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.

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА ВМІСТУ НЕОПТЕРІНУ ТА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З РІЗНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ

На попередньому етапі проспективного дослідження було встановлено, що туберкульоз легень супроводжується достовірним підвищення рівнів неоптеріну у сироватці крові, який не залежить від наявності або відсутності моно- та полірезистентності патогену до антимікобактеріальних препаратів, типу випадку захворювання. Виявлені кореляційні зв'язки неоптеріну зі специфічними показниками туберкульозу – масивністю мікобактеріовиділення та поширеністю вогнищево-інфільтративних змін у легенях, вказують на доцільність дослідження його, як специфічного показника у хворих на туберкульоз легень.

Підвищення біомаркерів запалення – гаптоглобіну, серомукоїдів, церулоплазміну виявило більш суперечливі дані, оскільки, за результатами нашого дослідження, їх рівні достовірно вищі у хворих на туберкульоз легень, порівнянні з групою практично здорових донорів, проте не виходять за межі референтних значень. За результатами кореляційного аналізу біомаркери запалення не мають зв'язків зі специфічними показниками туберкульозу, що також накладає певні обмеження на їх практичне використання.

Для оцінки відображення ефективності лікування туберкульозу у динаміці рівнів неоптеріну та біомаркерів запалення був проведений наступний етап проспективного фрагменту дослідження – їх вивчення на стандартних етапах моніторингу ефективності лікування – наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії та наприкінці загального курсу лікування.

6.1 Аналіз показників визначених наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

На другому етапі моніторингу – наприкінці ІФ АМБП у 1 групі з позитивним ефектом лікування після 2-х місяців АМБТ відзначалася тенденція до зниження середніх рівнів неоптерину, що знизився у 1,3 рази – з $11,7 \pm 2,5$ нмоль/л до $8,7 \pm 1,6$ нмоль/л. У 2 групі, навіть за умови продовження ІФ лікування на 1-2 місяці, такої динаміки немає – рівень неоптерину змінився з $10,4 \pm 1,4$ нмоль/л до $10,5 \pm 2,2$ нмоль/л, таким чином, наприкінці ІФ середнє значення сироваткового неоптерину залишається стабільними та достовірно не відрізняється від первинного.

Визначення БЗ на другому етапі моніторингу у групі з позитивним ефектом лікування (1-ша група) показало зниження середніх рівнів показників. ГБ достовірно ($p < 0,05$) знизився у 1,3 рази (як і неоптерін) – з $1,5 \pm 0,1$ г/л до $1,1 \pm 0,2$ г/л і вже на цьому етапі не відрізнявся від контрольних ($0,9 \pm 0,1$ г/л) значень. Більше зниження відбулося у рівнях СМ – у 1,5 разів – з $4,8 \pm 0,8$ S-Н до $3,1 \pm 0,4$ S-Н і таким чином, цей показник достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від визначеного на попередньому етапі. При цьому зниження ЦП було незначне (на 10,2 %) та недостовірне ($p > 0,05$).

Такі результати дають можливість рекомендувати визначення ГБ та СМ на етапах ІФ АМБП – напочатку та наприкінці, з метою оцінки її ефективності.

У 2 групі вивчені показники запалення залишаються стабільними та жоден достовірно не відрізняється від попередніх: ГБ змінився з $1,4 \pm 0,1$ 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 АМБП 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. Вказана динаміка представлена у табл. 6.1.1.

Таблиця 6.1.1.

Вміст неоптерину та біомаркерів запалення в сироватці крові хворих на туберкульоз легенів на етапах моніторингу

Етапи моніторингу		1 етап		2 етап	
Група	Контрольна	1	2	1	2
Неоптерін (нмоль/л)	5,56 ±2,8	11,7 ±2,5*	10,4 ±1,4*	8,7 ±1,6	10,5 ±2,2
ЦП (мг/л)	141,8 ±15,2	215,3 ±13,4*	205, ±12,9*	193,67 ±12,1*	209,0 ±20,8*
ГБ (г/л)	0,9 ±0,1	1,5 ±0,1*	1,4 ±0,8*	1,1 ±0,2	1,4 ±0,1*
СМ (S-H)	1,5 ±0,1	4,9 ±0,8*	5,9 ±0,9*	3,1 ±0,4*#	5,1 ±0,7*#

Примітки: *- значимо ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю.

#- значимо ($p < 0,05$) відрізняються між групами у відповідному етапі.

6.2 Аналіз показників визначених наприкінці антимікобактеріальної терапії

На третьому етапі моніторингу у пацієнтів з позитивним ефектом лікування значення вивчених показників наблизилися до норми та вірогідно не відрізнялися від контрольних, окрім ЦП. За вказаний термін, відбулося достовірне ($p < 0,05$) зниження неоптерину на 62,4 %, ГБ – на 42,4 %, СМ – на 77,8 %.

У 2.1. групі, що завершили курс АМБТ з позитивним результатом, від початку лікування показник неоптерину вірогідно не змінився, на відміну від

першої групи. Показники ЦП та СМ підвищився на 27,2 % та 5,2 %, відповідно.

Рівні показників у 2.1. групі є вищими за рівні визначені у першій групі, що можна розцінювати, як негативну прогностичну ознаку щодо вилікування стандартною АМБТ, або предиктором рецидиву ТБ та хронізації туберкульозного процесу, що потребує подальшого спостереження за цією групою пацієнтів.

У табл. 6.2.1. представлені показники 2 групи (2.1. та 2.2.) на початку та наприкінці лікування.

Таблиця 6.2.1

Вміст неоптерину та біомаркерів запалення у групі уповільненого та негативного ефекту підгрупах з ефективним та неефективним лікуванням

Етап моніторингу		1 етап	3 етап	
Група/ підгрупа	Контрольна група	2 група	2.1.	2.2.
Неоптерін (нмоль / л)	5,5±2,1	10,7±1,0*	13,2±3,3*	11,3±4,4*
ЦП (мг/л)	141,8±15,2	205,1±12,9*	261,0±28,6*	228,4±42,6*
ГБ (г/л)	0,9±0,1	1,4±0,1*	1,1±0,3	1,4±0,2*
СМ (S-H)	1,5±0,1	6,1±0,6*	6,2±2,5*	6,9±1,9*

Примітка: *- значимо ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю.

Аналіз останньої проби для другої групи 2.2., у яких була встановлена невдача лікування, показав незначне підвищення всіх показників в порівнянні з початковими, що може бути ознакою напруги клітинно-опосередкованого імунітету та хронізації запального процесу. Крім того, 2 пацієнти мали значне

підвищення неоптерину у сироватці крові (>100 нмоль / л), через порушену клубочкову фільтрацію та підвищений рівень креатиніну, їх результати були виключені з підрахунку середніх показників у групі та підгрупі.

Поетапна динаміка неоптерину в групах порівняння представлена на рис. 6.2.1, де контроль — це результати контрольної групи, 1 — рівень неоптерину на початку лікування, 2 — рівень неоптерину наприкінці ІФ АМБТ, 3 — рівень неоптерину на етапі завершення лікування.

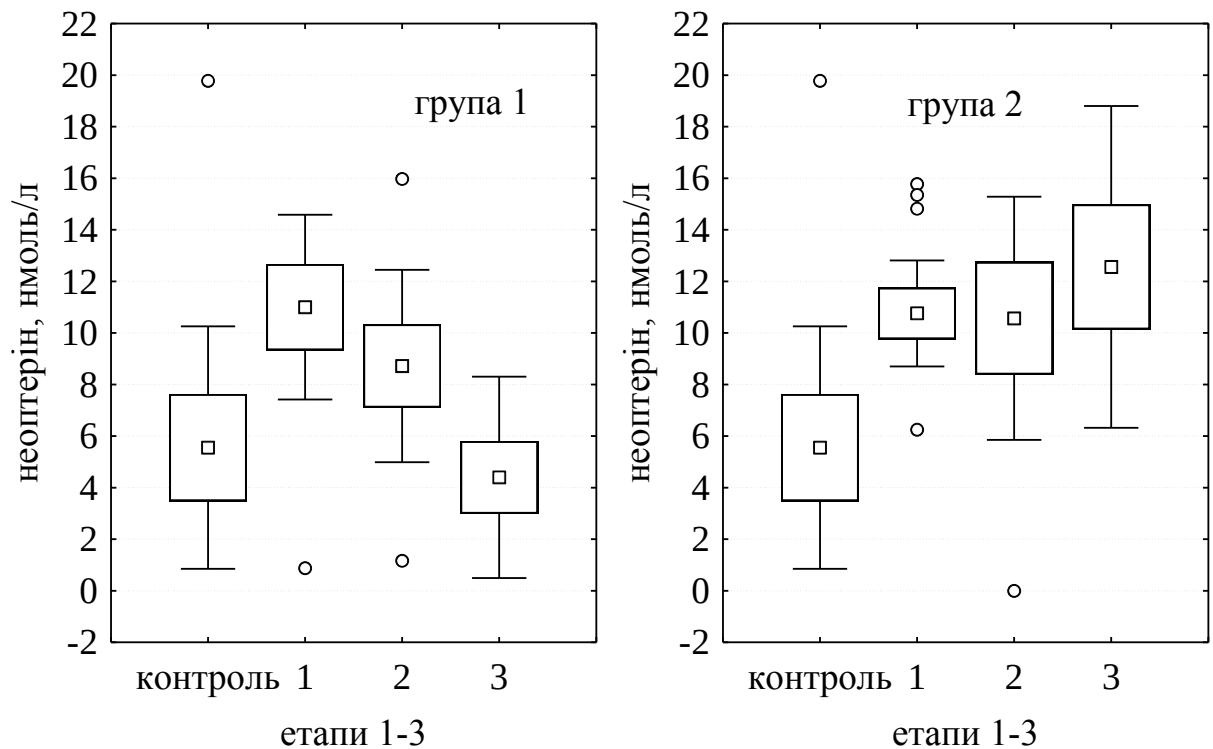


Рис. 6.2.1 Діаграми розмаху для неоптерину в динаміці у двох групах

Таким чином, наприкінці АМБТ при ефективному лікуванні відзначається зниження показників неоптерину та БЗ до контрольних, окрім ЦП та СМ, а при неефективному лікуванні їх рівні не змінюються від початкових та залишаються значно більшими за контрольні, крім ЦП та ГБ.

6.3 Оцінка життєдіяльності лейкоцитів у венозній крові хворих на туберкульоз легень

Встановлено, що у хворих на ТБ легень спостерігається асиметрія розподілу фосфоліпідів у цитоплазматичній мембрані лейкоцитів, а саме виявлено екстерналізацію фосфатидилсерину, що в цілісних клітинах знаходиться в середині, а в апоптотичних клітинах розташований на зовнішньому бішарі мембрани, що дозволяє йому зв'язуватися з біомаркером аннексином-V.

При аналізі показників стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів усіх учасників дослідження було визначено, що ТБ легень супроводжується значними пошкодженнями цитоплазматичних мембран лейкоцитів. Про це свідчить достовірно менша кількість клітин, що не вступили в реакцію з AnnexinV, тобто повністю живих і функціональних клітин, у хворих на ТБ у порівнянні з контрольною групою. Частка непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень склала $71,1 \pm 3,6$ %, порівняно з контрольною групою $91,8 \pm 0,1$ %, що на 20,75 % менше.

Частка клітин, що вступили в реакцію з AnnexinV⁺ (AnnexinV⁺, 7AAD⁻ та AnnexinV⁺, 7AAD⁺), тобто апоптотичних клітин, була значно більшою у групах порівняння, ніж у контрольній групі, і в середньому для хворих на ТБ легень склала $27,1 \pm 1,9$ %. При чому, у хворих на ТБ відзначалося збільшення кількості клітин як на початковій стадії апоптозу – $14,7 \pm 1,5$ % у порівнянні з $3,8 \pm 0,16$ % у контрольній групі, так і на пізній стадії апоптозу/некрозу – $12,3 \pm 2,3$ % у порівнянні з $3,08 \pm 0,3$ % у контрольній групі. Такі результати вказують на зменшення активного лейкоцитарного пулу у хворих на ТБ.

У крові хворих на ТБ легень відсоток мертвих некротичних клітин зменшується у 1,8 рази ($0,9 \pm 0,07$ % при $1,8 \pm 0,3$ % у контрольній групі), що може свідчити про включення компенсаторних механізмів імунної системи організму. Кожен визначений показник достовірно ($p < 0,05$) відрізняється між групами хворих на ТБ та практично здорових осіб.

На рисунку 6.3.1 схематично представлений розподіл лейкоцитів периферійної крові за стадіями апоптозу у групах хворих на ТБ та практично здорових осіб.

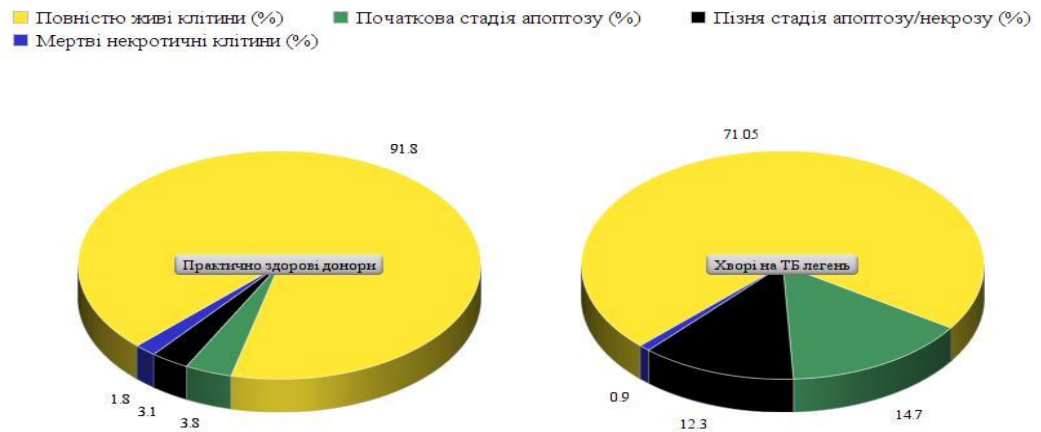


Рис. 6.3.1 Відсоток лейкоцитів, що знаходяться на різних стадіях апоптозу у крові пацієнтів з туберкульозом легень та практично здорових донорів.

Результати визначення стадій апоптозу лейкоцитів за допомогою проточної цитометрії в групах з ефективним та уповільненим та/або негативним результатом лікування ТБ в ІФ АМБТ представлені у табл. 6.3.1.

При порівнянні стадій апоптозу у групах з різною ефективністю лікування у ІФ АМБТ ми встановили, 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 практично здорових донорів.

Аналізуючи взаємозв'язки між кількістю життєздатних лейкоцитів, як імунокомпетентних клітин, та рівнями неоптерину у сироватці крові наприкінці ІФ АМБТ, встановлено, що вірогідно ($p < 0,05$) нижчі рівні неоптерину виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу ≤ 75 %

непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом $\geq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів.

Таблиця 6.3.1

Стадії апоптозу лейкоцитів периферійної крові пацієнтів з туберкульозом легень з різною ефективністю лікування у інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії

	AnnexinV ⁻ , 7AAD ⁻	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁻	AnnexinV ⁺ , 7AAD ⁺	AnnexinV ⁻ , 7AAD ⁺
Стан клітин	Повністю живі клітини (%)	Початкова стадія апоптозу (%)	Пізня стадія апоптозу/некрозу (%)	Мертві некротичні клітини (%)
1 група	72,2 $\pm$ 2,7*	14,5 $\pm$ 1,5*	11,4 $\pm$ 1,9*	1,0 $\pm$ 0,14*
2 група	70,2 $\pm$ 3,9*	14,9 $\pm$ 1,62*	13,0 $\pm$ 2,5*	0,9 $\pm$ 0,08*
Контрольна група	91,8 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,16	3,1 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,31

Примітка: *- значимо ($p < 0,05$) відрізняється від контрольної групи

Висновки розділу:

При позитивному ефекті антимікобактеріальної терапії через 2 місяці лікування відзначається тенденція до зниження, а наприкінці основного курсу антимікобактеріальної терапії – достовірне зниження неоптеріну та біомаркерів запалення гаптоглобіну та серомукоїдів.

У хворих з уповільненим ефектом на протитуберкульозну терапію, коли зберігається мікобактеріовиділення та спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними на усіх етапах дослідження. У хворих з результатом «Невдача

лікування» відзначається стабільне підвищення неоптерину та біомаркерів запалення.

Встановлено, що у хворих на туберкульоз легень спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину у фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові, що відображає глибокі порушення імунної відповіді. Відсоток абсолютно живих, функціонально спроможних лейкоцитів є на 20,75 % менше у хворих на туберкульоз, ніж у практично здорових донорів. Вірогідно ($p < 0,05$) нижчі рівні неоптерину виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу ≤ 75 % непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом ≥ 75 % непошкоджених лейкоцитів.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. 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.
2. 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.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Одним із завдань дослідження було виявити прогностичну цінність вивчених біомаркерів запалення та неоптеріну. Однак жодний з показників на початковому етапі антимікобактеріальної терапії не мав достовірних відмінностей між групами з ефективним та неефективним лікуванням. Тому для можливості прогнозування був сформований комплекс показників та виведена математична модель, обґрунтування, апробація та приклади застосування якої наведені в даному розділі.

7.1 Обґрунтування побудови математичної моделі прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень

Вирішення задачі класифікації хворих за ефективністю лікування ТБ легень у ІФ проводилося за допомогою таких традиційних методів як дискримінантний аналіз, логістична регресія, дерева рішень та ін. На жаль, жоден з цих методів не дозволив отримати задовільну ($> 70\%$) точність класифікації. Можливо, це було обумовлено великою варіабельністю показників в межах кожної групи або не лінійністю впливу зміни показників на приналежність до групи.

Для врахування нелінійних ефектів кількісні показники були перетворені в дихотомічні. При цьому для кожного показника визначалось порогове значення, яке б поділяло діапазон зміни показника на дві області: менше або більше порогового значення при значущій ($p < 0,05$) розбіжності частот у групах 1 і 2 (непараметричний критерій χ^2) [138]. Така процедура проводилася після сортування за зростанням у групах, і побудови лінійного графіку показника, з якого можна було судити про наявність порогового значення. З 11 вивчених показників було виділено 3, які мали порогове

значення і відповідно могли перетворюватися в інформативні дихотомічні показники – кількість лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, вміст неоптерину та СМ у сироватці крові. Початкові кількісні показники були перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 – якщо був характерний для 1 групи, 1 – якщо був характерний для 2 групи та представлені у таблиці 7.1.

Для прикладу на рисунку 7.1.1 приведений такий графік для показника «неоптерін». Обираючи значення неоптерину на рівні 10,3 нмоль/л, можна побачити, що кількість спостережень менше та більше цього порогового значення значуще відрізняється у першій та другій групі (табл.7.1).

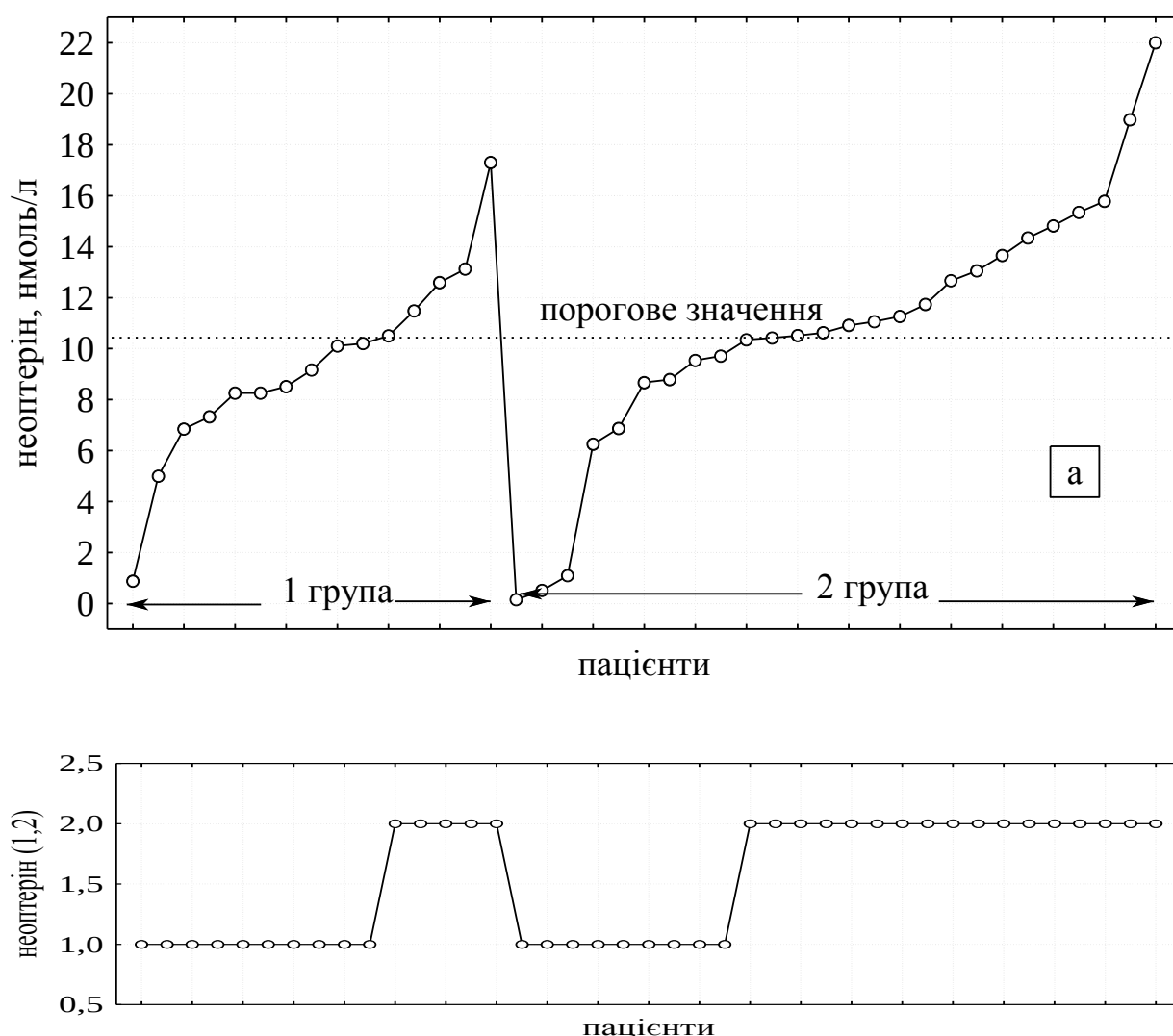


Рис. 7.1.1 Визначення порогового значення рівня неоптерину для перетворення його у дихотомічний

Таблиця 7.1.1

Порогові значення показників для груп порівняння

Показник (одиниці вимірювання)	Порогові значення (коди)	Група 1 (n ₁ =15)	Група 2 (n ₂ =26)	χ^2 (p)
неоптерін, (нмоль/л)	$\leq 10,3$ – (0) $> 10,3$ – (1)	10 5	9 17	3,93 (p=0,047)
лімфоцити, (10 ⁹ л ⁻¹)	$< 1,2$ – (1) $\geq 1,2$ – (0)	2 13	16 10	8,98 (p=0,0027)
СМ, S-N:	< 6 – (0) ≥ 6 – (1)	11 4	9 17	5,707 (p=0,0169)

Статистично достовірні коди (p < 0,05) відмінностей в групах перевірялися за допомогою критерію χ^2 і таблиць спряженості 2×2. Для класифікації пацієнтів за групами використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей), що є методом аналізу багатовимірних таблиць спряженості [139].

Для кореспондентського аналізу використовувалася багатовимірна чотирьох вхідна таблиця частот для трьох дихотомічних предикторів і двох груп класифікації, яка перетворювалася в 8×8 мірну матрицю Берта, що представлена у табл. 7.1.2.

Таблиця 7.1.2

Таблиця вводу: 8×8 матриця Берта

	група: 1	група: 2	лімфоцити: 0	лімфоцити: 1	неоптерін: 0	неоптерін: 1	серомуккоїди: 0	серомуккоїди: 1	Всього
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
група:1	15	0	13	2	10	5	11	4	60
група:2	0	26	10	16	9	17	9	17	104
лімфоцити:0	13	10	23	0	12	11	15	8	92
лімфоцити:1	2	16	0	18	7	11	5	13	72
неоптерін:0	10	9	12	7	19	0	9	10	76
неоптерін:1	5	17	11	11	0	22	11	11	88
СМ:0	11	9	15	5	9	11	20	0	80
СМ:1	4	17	8	13	10	11	0	21	84
Всього	60	104	92	72	76	88	80	84	656

За допомогою багатовимірного кореспондентського аналізу можна представити вміст матриці Берта в вигляді точок, які відповідають рядкам і стовпцям таблиці, в просторі меншої розмірності. У нашому випадку при початковій восьмивимірній розмірності простору, виявилось достатньо розглядати лише 3 вимірювання при кумулятивному внеску в інерцію не менше 91,1 %. У табл. 7.3.1 наведені координати вихідних 8 точок у трьохвимірному просторі.

Таблиця 7.1.3

Координати стовпців у трьохвимірному просторі

показники	вимірювання 1	вимірювання 2	вимірювання 3
група: 1	-1,20376	0,020547	0,031388
група: 2	0,69447	-0,011854	-0,018108
лімфоцити 0	-0,53712	0,877947	0,361769
лімфоцити: 1	0,42035	-0,687089	-0,283123
неоптерін: 0	-0,49315	-0,046047	-0,925917
неоптерін: 1	0,42590	0,039768	0,799655
СМ: 0	-0,54282	-0,703535	0,426488
СМ: 1	0,51697	0,670033	-0,406179

Для ілюстрації на рис. 7.1.2. приведений трьохвимірний графік розглянутих 8 точок, які задані зазначеними в таблиці 3 координатами. Точка «група 1» відповідає за позитивний ефект стандартної 2-хмісячної ІФ АМБТ, точка «група 2» - уповільнений або негативний ефект ІФ АМБТ, «лімфоцит 0» - показник кількості лімфоцитів характерний для пацієнтів з позитивним ефектом стандартної 2-хмісячної ІФ АМБТ, «лімфоцит 1» - показник кількості лімфоцитів характерний для пацієнтів з уповільненим або негативним ефектом ІФ АМБТ, «неоптерін 0» - показник вмісту неоптеріну характерний для пацієнтів з позитивним ефектом стандартної 2-хмісячної ІФ АМБТ, «неоптерін 1» - показник вмісту неоптеріну характерний для пацієнтів з уповільненим або негативним ефектом ІФ АМБТ, «СМ 0» - показник вмісту СМ характерний для пацієнтів з позитивним ефектом стандартної 2-хмісячної ІФ АМБТ, «СМ 1» - показник СМ характерний для пацієнтів з уповільненим або негативним ефектом ІФ АМБТ

Для кращого сприйняття нижче приведений рисунок 7.1.3, де демонструється одна з його двовимірних проекцій.

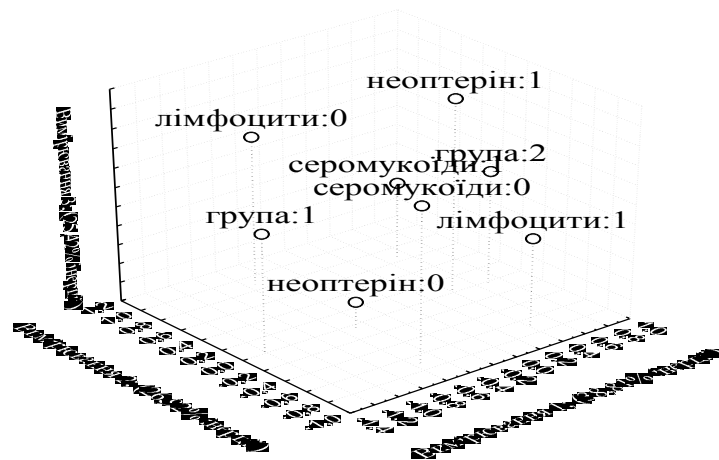


Рис. 2. 3D графік координат стовпців

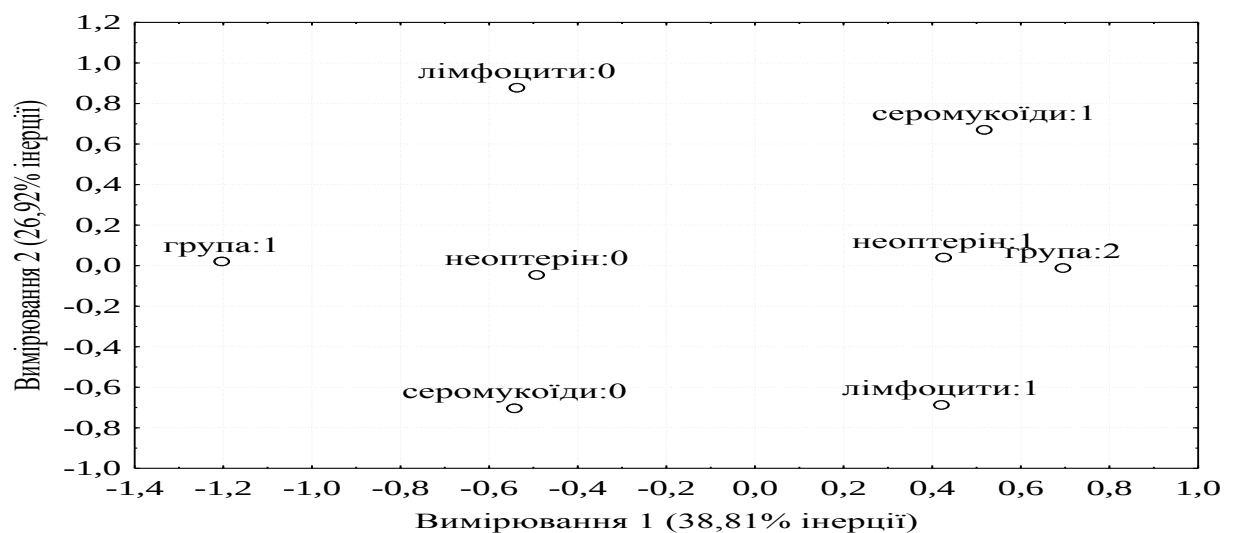


Рис. 7.1.2 Трьохвимірний графік для обраних показників

Рис. 7.1.3 Карта-проекція взаємозв'язків між двома групами і трьома показниками

Треба відзначити, що показані на карті-проекції відстані між 8 точками, лише ілюструють їх взаємне розташування. Реальні відстані обчислювалися за Евклідовою метрикою за координатами стовпців Таблиці 7.1.3. та наведені в Табл. 7.1.4.

Таблиця 7.1.4

Евклідові відстані між точками груп і показниками

показники	група: 1	група: 2
лімфоцити: 0	1,13520491	1,566165245
лімфоцити: 1	1,799276908	0,775446118
неоптерін: 0	1,194079855	1,495238123
неоптерін: 1	1,801774092	0,86228358
СМ: 0	1,056995037	1,485590874
СМ: 1	1,890553217	0,80441137

Відстані між точками можна розглядати як міру зв'язку між змінними. Тобто, чим ближче точки одна до одної, тим більше ймовірна спільна поява подій, які вони представляють. Тому зворотні відстані між точками будуть відповідати ймовірностям їх спільної появи. Такий підхід для оцінки міри зв'язку між змінними був запропонований в роботі [140]. Тому, зворотні відстані між точками першої-другої груп, і точкам показників будуть відповідати ймовірностям їх спільного появи. Беручи до уваги умову нормування ймовірностей, можна записати вираз для повної ймовірності події «приналежність до першої групи – ефективне лікування» або події «приналежність до другої групи – подовження ІФ або НЛ» як суму умовних ймовірностей, які визначаються виразами:

$$P(\text{група: 1}) = a_{11} \text{ «лімфоцити»} + a_{12} \text{ «неоптерін»} + a_{13} \text{ «СМ»};$$

$$P(\text{група: 2}) = a_{21} \text{ «лімфоцити»} + a_{22} \text{ «неоптерін»} + a_{23} \text{ «СМ»},$$

де показники приймають значення 0-1, а коефіцієнти a_{ij} бралися з таблиці нормованих зворотних відстаней та представлені у табл. 7.5.

Таблиці 7.1.5

Нормовані зворотні відстані між точками груп і показниками

показники	група: 1	група: 2
лімфоцити: 0	0,204661	0,112554
лімфоцити: 1	0,129126	0,227324
неоптерін: 0	0,19457	0,117893
неоптерін: 1	0,128947	0,204431
СМ: 0	0,219805	0,118658
СМ: 1	0,122891	0,219139

Приналежність пацієнта за до першої групи буде визначена, якщо ймовірність P_1 (група: 1) буде більше P_2 (група: 2):

P_1 (група: 1) > P_2 (група: 2) або $\Delta P = P_1$ (група: 1) - P_2 (група: 2) > 0.

Підставляючи числові значення у вирази для повних ймовірностей, отримаємо наступну формулу, що представлена нижче:

Формула 7.1.1.

$$\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «СМ»}.$$

Таким чином, якщо $\Delta P > 0$, то пацієнт відноситься до першої групи, в іншому випадку - до другої.

7.2 Результати апробації моделі прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії

Класифікація приналежності пацієнтів до груп на основі отриманої нерівності показує високу точність прогнозування за формулою 7.1.1, результати розрахунків викладені у табл. 7.2.1.

Таблиці 7.2.1

Матриця апостеріорної класифікації

Групи	Рядки: групи, які спостерігалися Стовпці: групи, які завбачені		
	процент вірних	1 група	2 група
1 група	80%	12	3
2 група	80,8%	5	21
Всього	80,5%	17	24

Нерівність для повних ймовірностей може бути апроксимована для практичного використання. Беручи до уваги, використовуються дихотомічні показники, які можуть набувати значень тільки 0-1, така нерівність $\Delta P > 0$ буде справедлива, якщо хоча б будь-які два з показників дорівнюватимуть 0. Таким чином, якщо порогові значення, що зазначені в Табл. 7.2.1 хоча-б для двох показників не перевищено, то хворий буде класифікований до першої групи, тобто його прогноз щодо позитивної динаміку у 2-хмісячну ІФ АМБТ є позитивним.

Приклади прогнозування:

Приклад 1:

Дано показники хворого на ТБ з групи 1:

Неоптерін = 10,5 нмоль/л або 1; Лімфоцити = $1,89 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ або 0; СМ = 1,7 S-N або 0.

$\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «СМ»} =$
 $= 0,27 - 0,19 \cdot 0 - 0,15 \cdot 1 - 0,2 \cdot 0 = 0,12.$

Висновок: Таким чином, згідно з запропонованим розрахунком, хворий належить до першої групи і його прогноз на позитивну динаміку у ІФ АМБТ є позитивним.

Приклад 2:

Дано показники хворого на ТБ з групи 2: Неоптерін = 22 нмоль/л або 1; Лімфоцити = $2,33 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ або 0; СМ = 10,5 S-N або 1.

$$\Delta P = 0,27 - 0,19 \text{ «лімфоцити»} - 0,15 \text{ «неоптерін»} - 0,2 \text{ «СМ»} = \\ = 0,27 - 0,19 \cdot 0 - 0,15 \cdot 1 - 0,2 \cdot 1 = -0,08 < 0.$$

Висновок: Таким чином, хворий належить до другої групи і його прогноз на позитивну динаміку у ІФ АМБТ є негативним, відповідно ІФ АМБТ має бути подовжена або скорегована за необхідності.

Висновки розділу:

З усього спектру вивчених клінічних, біохімічних та імунологічних показників, що були визначені на початковому етапі терапії у пацієнтів з туберкульозом легень, виділено три найбільш інформативні показники – це вміст неоптеріну та серомукоїдів у сироватці крові та кількість лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, що можуть бути використані як предиктори ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії.

Враховуючи нелінійні ефекти були розраховані порогові значення вказаних предикторів ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу, що склали 10,3 нмоль/л для неоптеріну, $1,2 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-N для СМ.

Методом кореспондентського аналізу була виведена формула прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу.

Апробація формули прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії за початковими показниками вмісту неоптеріну, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, показала високу точність прогнозування (>80%)

для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування, тобто для першої та другої групи пацієнтів, що дозволяє рекомендувати використання запропонованої моделі у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Шевченко О. С. Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії. / Шевченко О. С., Говардовская О. О., Арсен'єв О. В./ Science Rise: Medical Science. - №5. – 2018.- С.
2. 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.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сучасному етапі розвитку фтизіатрії як науки, одним з актуальних питань для неї є підвищення ефективності лікування хворих на ТБ. Особливо актуальною ця проблема є для випадків ХР ТБ, які мають значно гірші результати лікування за ТБ викликаний МБТ зі збереженою чутливістю до АМБП [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Плеяда сучасних вчених впевнена, що ТБ викликаний МБТ з моно- та полірезистентністю до Н є попередником МР ТБ, а ефективність його лікування – фактором що має вагомий вплив на розвиток епідемії МР ТБ [16, 17, 20, 41, 42, 45, 50].

Окрім того, більшість дослідників, що вивчали проблему моно- та полірезистентного ТБ, прийшли до висновку що ця категорія пацієнтів потребує більш уважного спостереження під час проведення АМБТ для попередження розширення профілю хіміорезистентності МБТ та невдачі лікування [41, 42, 46, 47, 53]. На сьогодні схеми та режими АМБТ для лікування хворих на моно- та полірезистентний до Н ТБ, що розроблені експертами ВООЗ та прописані у міжнародних гайдлайнах і локальних національних протоколах, мають лише рекомендативний характер [11, 12, 141]. Це зумовлено тим, що на даний час в усьому світі, та у тому числі в Україні, не існує повноцінної доказової бази з приводу того, які АМБП мають бути включені у схему лікування, яка повинна бути тривалість загального курсу та ін..

Імунологічні та біохімічні особливості моно- та полірезистентного ТБ залишаються недостатньо вивченими, деякі автори відзначають схожість з МР ТБ, інші з ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП. На нашу думку, окреслення основних характеристик перебігу ТБ викликаного МБТ з моно- та полірезистентністю до Н, біомаркерів та значущих часових точок для їх визначення, відкриває нові можливості для оптимізації моніторингу лікування таких пацієнтів, що є запорукою підвищення ефективності

лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ та кроком до контролю епідемії МР ТБ.

Усе вищевикладене обумовило мету нашого дослідження оптимізувати моніторинг та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень, на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

Для реалізації поставленої мети, виділено наступні завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку зростання рівнів моно- та полірезистентного туберкульозу та фактори його неефективного лікування у Харківській області за період 2012-2017 роки.
2. Порівняти початкові рівні сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз легень та у практично здорових осіб, визначити доцільність вивчення рівня неоптеріну у хворих на туберкульоз легень.
3. Визначити динаміку вмісту сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення у пацієнтів з моно- та полірезистентним туберкульозом та туберкульозом 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 моно- та полірезистентний туберкульоз та в залежності від показника ефективності лікування.
5. Розробити модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень на основі початкових показників сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

Для вирішення поставлених задач були використані загально-клінічні, лабораторні, імуноферментні, цитологічні, бактеріологічні, інструментальні, епідеміологічні, аналітико-статистичні методи дослідження.

Дослідження проводилося на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету. Клінічними базами дослідження були КЗОЗ Обласний протитуберкульозний диспансер №1 та КЗОЗ “ОБЛАСНА ТУБЕРКУЛЬОЗНА ЛІКАРНЯ №1”, що підтверджено договорами про співпрацю.

За дизайном дослідження складалося з двох фрагментів – ретроспективного та проспективного, які відрізнялися методами, кількістю включених осіб, критеріями включення/виключення пацієнтів, показниками, що піддавалися аналізу. Так, ретроспективний фрагмент дослідження мав на меті об’єктивізацію проблеми моно- та полірезистентного ТБ і був розділений на етапи – епідеміологічний та ретроспективний аналіз факторів його неефективного лікування.

У ході епідеміологічного аналізу була вивчена статистична документація Харківської області за період 2012 - 2017 рр.. та проаналізовані частота, структура та приріст моно- та полірезистентного ТБ. У аналіз увійшли 3141 хворих на ТБ – 518 хворих з моно- та полірезистентністю до Н та 2623 хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП, що склало 16,4 % та 83,6 %. До 1 групи були включені 2392 хворих з ВДТБ, до 2 групи – 749 хворих з повторними випадками ТБ.

За результатами досліджень встановлено, що за 6-тирічний період серед ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП (1 категорія) моно- та полірезистентність до Н була діагностована у 16,7 %, серед повторних випадків зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП (2 категорія) цей показник склав 17,2 %. Зазвичай первинна резистентність значно менша за вторинну, тому результати нашого дослідження, де рівні резистентності до Н практично еквівалентні рівні у пацієнтів з новими та повторними випадками ТБ вказують на низьку ефективність лікування нових випадків ТБ з мікобактеріовиділенням та постійну передачу інфекції у регіоні. На нашу думку, така частка Н-резистентного ТБ вказує на актуальність вивчення його особливостей.

Спостерігається тенденція до зменшення загальної кількості випадків ТБ, що реєструються у 1 та 2 категорію зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП. За вказаний період кількість нових випадків зменшилася у 1,2 рази, а повторних у 2,4 рази, що може бути пов'язане з розширенням профілю резистентності МБТ до МР ТБ при повторних випадках ТБ [23, 24, 142]. При цьому відбулося зростання частоти діагностики моно- та полірезистентного ТБ – серед нових випадків у 2,4 рази та у 1,5 рази серед повторних випадків. Така тенденція вказує на розширення профілю, як первинної, так і вторинної резистентності МБТ та несприятливу епідеміологічну ситуацію з ХРТБ, що була проаналізована у публікаціях вітчизняних авторів у Харківській області [143, 144, 145] та Україні [23, 24, 25]. З яких відомо, що розповсюдженість ХРТБ у Харківській області пов'язана з приростом та значним поширенням МБТ генотипу Beijing в регіоні, що також асоціюється з незадовільними результатами лікування [143, 144].

За результатами досліджень виявлено, що повторні випадки ТБ частіше супроводжуються більш широкими профілями резистентності до H, ніж ВДТБ. Це співпадає з висновками багатьох досліджень резистентності МБТ [23, 24, 25]. Проте окремих досліджень присвячених структурі полірезистентності у пацієнтів з ТБ резистентним до H, але чутливим до R при огляді літератури не знайдено. Так, у нашому дослідженні встановлено, що серед пацієнтів з новими випадками моно- та полірезистентного ТБ (n= 389) найчастіше зустрічаються профілі монорезистентності - 40,1 % та полірезистентності HS – 48,1 %. Серед пацієнтів з повторними випадками моно- та полірезистентного ТБ (n= 129) частка монорезистентності є достовірно ($p<0,05$) меншою та складає 30,2 %, частка полірезистентного профілю HES становить 21,7 %, що є достовірно ($p<0,05$) більше, ніж у групі нових випадків, а полірезистентність HS – 43,4 %. Частка полірезистентності HE в обох групах є незначною та достовірно не відрізняється ($p>0,05$). Широка розповсюдженість стійкості МБТ до S у Харківській області описана у попередніх роботах вітчизняних науковців [145, 146, 147], проте остаточно

значення різноманітних комбінацій S з резистентністю МБТ до інших АМБП І ряду не визначено у поширенні та ефективності лікування пацієнтів з полірезистентністю.

При аналізі динаміки за 2012-2017 рр. виявлено що з року в рік визначається значне зростання рівня моно- та полірезистентного ТБ як серед нових, так і серед повторних випадків. Звертає на себе увагу, що первинна резистентність МБТ до Н, тобто резистентність виявлена у пацієнтів що не мають в анамнезі прийому АМБП, має тенденцію до більшого росту, ніж вторинна резистентність. Оскільки приріст первинної резистентності за вивчений період склав (+144,4 %), а вторинної резистентності – (+53,4 %). Загальновідомо, що первинна стійкість МБТ є важливим епідеміологічним показником, що відображає декілька ключових індикаторів якості фтизіатричної допомоги населенню – ефективності виявлення ТБ, ефективності лікування ТБ, а також ефективності санітарно-епідеміологічних заходів, у першу чергу ступінь ізоляції хворих з мікобактеріовиділенням [148]. Вказані результати можна розглядати, як негативну характеристику та прогностичний фактор подальшого розвитку ХР ТБ у Харківській області.

Оскільки за останніми рекомендаціями з лікування ТБ, S не входить до схем АМБТ як чутливого, так і ХР ТБ, а отже профілі МБТ з монорезистентністю до Н та полірезистентністю до HS можна утотожити. Саме тому пацієнти з такими профілями були включені у спільну групу в проспективному фрагменті дослідження моно- та полірезистентного ТБ.

Визначенню факторів неефективного лікування ТБ присвячено багато наукових праць [149, 150, 151]. Екологічні, соціально-економічні, та навіть кліматичні чинники, впливають на загальну ефективність лікування ТБ. Окреме значення в погіршенні результатів лікування мають характер патологічного процесу, його поширеність, масивність мікобактеріовиділення, тип та генотип МБТ, профіль резистентності, супутні захворювання, включно з ВІЛ-інфекцією, та їх терапія, а також, звичайно, нераціональна АМБТ та ін. [150]. Робіт присвячених окремому визначенню факторів неефективного

лікування для пацієнтів з моно- полірезистентним ТБ серед вітчизняних та закордонних літературних джерел знайдено не було.

З метою визначення факторів що впливають на результат АМБТ хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н був проведений етап ретроспективного аналізу у ході якого були вивчені історії хвороб 102 пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ, зареєстрованих з діагнозом ТБ легенів у Харківській області за 1 або 2 категорією, в період з 2012 по 2017 рр.. Пацієнти були розділені на групи, згідно ефективності АМБТ. До першої групи включені 71 пацієнти з ефективним результатом лікуванням, до другої групи – 31 пацієнтів з неефективним лікуванням (результат – НЛ, перерване лікування, помер, ранній рецидив після ефективного лікування).

Результати лікування у другій групі: померло 12,9 % (n=4), НЛ за результатами ТМЧ була встановлена у 19,3 % (n=6), за позитивним аналізом М та/або клініко-рентгенологічною динамікою у 40,8 % (n=11) пацієнтів (середній період лікування до НЛ – 6,2 міс.), перервало лікування 25,8 % (n=8), середній період лікування до перерви – 3,2 міс., відрив лікування можна пов'язати з ПР на АМБП, частіше на Z, R і Km. Ранній рецидив після ефективного лікування був зареєстрований у 6,4 % (n=2).

Фактори неефективного лікування визначалися за допомогою 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 свідчило про відсутність зв'язку між порівнянними 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 ризик впливу даного фактора на ознаку.

Таким чином було визначено що основним фактором неефективного лікування є наявність ПР на АМБП. За визначенням ВООЗ, до ПР відноситься будь-яка реакція на лікарський засіб, шкідлива або небажана для

організму, що виникає при використанні його під час лікування, діагностики чи профілактики захворювання. В сучасних умовах, ПР вимагає або профілактики, або специфічного лікування, зміни режиму дозування або відміни АМБП [152]. Погана переносимість препаратів та нераціональний менеджмент ПР, тобто ведення випадку ТБ, що супроводжується ПР на АМБП, мають значний вплив на розширення профілю резистентності МБТ [151-155]. За даними загальноукраїнських досліджень, до 10,4 % хворих на ВДТБ відмічають непереносність АМБП% [147].

Додатковими факторами неефективного лікування ТБ з моно- та полірезистентністю до Н можна вважати полірезистентний профіль стійкості МБТ, лікування неповноцінною схемою з використанням лише АМБП І, довготривалий термін призначення індивідуальної схеми лікування, а також загальновідомі характеристики: вік старше 40 років, чоловіча стать, повторні випадки ТБ, масивність мікобактеріовиділення та поширеність процесу в легенях, наявність ВІЛ статусу.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що у хворих на МР ТБ чим до більшої кількості АМБП спостерігається резистентність, тим гірший ефект лікування отримують [152]. Можливо припустити, що цей принцип може бути застосований і для хворих на моно- та полірезистентний ТБ, що потребує подальшого вивчення.

Відповідно до принципів лікування ТБ, терапію Н-резистентного ТБ стандартною 4-ьохкомпонентною схемою, можна вважати нераціональною. У свою чергу, відомо, що нераціональна АМБТ є фактором ризику НЛ [152]. На нашу думку, довготривале призначення індивідуалізованого лікування хворим з моно- та полірезистентним ТБ також є проявом нераціонального лікування, проте робіт присвяченим цій темі знайдено не було.

Метою проспективного фрагменту дослідження було встановлення клінічної цінності визначення вмісту неоптеріну та БЗ - ГБ, СМ, ЦП у сироватці крові хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень, як показника для моніторингу та прогнозування ефективності його лікування. В цей

фрагмент дослідження були залучені 80 хворих на ТБ легень (45 хворих на ТБ зі збереженою чутливістю до АМБП та 35 хворих на моно- та полірезистентний до Н ТБ) та 20 практично здорових донорів.

За результатами проспективного фрагменту нашого дослідження встановлено, що початкові показники усіх вивчених БЗ та неоптеріну у всій когорті хворих на ТБ були достовірно ($p < 0,05$) вищими, ніж у групі контролю. 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. Незалежно від наявності чи відсутності резистентності, початкові рівні БЗ та неоптеріну не відрізнялись.

Отримані у нашому дослідженні результати вмісту неоптеріну у сироватці крові хворих з різними типами випадку у групі зі збереженою чутливістю до АМБП відповідає вказаній тенденції до вищого показника при повторних випадках, ніж при нових [115]. При повторних випадках ТБ неоптерін був вищим у 1,3 рази, ніж при нових. У групі з моно- та полірезистентністю збудника ця тенденція не підтримується, оскільки рівні неоптеріну були у 1,2 рази вищі при нових випадках, ніж при повторних.

За результатами досліджень виявлено, кореляційні зв'язки рівнів неоптеріну на початку лікування ТБ для всієї когорти хворих з основними специфічними маркерами ТБ масивністю мікобактеріовиділення та поширеністю специфічного процесу у легенях. Помірний достовірний взаємозв'язок рівнів неоптеріну з масивністю бактеріовиділення визначеною бактеріоскопічним методом становив $R = +0,57$, $p < 0,05$, помірний недостовірний з масивністю мікобактеріовиділення визначеною культуральним дослідженням – $R = +0,41$, $p > 0,05$, раніше такі дані не були описані в літературі.

У нашому дослідженні виявлений помірний достовірний взаємозв'язок рівнів неоптеріну з поширеністю специфічного процесу у легеневої тканині – $R = +0,56$, $p < 0,05$. Декілька досліджень інших авторів раніше повідомляли про

значущі коливання рівнів неоптерину в залежності від поширеності вогнищево-інфільтративних змін у легенях, а також клінічної форми ТБ [112, 113]. Переважна більшість пацієнтів залучених у наше дослідження мали інфільтративну форму ТБ, тому провести оцінку рівнів неоптерину в залежності від клінічної форми не було можливості.

Для всієї когорти пацієнтів, що були включені у дослідження був встановлений помірний достовірний взаємозв'язок рівнів неоптерину з рівнями гемоглобіну – $r=-0,36$; $p=0,01$. Можна припустити, що такий взаємозв'язок може бути однією з патогенетичних механізмів хронічної анемії у хворих на ТБ, а також на інші інфекційні захворювання, для яких характерною є активація клітинно-опосередкованого імунітету.

За літературними даними зниження рівнів гемоглобіну у хворих на ТБ виявляється з частотою від 16% до 94% [156]. Механізми гематологічних змін при ТБ різняться, проте анемія при ТБ найчастіше трактується саме як анемія хронічного захворювання – опосередкована цитокінами анемія, що супроводжує інфекційні, ревматичні хвороби та новоутворення та має загальні ознаки, такі як закономірна поява при вказаних захворюваннях, поступовість розвитку, легка та помірна ступінь зниження Hb, нормохромний характер, залежність рівнів гемоглобіну від активності та поширеності основного захворювання, відсутність ефекту від звичайних антианемічних засобів, зменшення проявів анемії при ефективному лікуванні основного захворювання [157, 158]. У експериментах на лабораторних тваринах оведено що неоптерін посилює мієлопоез та пригнічує В-лімфоцитопоез та еритропоез [159, 160]. При огляді літератури інформації про вплив неоптерину на розвиток анемії у хворих на ТБ не виявлено, що підтверджує наукову новизну наших досліджень.

Таким чином, початкові рівні неоптерину істотно змінені в усіх хворих на ТБ, не залежно від профілю резистентності, на відміну від БЗ, що не виходили за межі референтних значень у всіх досліджених групах. Додатково, за результатами кореляційного аналізу неоптерін можна вважати

специфічним індикатором змін клітинно-опосередкованого імунітету у хворих на ТБ, що дозволяє вважати неоптерін важливим специфічним імунологічним показником активного ТБ запалення та актуальність його визначення для даної категорії хворих.

Додатково, у цих групах був вивчений один з факторів неефективного лікування, що був визначений у ретроспективному дослідженні – масивність мікобактеріовиділення. Вірогідно ($p < 0,05$) нижчий ступінь мікобактеріовиділення виявлений у хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н, ніж у хворих з ТБ зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП, підтверджений фенотиповим методом (масивне мікобактеріовиділення зареєстроване у 23,7 % проти 40,3 %). За результатами генотипового методу Xpert MTB/RIF у хворих на ТБ з моно- та полірезистентністю до Н удвічі частіше були визначені негативні його результати (15,8 % проти 7,7 %) та менша кількість генетичного матеріалу МБТ у мокротинні. Кореляційний аналіз між масивністю мікобактеріовиділення визначеною культуральним методом та кількісним показником генетичного матеріалу МБТ визначеним Xpert MTB/RIF встановив сильний значущий взаємозв'язок між показниками - $R = 0,75$, $p < 0,01$. Незважаючи на доведену високу специфічність обох методів даних про кореляційний зв'язок їх кількісних показників знайдено не було, що дало можливість запропонувати спосіб визначення можливого рівня бактеріовиділення, ранньої оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції з отриманням патенту на корисну модель [161].

На наступному етапі проспективного фрагменту дослідження, метою якого було визначення ролі неоптерину та БЗ у моніторингу ефективності лікування хворих на ТБ, пацієнти були розділені на групи в залежності від ефективності лікування у ІФ АМБТ. У групу 1 були включені 30 пацієнтів з позитивним ефектом лікування наприкінці ІФ АМБТ (припинення мікобактеріовиділення за мазком та посівом, загоєння деструкцій легеневої тканини, розсмоктування вогнищево- інфільтративних змін у легенях,

зникнення клінічних симптомів ТБ протягом 60 доз АМБТ). У групу 2 були включені 50 пацієнтів з відстроченим та неефективним лікуванням (група 2.1 – 30 хворих, з відстроченим ефектом від лікування – припинення мікобактеріовиділення 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 мікобактеріовиділення за мазком та посівом після 120 доз ІФ АМБТ). Такий розподіл на групи був обумовлений тим, що саме показник конверсії мокротиння після 2-х місяців лікування вважається найбільш надійним прогностичним фактором ефективності лікування, а також основною точкою у клінічних випробуваннях [135, 136]. Окрім того відомо, що клініко-рентгенологічні симптоми ТБ тісно пов'язані з імунологічною реактивністю організму. За даними літератури вставлено, що зниженням ефективності лікування хворих на ТБ може бути асоційоване зі змінами в імунологічних та біохімічних показниках, що у певних випадках призводить до прогресування специфічного процесу, а також розвитку вторинної хіміорезистентності МБТ [164, 165, 166].

У хворих на ТБ, включених у дослідження додатково до рутинних методів обстеження, що визначалися діючим на момент проведення дослідження наказом МОЗ України [131], визначалися рівні сироваткового неоптерину, ГБ, ЦП, СМ, креатиніну, у 3 етапи – на початку лікування, наприкінці ІФ АМБТ, наприкінці лікування. Окрім того, наприкінці ІФ АМБТ була проведена оцінка стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів методом проточної цитофлуориметрії з використанням реагентів CD45+, AnnexinV FITC detection KIT I, 7AAD.

За результатами досліджень, виявлено що початкові рівні вивчених показників у групах достовірно не відрізнялися, з чого можна зробити висновок, що у пацієнтів з різною ефективністю ІФ АМБТ імунні та запальні процеси перебігають подібно. Вміст неоптерину у сироватці крові визначений був у 2 рази вищим у хворих на ТБ і досягав $11,1 \pm 1,89$ нмоль/л, проти $5,5 \pm 2,08$ нмоль/л у групі контролю ($p < 0,05$). У той же час, у хворих на ТБ вміст БЗ

достовірно не перевищував референтні значення. Середній показник СМ становить $5,2 \pm 0,6$ S-H, що можна розглядати, як верхню межу нормальних значень, оскільки підвищення не достовірне ($p > 0,05$). Такі суперечливі результати визначення неспецифічних БЗ також описані у літературі

За результатами рутинних досліджень у обох групах показник швидкості зсідання еритроцитів перевищував референтні значення, у 2,5 рази у 1-шій групі та у 4 рази у 2-гій групі. Показник гемоглобіну достовірно відрізнявся у групах ТБ та з контрольною групою. Кількість лейкоцитів в обох групах знаходилася на верхній межі норми і вірогідно не відрізнялася між групами. Лейкоцитарна формула характеризувалася помірним зсувом вліво. Звертає на себе увагу достовірно значуще ($p < 0,05$) зниження долі основних імунокомпетентних клітин – лімфоцитів, і відповідно, відносна лімфоцитопенія, що є рівною у групах хворих з різною ефективністю лікування у ІФ. Імовірним механізмом, що викликає лімфоцитопенію при ТБ може бути депонування імунокомпетентних клітин безпосередньо у легеневого вогнищі запалення [162]. Загалом результати клінічного аналізу крові у нашому дослідженні відповідають класичному уявленню про змінах при ТБ легень [163].

На другому етапі моніторингу, наприкінці ІФ АМБТ, у 1 групі відзначалася тенденція до зниження середніх рівнів неоптеріну, що знизився на 25,5 %. У 2.1 групі, навіть за умови продовження ІФ лікування на 1-2 місяці, такої динаміки немає, а отже, наприкінці ІФ середнє значення сироваткового неоптеріну залишається стабільними та достовірно не відрізняється від первинного. Літературні джерела що описують зміни неоптеріну в динаміці лікування є малочисельними.

Визначення БЗ на другому етапі моніторингу у групі з позитивним ефектом лікування (1-ша група) показало зниження середніх рівнів показників. ГБ достовірно ($p < 0,05$) знизився на 23,2 % і вже на цьому етапі не відрізнявся від контрольних значень. Зниження СМ відбулося на 36,5 % і цей показник достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від визначеного на

попередньому етапі. Такі результати дають можливість рекомендувати визначення ГБ та СМ на етапах ІФ АМБТ з метою оцінки її ефективності.

Зниження ЦП на другому етапі моніторингу у 1-шій групі було незначне і недостовірне ($p > 0,05$) – рівень змінився лише на 10,2 %. За даними огляду літератури відомо, що ЦП є білком гострої фази запалення та одним з основних мідь-вмісних білків у організмі людини. ЦП є важливою ланкою багатьох життєво важливих процесів, наприклад метаболізму заліза та синтезу гемоглобіну [167, 168]. У нашому дослідженні підвищення його рівнів спостерігається на етапі діагностики ТБ, порівняно з групою контролю, проте не виходить за межі референтних значень та залишається стабільним в процесі лікування, незалежно від ефективності АМБТ, що вказує на його низьку інформативність у моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування. При додатковому аналізі кореляційних зв'язків рівнів ЦП та гемоглобіну, а також неоптерину знайдено не було [168].

У 2-гій групі вивчені показники запалення залишаються стабільними та жоден достовірно не відрізняється від попередніх. Достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами на етапі завершення ІФ АМБТ визначається лише у рівнях СМ, що вказує на прогностичну цінність вивчення даного показника у хворих на ТБ.

З даних літератури відомо, що можна виявити екстерналізацію фосфоліпиду фосфатидилсерину в цитоплазматичній мембрані клітин, що є ознакою раннього апоптозу, за допомогою сучасного методу протокової цитометрії. Фосфатидилсерин, розташований на зовнішньому бішарі мембрани апоптотичних клітин, зв'язується з аннексином-V [73, 134, 169]. AnnexinV FITC - маркер початкової стадії апоптозу, що є Ca^{2+} -залежним фосфоліпідзв'язуючим білком. AnnexinV зв'язується з клітинами, що мають фосфатидилсерин на зовнішній поверхні мембрани, однак в нормі він розташовується на внутрішньому шарі мембрани. За допомогою AnnexinV можна оцінити ступінь порушень розподілу ліпідів у цитоплазматичній мембрані та визначити стан клітини. Значна кількість сучасних досліджень

вказує на важливість вивчення механізмів клітинної загибелі у хворих на ТБ, як на шанс для підвищення ефективності та безпечності АМБТ [61, 75, 170]. Саме тому оцінка стану цитоплазматичних мембран лейкоцитів була проведена наприкінці ІФ АМБТ, з метою визначення об'ємів та стадій апоптозних змін лейкоцитів, як основних імунокомпетентних клітин.

За результатами дослідження встановлено, що у хворих на ТБ легень спостерігається асиметрія розподілу фосфоліпідів у цитоплазматичній мембрані лейкоцитів, а саме виявлено екстерналізацію фосфатидилсерину. Визначено, що ТБ легень супроводжується значними пошкодженнями цитоплазматичних мембран лейкоцитів. Про це свідчить достовірно менша кількість клітин, що не вступили в реакцію з AnnexinV, тобто повністю живих і функціональних клітин, у хворих на ТБ у порівнянні з контрольною групою. 7AAD - є маркером пізньої стадії апоптозу та/або некрозу, оскільки представляє собою вітальний ДНК-барвник, який проникає в клітину при порушенні цілісності клітинних мембран. Частка непошкоджених лейкоцитів у крові хворих на ТБ легень склала $71,0 \pm 3,66$ %, порівняно з контрольною групою $91,8 \pm 0,1$ %, що на 20,7 % менше. Доля клітин, що вступили в реакцію з AnnexinV + (AnnexinV + , 7AAD⁻ та AnnexinV + , 7AAD +), тобто апоптозних клітин, була значно більшою у групах порівняння, ніж у контрольній групі, і в середньому для хворих на ТБ легень склала $27,1 \pm 1,9$ %. При чому, у хворих на ТБ відзначалося збільшення кількості клітин як на початковій стадії апоптозу ($14,7 \pm 1,47$ % у порівнянні з $3,8 \pm 0,16$ % у контрольній групі), так і на пізній стадії апоптозу/некрозу ($12,3 \pm 2,36$ % у порівнянні з $3,1 \pm 0,3$ % у контрольній групі), що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу.

У крові хворих на ТБ легень відсоток мертвих некротичних клітин зменшується у 1,8 рази ($0,9 \pm 0,07$ % при $1,8 \pm 0,32$ % у контрольній групі), що може свідчити про включення компенсаторних механізмів імунної системи організму. Кожен визначений показник значимо ($p < 0,05$) відрізнявся. Вірогідно ($p < 0,05$) нижчі рівні неоптерину виявлені у пацієнтів з дефіцитом

лейкоцитарного 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 вірогідних ($p < 0,05$) відмінностях з контрольною групою. З огляду на наші результати та деякі наукові джерела можна припустити, що АМБП можуть бути індукторами процеси апоптозу лейкоцитів [171, 173]. Враховуючи, що дослідження проводилося на тлі АМБТ, причиною такого дефіциту клітин лейкоцитарного пулу може бути не тільки прогресування захворювання, а й використання АМБП, що потребує подальшого вивчення та проведення фундаментальних досліджень.

На третьому етапі моніторингу, наприкінці АМБТ, у пацієнтів з позитивним ефектом лікування (1 група) значення вивчених показників наблизилися до контрольних значень, окрім ЦП. За вказаний термін, відбулося достовірне ($p < 0,05$) зниження БЗ. ГБ зменшився у 1,8 разів – з $1,5 \pm 0,09$ г/л на первинному обстеженні до $0,8 \pm 0,08$ г/л наприкінці загального курсу АМБТ. СМ зменшилися у 4,8 рази – з $4,8 \pm 0,8$ S-Н на першому етапі обстеження до $1,0 \pm 0,57$ S-Н на останньому етапі. Рівень неоптеріну у сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) знизився у 2,6 рази – з $11,7 \pm 2,47$ нмоль/л до $4,4 \pm 1,41$ нмоль/л і наприкінці лікування не відрізнявся від контрольного значення, що становило $5,5 \pm 2,07$ нмоль/л.

У пацієнтів 2.1 групи, що завершили курс АМБТ з позитивним результатом, проте мали уповільнену “відповідь” на АМБТ, від початку лікування показник неоптеріну вірогідно не змінився та навіть помічена тенденція до його підвищення, первинний його рівень був $10,7 \pm 1,0$ нмоль/л наприкінці АМБТ склав $13,2 \pm 3,33$ нмоль, на відміну від 1 групи. Подібну тенденцію мали і показники ЦП та СМ, де підвищення склало $27,2\%$ – з $205,2 \pm 12,89$ мг/л до $261,0 \pm 28,58$ мг/л та $5,2\%$ – з $5,9 \pm 0,92$ S-Н до $6,2 \pm 2,47$ S-Н, відповідно. Показник ГБ у цій групі пацієнтів на ТБ знизився, проте

недостовірно ($p > 0,05$) – з $1,4 \pm 0,079$ г/л до $1,1 \pm 0,27$ г/л. Рівні показників у другій групі 2.1. є вищими ніж в першій групі, що може розглядатися як негативна прогностична ознака щодо вилікування стандартною АМБТ, або рецидиву ТБ та хронізації туберкульозного процесу, що потребує більш детального подальшого спостереження за цією групою пацієнтів з уповільненою конверсією мокротиння та рентгенологічною динамікою.

На третьому етапі для групи 2.2., у яких була встановлена НЛ, показав незначне підвищення всіх показників в порівнянні з початковими, що також може розглядатися, як ознака напруги клітинно-опосередкованого імунітету та хронізації специфічного запального процесу. Вміст сироваткового неоптеріну в процесі лікування не змінився, така тенденція не була раніше описана у літературі.

Узагальнюючи результати проспективного фрагменту дослідження встановлено, що наприкінці АМБТ при ефективному лікуванні у хворих на ТБ відзначається зниження показників неоптеріну до референтних, а при подовженому та неефективному лікуванні їх 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. На нашу думку, такі результати мають вагомe теоретичне та практичне значення для фтизіатрії на сучасному етапі її розвитку.

Розроблення математичної моделі прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ проходило з застосуванням непараметричного критерію χ^2 Пірсона та кореспондентського аналізу.

Оскільки жоден із вивчених біохімічних показників на початковому етапі лікування ТБ не мав значущої різниці між групами з різною ефективністю лікування в ІФ АМБТ, для визначення ролі неоптеріну у прогнозуванні ефективності лікування був проведений математичний аналіз початкових показників та розроблена констеляційна математична модель. При цьому для кожного з показників визначалось порогове значення, яке б

поділяло діапазон зміни показника на дві області: менше або більше порогового значення при значущій ($p < 0,05$) розбіжності частот між першою і другою групами за непараметричним критерієм χ^2 .

З вивчених показників було виділено три, які мали порогове значення і відповідно могли перетворюватися в інформативні дихотомічні показники – кількість лімфоцитів ($1,2 \times 10^9$ л) у лейкоцитарній формулі, вміст неоптеріну ($10,3$ нмоль/л) та СМ (6 S-H) у сироватці крові.

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

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

$\Delta P = 0,27 - 0,19 \times \text{«лімфоцити»} - 0,15 \times \text{«неоптерін»} - 0,2 \times \text{«серомукоїди»}$,
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 (ефективне лікування) буде, якщо ймовірність P_1 (ефективне лікування) буде більше P_2 (подовження ІФ АМБТ або НЛ). $P_1 > P_2$ або $\Delta P = P_1 - P_2 > 0$

Нерівність для повних ймовірностей може бути спрощена для практичного використання. Беручи до уваги, що використовуються дихотомічні показники, які можуть набувати значень тільки 0-1, така нерівність $\Delta P > 0$ буде справедлива, якщо хоча б будь-які два з показників дорівнюватимуть 0, то для хворого буде прогнозовано ефективне лікування у ІФ стандартної АМБТ. 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.

ВИСНОВКИ

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

1. Визначена несприятлива тенденція до зростання рівнів моно- та полірезистентного туберкульозу до ізоніазиду, особливо за рахунок первинної резистентності (+144,4 %). Середній показник моно- та полірезистентного туберкульозу за період 2012–2017 рр. склав 16,7 та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ, відповідно. Визначено, що основними факторами неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз є побічні реакції на антимікобактеріальні препарати, 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 неоптеріну у сироватці крові хворих на туберкульоз на початку лікування у 2,0 рази, порівняно із здоровими. 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.

3. Доведено, що при позитивному ефекті лікування у інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії через 2 місяці визначається достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів неоптеріну, а наприкінці лікування показники досягають контрольних значень. У хворих з уповільненим ефектом на антимікобактеріальну терапію, коли зберігається бактеріовиділення та

спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники залишаються стабільними. Подібна динаміка спостерігається у рівнях гаптоглобіну та серомукоїдів у сироватці крові хворих на туберкульоз.

4. У хворих на туберкульоз 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 туберкульоз, ніж у практично здорових донорів. Достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні неоптеріну 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 неоптеріну та серомукоїдів, а також кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі за розробленою математичною моделлю прогнозування ефективності лікування у інтенсивній фазі атимікобактеріальної терапії з врахуванням нелінійних ефектів дозволила визначити порогові значення вказаних предикторів, що склали 10,3 нмоль/л для неоптеріну, $1,2 \times 10^9$ 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано дослідження рівнів сироваткового неоптерін як додаткового маркеру активності та перебігу туберкульозу – на початку лікування, після 60 доз/наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії та наприкінці курсу лікування. Відсутність динаміки зниження рівнів неоптеріну по закінченню інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії можна використовувати як ранній маркер неефективності лікування.

2. На початковому етапі лікування слід проводити прогнозування ефективності лікування у інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії на основі розробленої математичної моделі, що враховує початкові показники вмісту сироваткового неоптеріну ($10,3 \text{ нмоль/л}$), серомукоїдів (6 S-H) та кількості лімфоцитів ($1,2 \times 10^9 \text{ л}$) у лейкоцитарній формулі. Початкові кількісні показники мають бути перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 – < порогового значення для неоптеріну та серомукоїдів та > порогового значення для кількості лімфоцитів, 1 – > порогового значення для неоптеріну та серомукоїдів 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, продовження інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pai M, Memish ZA. Antimicrobial resistance and the growing threat of drug-resistant tuberculosis. J Epidemiol Glob Health. 2016 Jun;6(2):45-7. doi: 10.1016/j.jegh.2016.02.001. PMID: 26896704.
2. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 447 p. Available from: <https://tinyurl.com/ybqgsmpw>
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 [Internet]. 20th ed. Geneva: WHO; 2015. 192 p. Available from: <https://tinyurl.com/y83lyqlg>
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 283 p. Available from: <https://tinyurl.com/y436czsa>
5. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ, Патоморфоз туберкульозу— реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Український пульмонологічний журнал. 2018;(2):6-10.
6. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) [Інтернет]. Київ: Центр громадського здоров'я; 2018. 105 с. Доступно на: <https://tinyurl.com/y7ar3vg2>
7. Заболотько ВМ. Показники захворюваності на туберкульоз та діяльність протитуберкульозних закладів України за 2016 рік. Київ: МОЗ України; 2017. 5 с.
8. Нізова НМ, Голубчиков В, редактори. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). Київ: Український центр по контролю за соціально небезпечними хворобами міністерства охорони здоров'я України; 2015. 115 с.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 118 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137094>
10. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ, Линник МІ. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан,

досягнення та деякі невирішені питання. Український пульмонологічний журнал. 2012;(1):5-7.

11. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 47 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
12. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 99 p. Available from: <https://tinyurl.com/y636gs9y>
13. Udawadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. Clin Infect Dis. 2012 Feb 15;54(4):579-81. doi: 10.1093/cid/cir889. PMID: 22190562.
14. Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV, Singh N, Master I, Lutckii A, et al. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. J Intern Med. 2015 Apr;277(4):388-405. doi:10.1111/joim.12264. PubMed PMID: 24809736.
15. Wright A, Zignol M; World Health Organization. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world [Internet]: fourth global report. Geneva: WHO; 2008. 151 p. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistance-fourthreport/en/>.
16. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med. 2020 Jan 21;17(1):e1003008. doi: 10.1371/journal.pmed.1003008. PMID: 31961877.
17. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and Regional Burden of Isoniazid-Resistant Tuberculosis. Pediatrics. 2015 Jul;136(1):e50-9. doi: 10.1542/peds.2015-0172. PMID: 26034243.
18. Varahram M, Nasiri MJ, Farnia P, Mozafari M, Velayati AA. A retrospective analysis of isoniazid-monoresistant tuberculosis: among Iranian pulmonary tuberculosis patients. Open Microbiol J. 2014 Feb 7;8:1-5. doi:10.2174/1874285801408010001. PubMed PMID: 24600483.

19. Javad Nasiri M, Chirani AS, Amin M, Halabian R, Imani Fooladi AA. Isoniazid-resistant tuberculosis in Iran: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016 May;98:104-9. doi: 10.1016/j.tube.2016.03.007. PubMed PMID: 27156625.
20. Garg K, Saini V, Dhillon R, Agarwal P. Isoniazid mono-resistant tuberculosis: Time to take it seriously. *Indian J Tuberc*. 2019 Apr;66(2):247-52. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.04.001. PMID: 31151492.
21. Edwards BD, Edwards J, Cooper R, Kunitomo D, Somayaji R, Fisher D. Incidence, treatment, and outcomes of isoniazid mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections in Alberta, Canada from 2007–2017. *PLoS One*. 2020 Mar10;15(3):e0229691. doi: 10.1371/journal.pone.0229691. PubMed PMID: 32155169; PubMed Central PMCID: PMC7064215.
22. Андреевская СН, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ, Андриевская ИЮ, Черноусова ЛН, Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости. *Вестник РГМУ*. 2020;(1):22-8.
23. Фещенко ЮІ, Журило ОА, Барбова АІ, Трофімова ПС, Миронченко СВ. Визначення профілю резистентності до протитуберкульозних препаратів в штамах *M. Tuberculosis*, виділених в межах проекту щодо розповсюдження хіміорезистентних мікобактерій туберкульозу в Україні. *Український пульмонологічний журнал*. 2019;(1):33-40.
24. Pavlenko E, Barbova A, Hovhannesian A, Tsenilova Z, Slavuckij A, Shcherbak-Verlan B, et al. Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: results from the first national survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Feb 1;22(2):197-205. doi: 10.5588/ijtld.17.0254. PMID: 29506617.
25. Барбова АІ, Черенько СО, Старичек ГВ, Аврамчук ОВ, Погребна МВ, Алієва НМ. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016;(1):23-6.

26. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Деякі важливі аспекти проблеми хіміорезистентного туберкульозу у публікаціях 2012–2015 рр. [Інтернет]. [Київ: Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського]; 2015 Вер 2. Доступно на: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/melnyk2015.pdf>
27. Петренко ВІ. До міжнародного дня боротьби з туберкульозом: «Охопити три мільйони: виявити, лікувати, вилікувати туберкульоз». Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;(1):5-7.
28. Феценко ІОІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. Український пульмонологічний журнал. 2016;(3):5-10.
29. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development; 2017 Nov 3. Chapter 11; p. 233-313. PMID: 30212088.
30. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. Mol Microbiol. 2006 Dec;62(5):1220-7. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05467.x. PMID: 17074073.
31. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. Infect Genet Evol. 2016 Nov;45:474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004. PMID: 27612406.
32. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://tinyurl.com/yadvy2v8>
33. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015; ERJ-01245-2015.

34. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2017 Dec 28;50(6):1701354. doi: 10.1183/13993003.01354-2017. PMID: 29284687.
35. Носова ЕЮ, Краснова МА, Галкина КЮ, Макарова МВ. Сравнительная оценка эффективности молекулярных тест систем «ТБ БИОЧИП», «Хpert MTB/RIF» и «GenoType MTBDRplus» для быстрого определения мутаций, ответственных за лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* complex (в респираторном материале пациентов московского региона). *Молекулярная биология*. 2013;47(2):267-74.
36. Musser JM, Kapur V, Williams DL, Kreiswirth BN, van Soolingen D, van Embden JD. Characterization of the catalase-peroxidase gene (*katG*) and *inhA* locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance. *J Infect Dis*. 1996 Jan;173(1):196-202. doi: 10.1093/infdis/173.1.196. PMID: 8537659.
37. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 1994 Jan 14;263(5144):227-30. doi: 10.1126/science.8284673. PMID: 8284673.
38. Gagneux S, Long CD, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannon BJ. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2006 Jun 30;312(5782):1944-6. doi: 10.1126/science.1124410. PMID: 16809538.
39. Bergval IL, Schuitema AR, Klatser PR, Anthony RM. Resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* selected in vitro do not reflect the in vivo mechanism of isoniazid resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep;64(3):515-23. doi: 10.1093/jac/dkp237. PMID: 19578178.
40. Rieder HL. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control* [Internet]. 1st ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999. 162 p. Available from: <https://tinyurl.com/ycltrecd>

41. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):223-34. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8. PMID: 27865891.
42. Báez-Saldaña R, Delgado-Sánchez G, García-García L, Cruz-Hervert LP, Montesinos-Castillo M, Ferreyra-Reyes L, et al. Isoniazid Mono-Resistant Tuberculosis: Impact on Treatment Outcome and Survival of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Mexico 1995-2010. *PLoS One*. 2016 Dec 28;11(12):e0168955. doi: 10.1371/journal.pone.0168955. PMID: 28030600.
43. Deepa D, Achanta S, Jaju J, Rao K, Samyukta R, Claassens M, et al. The impact of isoniazid resistance on the treatment outcomes of smear positive re-treatment tuberculosis patients in the state of Andhra Pradesh, India. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76189. doi: 10.1371/journal.pone.0076189. PMID: 24146839.
44. Maguire H, Brailsford S, Carless J, Yates M, Altass L, Yates S, et al. Large outbreak of isoniazid-mono-resistant tuberculosis in London, 1995 to 2006: case-control study and recommendations. *Euro Surveill*. 2011 Mar 31;16(13). pii: 19830. PubMed PMID: 21489373
45. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):369-72. doi: 10.1093/cid/cir406. PMID: 21810750; PMCID: PMC3202325.
46. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jun;16(6):812-6. doi: 10.5588/ijtld.11.0637. PMID: 22507372; PMCID: PMC3786434.
47. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect*. 2010 Jun;60(6):452-7. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.017. PubMed PMID: 20347869.

48. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2008 Jan 23;8:6. doi: 10.1186/1471-2334-8-6. PMID: 18211720; PMCID: PMC2245946.
49. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 15;48(2):179-85. doi: 10.1086/595689. PubMed PMID: 19086909.
50. Schechter MC, Bizune D, Kagei M, Machaidze M, Holland DP, Oladele A, et al. Time to Sputum Culture Conversion and Treatment Outcomes Among Patients with Isoniazid-Resistant Tuberculosis in Atlanta, Georgia. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 13;65(11):1862-71. doi: 10.1093/cid/cix686. PubMed PMID: 29020173
51. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, Krajden M, Tang P, Cook VJ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis.* 2017 Sep 4;17(1):604. doi:10.1186/s12879-017-2706-0. PubMed PMID: 28870175.
52. Munang ML, Kariuki M, Dedicoat M. Isoniazid-resistant tuberculosis in Birmingham, United Kingdom, 1999-2010. *QJM.* 2015 Jan;108(1):19-25. doi:10.1093/qjmed/hcu139. PubMed PMID: 24989780.
53. Кужко М.М, Гречаник ЛІ, Процик ЛМ, Тлустова ТВ, Тараненко АВ. Лікувальна та діагностична тактика при туберкульозі легень із монорезистентністю до ізоніазиду. *Інфузія & Хіміотерапія.* 2020;(1):55
54. Чернушенко ЕФ, Процюк РГ. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I). *Український пульмонологічний журнал.* 2010;(4):53-8.
55. Чернушенко ЕФ, Процюк РГ. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II). *Український пульмонологічний журнал.* 2011;(1):29-32.
56. Гариб ФЮ, Ризопулу АП. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет.* 2012;2(3):581-96.
57. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark.* 2013;;196432. doi: 10.1155/2013/196432. PMID: 26317013.

58. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Neopterin in Clinical Use. *Pteridines*. 1989;1(1):3-10. doi: 10.1515/pteridines.1989.1.1.3.
59. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Werner ER et al. *Neopterin: Biochemistry, Methods, Clinical Application*. Berlin: De Gruyter; 1991. 294 p.
60. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002 Apr;3(2):175-87. doi: 10.2174/1389200024605082. PMID: 12003349.
61. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol*. 2017 Dec;14(12):963-75. doi: 10.1038/cmi.2017.88. PMID: 28890547; PMCID: PMC5719146.
62. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):433-50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x. PMID: 20415982; PMCID: PMC5463744.
63. Raheja UK, Fuchs D, Lowry CA, Stephens SH, Pavlovich MA, Mohyuddin H, et al. Heritability of plasma neopterin levels in the Old Order Amish. *J Neuroimmunol*. 2017 Jun 15;307:37-41. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.02.016. PubMed PMID:28495136
64. Hoffmann G, Schobersberger W. Neopterin: a Mediator of the Cellular Immune System. *Pteridines*. 2004;15(3):107-12. doi: 0.1515/pteridines.2004.15.3.107.
65. Регеда МС, Бойчук ТМ, Бондаренко ЮІ, Регеда ММ. Запалення – типовий патологічний процес. 2-е вид., доп. та перероб. Львів: [видання невідоме]; 2013. 148 с.
66. Регеда МС, Регеда ММ, Фурдичко ЛО. Пневмонія: монографія. 6-е вид., доп. та перероб. Львів: Сполом; 2012. 162 с.
67. Hoffmann G, Kenn S, Wirleitner B, Deetjen C, Frede S, Smolny M, et al. Neopterin induces nitric oxide-dependent apoptosis in rat vascular smooth muscle

- cells. *Immunobiology*. 1998 Jul;199(1):63-73. doi: 10.1016/s0171-2985(98)80064-8. PMID: 9717668.
68. Schobersberger W, Hoffmann G, Hobisch-Hagen P, Bock G, Volkl H, Baier-Bitterlich G, et al. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line L2. *FEBS Lett*. 1996 Nov 18;397(2-3):263-8. doi: 10.1016/s0014-5793(96)01194-5. PMID: 8955360.
69. Пичугин АВ, Апт АС. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;(12):3-7.
70. Дворяшина ИА, Великородная ЮИ, Почепцов АЯ, Федорова ОВ. Современный взгляд на механизмы и классификацию клеточной гибели. *Вестник ВолгГМУ*. 2016;(3):137-9.
71. Мельниченко РК. Апоптоз та інші види запрограмованої клітинної загибелі. *Біологія*. 2016;(7-8):62-6.
72. Сомова ЛМ, Беседнова НН, Плехова НГ. Апоптоз и инфекционные болезни. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(4):303-18. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318.
73. Koopman G, Reutelingsperger CP, Kuijten GA, Keehnen RM, Pals ST, van Oers MH. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1415-20. PMID: 8068938.
74. Mohareer K, Asalla S, Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018 Dec;113:99-121. doi: 10.1016/j.tube.2018.09.007. PMID: 30514519.
75. Elliott TO, Owolabi O, Donkor S, Kampmann B, Hill PC, Ottenhoff TH, et al. Dysregulation of Apoptosis Is a Risk Factor for Tuberculosis Disease Progression. *J Infect Dis*. 2015 Nov 1;212(9):1469-79. doi: 10.1093/infdis/jiv238. PMID: 25895988.
76. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*.

2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.

77. Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017 Nov;25:112-21. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018. PMID: 29100778.

78. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. *Infect Dis Rep*. 2016 Jun 24;8(2):6568. doi: 10.4081/idr.2016.6568. PMID: 27403267; PMCID: PMC4927936.

79. Каминская ГО, Абдуллаев РЮ, Комиссарова ОГ. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(3):32-40. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40.

80. Дудина КР, Кутателадзе ММ, Знойко ОО, Бокова НО, Шутько СА, Филина ЛД, и др. Клиническое значение маркеров острого воспаления при инфекционной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(6):909-15.

81. Всемирная организация здравоохранения. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015. 88 с.

82. Michalak Ł, Bulska M, Strzabała K, Szcześniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy Hig Med Dosw*. 2017;71(1):727-36. doi:10.5604/01.3001.0010.3851.

83. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, Khairkhah H, Ashtiani MH, Abedini M, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis*. 2010 May-Jun;14(3):252-5. PMID: 20835508.

84. Plata-Nazar K, Luczak G, Liberek A, Dudzinska-Gehrmann J, Sznurkowska K, Landowski P, et al. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections. *Acta Biochim Pol*.

2015;62(1):133-7. doi: 10.18388/abp.2014_893. PMID: 25654362.

85. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006 Mar;52(3):169-77. doi: 10.1016/j.jinf.2005.05.019. PMID: 16026842.

86. Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Sturegård E, Jansson M, Björkman P. Plasma Levels of Neopterin and C-Reactive Protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count. *PLoS One.* 2015 Dec 2;10(12):e0144292. doi: 10.1371/journal.pone.0144292. PMID: 26630153.

87. Nübling CM, Chudy M, Volkers P, Löwer J. Neopterin levels during the early phase of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, or hepatitis B virus infection. *Transfusion.* 2006 Nov;46(11):1886-91. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00994.x. PMID: 17076842.

88. Wirleitner B, Schroecksnadel K, Winkler C, Fuchs D. Neopterin in HIV-1 infection. *Mol Immunol.* 2005 Feb;42(2):183-94. doi: 10.1016/j.molimm.2004.06.017. PMID: 15488607.

89. Kalkan A, Ozden M, Akbulut H. Serum neopterin levels in patients with chronic hepatitis B. *Jpn J Infect Dis.* 2005 Apr;58(2):107-9. PMID: 15858291.

90. Шостакович-Корецька ЛР, Чергінець АВ, Турчин МО, Братусь ОВ, Петрик НМ. Моніторинг високоактивної антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію: значення вимірів рівнів неоптерину та $\beta 2$ - мікроглобуліну у сироватці крові. *Український медичний часопис.* 2008;(4):136-41.

91. Bonnet J, Vignoles P, Tiberti N, Gedeão V, Hainard A, Turck N, et al. Neopterin and CXCL-13 in Diagnosis and Follow-Up of *Trypanosoma brucei* gambiense Sleeping Sickness: Lessons from the Field in Angola. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 23;2019:6070176. doi: 10.1155/2019/6070176. PubMed PMID: 31886231.

92. te Witt R, van Wolfswinkel ME, Petit PL, van Hellemond JJ, Koelewijn R, van Belkum A, et al. Neopterin and procalcitonin are suitable biomarkers for exclusion of severe *Plasmodium falciparum* disease at the initial clinical assessment of travellers with imported malaria. *Malar J.* 2010 Sep 14;9:255. doi:

10.1186/1475-2875-9-255. PMID: 20840738.

93. Каргальцева НМ, Кочеровец ВИ, Миронов АЮ, Борисова ОЮ, Бурбелло АТ. Маркеры воспаления и инфекции кровотока (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(7):435-42. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442. PubMed PMID: 31408597.
94. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. South Med J. 2010 Mar;103(3):216-9. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf11a1. PMID: 20134373.
95. Лысак НВ, Бугрова ОВ. Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;(1):31-5.
96. Akyurek F, Tuncuz Akyurek F. Investigation of pregnancy associated plasma protein-A and neopterin levels in Behçet's patients. Dermatol Ther. 2020 Apr 19:e13443. doi: 10.1111/dth.13443. PMID: 32307820.
97. Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P. Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis. J Oral Res Rev. 2017;9(1):45-9.
98. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, et al. BAL neopterin : a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest. 2001 Mar;119(3):776-80. doi: 10.1378/chest.119.3.776. PMID: 11243956.
99. Isci Bostanci E, Ugras Dikmen A, Girgin G, Gungor T, Baydar T, Nuri Danisman A. A New Diagnostic and Prognostic Marker in Endometrial Cancer: Neopterin. Int J Gynecol Cancer. 2017 May;27(4):754-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000952. PubMed PMID: 28383326.
100. Кравчун ПГ, Габісонія ТН, Калініченко АО, Боровик КМ. Оптимізація діагностики розвитку ускладнень стабільних форм ішемічної хвороби серця з супутнім ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2014;4(1):146-9.

101. Дегтярева ОВ. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом. Український терапевтичний журнал. 2007;(3):25-8.
102. Lacom A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157-69. doi: 10.2147/COPD.S16070. PMID: 21468168.
103. Pizzini A, Lunger F, Sahanic A, Nemati N, Fuchs D, Weiss G, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Inflammatory Parameters Including Neopterin in the Setting of Pneumonia, COPD, and Acute Exacerbations. *COPD*. 2017 Jun;14(3):298-303. doi: 10.1080/15412555.2016.1266317. PMID: 28548632.
104. Wafaa SE, Adel SB, Azza MH, Lamiaa RI. Serum neopterin level in cases of pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2016;10(2):140-6. doi: 10.4103/1687-8426.184360.
105. Rabie M, Shokry D, Yousf Y, Ghareeb A. Evaluation of neopterin as a prognostic marker for severity of pneumonia in pediatrics. *Zagazig University Medical Journal*. 2020 ;26(1) :156-64. doi: 10.21608/zumj.2019.11318.1178.
106. Lacom A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Mar;32(3):140-6. doi: 10.1016/j.eimc.2013.07.006. PMID: 24054971.
107. Eisenhut M, Hargreaves DS, Scott A, Housley D, Walters A, Mulla R, et al. Urinary neopterin levels discriminate active from latent mycobacterium tuberculosis infection. *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl 55):p4388.
108. Eisenhut M, Hargreaves DS, Scott A, Housley D, Walters A, Mulla R. Determination of Urinary Neopterin/Creatinine Ratio to Distinguish Active Tuberculosis from Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Biomark*. 2016;2016:5643853. doi: 10.1155/2016/5643853. PubMed PMID:27433370.
109. Васильева ЕВ, Лапин СВ, Блинова ТВ, Никитина ИЮ, Лядова ИВ, Вербов ВН, и др. Сравнительная ценность Квантиферонового теста,

неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(5):21-6.

110. Turgut T, Akbulut H, Devenci F, Kacar C, Muz MH. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Aug;209(4):321-8. PubMed PMID: 16864954.

111. Бердюгина ОВ, Ершова АВ. Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса. Медицинский альянс. 2015;(4):68-72.

112. Эсмельдяева ДС, Дьякова МЕ, Блум НК, Карташова ТС. Биологические особенности фиброзно-кавернозного туберкулеза различного генеза. Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 11. Медицина. 2011;(3):105-11.

113. Титаренко ОТ, Дьяконова МЕ, Маничева ОА, Эсмедляева ДС, Догонадзе МЗ, Алексеева НП, и др. Биологические свойства *Mycobacterium Tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе. Российский журнал Инфекции и Иммуитета. 2014;4(3):221-8.

114. Immanuel C, Rajeswari R, Rahman F, Kumaran PP, Chandrasekaran V, Swamy R. Serial evaluation of serum neopterin in HIV seronegative patients treated for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Feb;5(2):185-90. PMID: 11258513.

115. Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A, et al. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2014 Mar;3(1):5-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002. PMID: 26786216.

116. Vanham G, Edmonds K, Qing L, Hom D, Toossi Z, Jones B, et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection. *Clin Exp Immunol*. 1996 Jan;103(1):30-4. PubMed PMID: 8565282.

117. Hanna LE, Nayak K, Subramanyam S, Venkatesan P, Narayanan PR, Swaminathan S. Incomplete immunological recovery following anti-tuberculosis treatment in HIV-infected individuals with active tuberculosis. *Indian J Med Res*.

2009 May;129(5):548-54. PubMed PMID: 19675383.

118. Mendy J, Togun T, Owolabi O, Donkor S, Ota MO, Sutherland JS. C-reactive protein, Neopterin and Beta2 microglobulin levels pre and post TB treatment in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 8;16:115. doi: 10.1186/s12879-016-1447-9. PubMed PMID: 26951717; PubMed Central PMCID: PMC4782376.

119. Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014 Apr;76(4):153-9. doi: 10.4046/trd.2014.76.4.153. PMID: 24851127.

120. Cok G, Parildar Z, Basol G, Kabaroglu C, Bayindir U, Habif S, et al. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem*. 2007 Aug;40(12):876-80. PubMed PMID: 17531216.

121. Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, Balkan A, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Aug;7(8):771-6. PMID: 12921154.

122. Soedarsono S, Dolli P. Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis patients with positive acid fast bacilli and inactive pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019 Dec 4;18:100138. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100138. PMID: 31890901; PMCID: PMC6926297.

123. Vaudel M, Verheggen K, Csordas A, Raeder H, Berven FS, Martens L, Vizcaino JA, Barsnes H. Exploring the potential of public proteomics data. *Proteomics*. 2016 Jan;16(2):214-25. doi: 10.1002/pmic.201500295. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26449181; PMCID: PMC4738454.

124. Muinao T, Deka Boruah HP, Pal M. Multi-biomarker panel signature as the key to diagnosis of ovarian cancer. *Heliyon*. 2019 Dec 5;5(12):e02826. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02826. PMID: 31867451; PMCID: PMC6906658.

125. Andreou NP, Legaki E, Gazouli M. Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. *Ann Gastroenterol*. 2020 Mar-Apr;33(2):125-33. doi: 10.20524/aog.2020.0457. PMID: 32127733; PMCID: PMC7049232.

126. Ahadi A. Dysregulation of miRNAs as a signature for diagnosis and prognosis of gastric cancer and their involvement in the mechanism underlying gastric carcinogenesis and progression. *IUBMB Life*. 2020 May;72(5):884-98. doi: 10.1002/iub.2259. PubMed PMID: 32078236.
127. Kamat A, Misra V, Cassol E, Ancuta P, Yan Z, Li C, et al. A plasma biomarker signature of immune activation in HIV patients on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(2):e30881. doi: 10.1371/journal.pone.0030881. PMID: 22363505.
128. Penn-Nicholson A, Hraha T, Thompson EG, Sterling D, Mbandi SK, Wall KM, et al.; ACS and GC6–74 cohort study groups. Discovery and validation of a prognostic proteomic signature for tuberculosis progression: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2019 Apr 16;16(4):e1002781. doi: 10.1371/journal.pmed.1002781. PMID: 30990820; PMCID: PMC6467365.
129. Chegou NN, Sutherland JS, Malherbe S, Crampin AC, Corstjens PL, Geluk A, et al.; AE-TBC consortium. Diagnostic performance of a seven-marker serum protein biosignature for the diagnosis of active TB disease in African primary healthcare clinic attendees with signs and symptoms suggestive of TB. *Thorax*. 2016 Sep;71(9):785-94. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207999. PMID: 27146200.
130. Esterhuyse MM, Weiner J 3rd, Caron E, Loxton AG, Iannaccone M, Wagman C, Saikali P, Stanley K, Wolski WE, Mollenkopf HJ, Schick M, Aebersold R, Linhart H, Walzl G, Kaufmann SH. Epigenetics and Proteomics Join Transcriptomics in the Quest for Tuberculosis Biomarkers. *mBio*. 2015 Sep 15;6(5):e01187-15. doi: 10.1128/mBio.01187-15. PMID: 26374119; PMCID: PMC4600108.
131. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз [Інтернет]: Наказ № 620. Київ: МОЗ України; 2014 Вер 4 [цитовано 2020 Черв 5]. 60 с. Доступно на: https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/dn_20141231_1039dod.pdf

132. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі [Інтернет]: Наказ № 1091. Київ: МОЗ України; 2012 Груд 21 [цитовано 2020 Черв 7]. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ21027>
133. Петренко ВМ, Черенько СО, Литвиненко НА, Сенько ЮО. Проблеми рецидивів туберкульозу легень. Український пульмонологічний журнал. 2008;(2):60-4.
134. Бабийчук ЛА, Михайлова ОА, Зубов ПМ, Рязанцев ВВ. Оценка стадий апоптоза и распределения фосфатидилсерина в мембране ядродержащих клеток пуповинной и периферической крови при различных технологиях криоконсервации. Гены и клетки. 2013;8(4):50-6.
135. do Socorro Nantua Evangelista M, Maia R, Toledo JP, de Abreu RG, Braga JU, Barreira D, et al. Second month sputum smear as a predictor of tuberculosis treatment outcomes in Brazil. BMC Res Notes. 2018 Jun 28;11(1):414. doi: 10.1186/s13104-018-3522-3. PMID: 29954436; PMCID: PMC6022340.
136. Chaves Torres NM, Quijano Rodríguez JJ, Porras Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2019 Dec 27;14(12):e0226507. doi: 10.1371/journal.pone.0226507. PMID: 31881023.
137. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Geneva: WHO: 2011. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
138. Кобзарь АИ. Прикладная математическая статистика: для инженеров и научных работников. 2-е изд. Москва: ФИЗМАТЛИТ; 2012. 813 с.
139. Greenacre M. Correspondence Analysis in Practice, 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2007. 274 p. (Interdisciplinary Statistics).
140. Нессонова МН. Математические модели и методы построения классификаторов в медицине. Saarbrücken: LAP; 2018. 212 с.
141. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження стандартів

охорони здоров'я при туберкульозі [Інтернет]: Наказ № 530. Київ: МОЗ України; 2020 Лют 25 [цитовано 2020 Черв 6]. 49 с. Доступно на: <https://tinyurl.com/y95jjqms>

142. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;(1):60-7.

143. Konstantynovska O, Liashenko O, Poteiko P, Rohozhyn A, Hrek I, Solodiankin O. Comparative analysis and epidemiological aspects of spreading tuberculosis strains in Kharkiv region, Eastern Ukraine. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA4613. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4613

144. Konstantynovska O, Rekrotchuk M, Hrek I, Rohozhyn A, Rudova N, Poteiko P, et al. Severe Clinical Outcomes of Tuberculosis in Kharkiv Region, Ukraine, Are Associated with Beijing Strains of Mycobacterium tuberculosis. *Pathogens*. 2019 Jun 10;8(2):75. doi: 10.3390/pathogens8020075. PMID: 31185670.

145. Шевченко ОС, Овчаренко ІА, Калмикова ІМ, Боровок НМ. Медикаментозна стійкість *M. tuberculosis* до препаратів першого ряду в Харківській області. Інфекційні хвороби. 2015;(3):45-51.

146. Шевченко ОС. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам первого ряда в Харьковской области. Вісник проблем біології та медицини. 2013;1(2):175-9.

147. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ, Приходько АМ, Бушура ІВ. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профілі стійкості Мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Український пульмонологічний журнал. 2013;(3):19-23.

148. Гуревич ГЛ, Борщевский ВВ, Богомазова АВ, Окуловская СС. Лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: клинко-эпидемиологическое значение, профилактика и методика антибактериальной терапии: методические рекомендации. Минск: Министерство здравоохранения

Республіка Беларусь; 1999. 113 с.

149. Мельник ВМ, Новожилова ІО, Матусевич ВГ. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз легень. Український пульмонологічний журнал. 2020;(1):5-9.

150. Феценко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження: монографія. Київ: Видавництво Ліра-К; 2019. 248 с.

151. Феценко ЮІ, Черенько СО, Литвиненко НА, Процик ЛМ, Погребна МВ, Сенько ЮО, та ін., укладачі. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та Ко-інфекцію (Туберкульоз/ВіЛ-інфекція/СНІД): методичний посібник для лікарів. Київ: Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України; 2016. 79 с.

152. Литвиненко НА. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності мікобактерій туберкульозу серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом. Сучасні медичні технології. 2014;(2):36-41.

153. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. PLoS One. 2013 May 7;8(5):e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057. PMID: 23667572; PMCID: PMC3646906.

154. Шевченко РМ, Просветов ЮВ, Ясінський РМ, Левіч АВ. Побічні реакції у хворих на неефективно лікований вперше діагностований туберкульоз. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;(3):96-9.

155. Феценко ЮІ, Черенько СО, Матвєєва ОВ, Яйченя ВП, Логвіна ІО. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;(4):13-20.

156. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The

prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci.* 2006 Dec;21(6):1028-32. doi: 10.3346/jkms.2006.21.6.1028. PMID: 17179681.

157. Галушко ЕА. Анемия хронического заболевания. Научно-практическая ревматология. 2009;3:70-8.

158. Сахин ВТ, Маджанова ЕР, Крюков ЕВ, Казаков СП, Рукавицын ОА. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология.* 2018;13(1):45-53.

159. Aisaki K, Tsuboi I, Harada T, Oshima H, Yamashita A, Hirabayashi Y, et al. Neopterin, inflammation-associated product, prolongs erythropoiesis suppression in aged SAMP1 mice due to senescent stromal-cell impairment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 Mar;237(3):279-86. doi:10.1258/ebm.2011.011303. PubMed PMID: 22442357.

160. Tsuboi I, Harada T, Hirabayashi Y, Kanno J, Inoue T, Aizawa S. Inflammatory biomarker, neopterin, predominantly enhances myelopoiesis, which suppresses erythropoiesis via activated stromal cells. *Immunobiology.* 2010 May;215(5):348-55. doi: 10.1016/j.imbio.2009.05.004. PubMed PMID: 19592129.

161. Говардовська ОО, Шевченко ОС, Новохатська МФ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції. Патент України UA 124034. 2018 Бер 12.

162. Авербах ММ. Туберкулезная гранулема. Современный взгляд на иммуногенез и клеточный состав. *Туберкулез и болезни легких.* 2010;(6):3-9.

163. Федотов ЄР, Свириденко ВВ. Біохімічні та імунологічні показники крові у хворих на туберкульоз в динаміці лікування. Актуальні питання біології, екології та хімії. 2015;10(2):55-62.

164. Чернушенко ЕФ. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. *Український пульмонологічний журнал.* 2003;(2):90-6.

165. Чернушенко ЕФ. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор

- литературы и собственные наблюдения). Журнал АМН України. 2004;10(2):352-67.
166. Горлова ЕЕ. Патология иммунитета при туберкулезе (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010;(35):37-44.
167. Антоняк ГЛ, Важненко ОВ, Панас НЄ. Біологічна роль купруму та купрумвмісних білків в організмі людини і тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С. З. Гжицького. 2011;13(2 ч. 1):322-32.
168. Говардовська ОО. Визначення впливу клітинних механізмів запалення на розвиток анемії у хворих на туберкульоз легенів. Досягнення біології та медицини. 2019;(1):52-5.
169. Сергеева ТФ, Ширманова МВ, Загайнова ЕВ, Лукьянов КА. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток (обзор). Современные технологии в медицине 2015;(7):172-182.
170. Tousif S, Singh DK, Ahmad S, Moodley P, Bhattacharyya M, Van Kaer L, et al. Isoniazid induces apoptosis of activated CD4⁺ T cells: implications for post-therapy tuberculosis reactivation and reinfection. J Biol Chem. 2014 Oct 31;289(44):30190-5. doi: 10.1074/jbc.C114.598946. PubMed PMID: 25202011.
171. Yerramasetti R, Gollapudi S, Gupta S. Rifampicin inhibits CD95-mediated apoptosis of Jurkat T cells via glucocorticoid receptors by modifying the expression of molecules regulating apoptosis. J Clin Immunol. 2002 Jan;22(1):37-47. doi: 10.1023/a:1014256603539. PMID: 11958592.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Типові цитограми представників груп порівняння

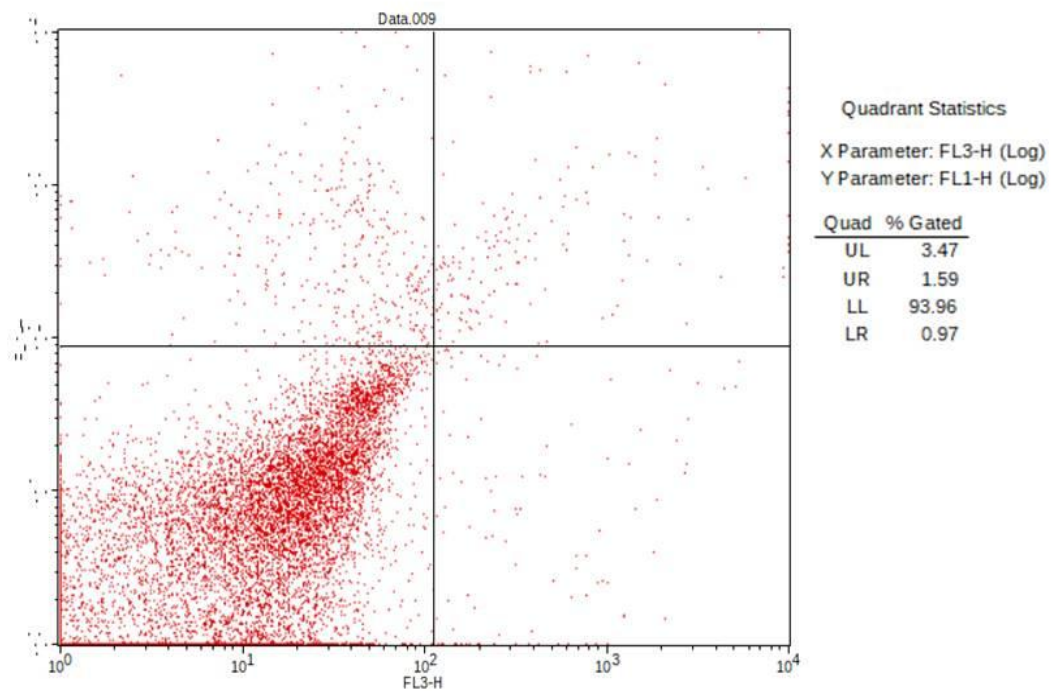


Рис.1а Типова цитограма представника контрольної групи практично здорових донорів.

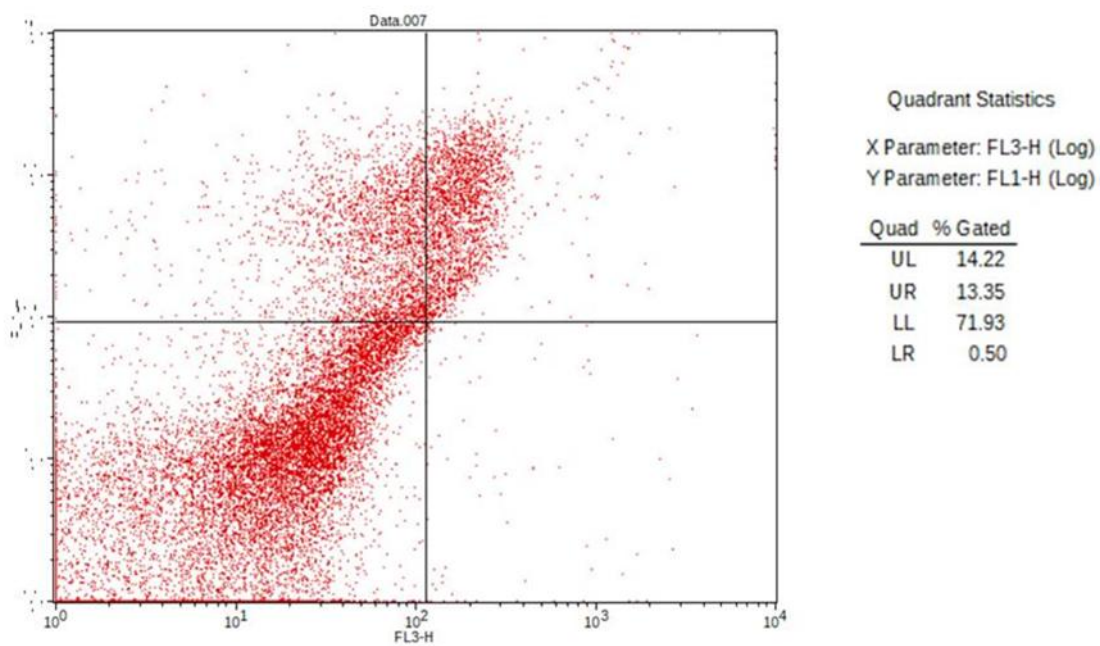


Рис. 16. Типова цитограма хворого на туберкульоз легень.

Додаток 2

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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. Фармакоекономічна 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 sensitivity 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 неоптеріну 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. Hovardovska 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 фармации 2017 : Сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молод. учен., Минск, 17–18 апр. 2017 г. Минск : БГМУ, 2017. С. 1662.

18. Hovardovska O. O. The comparison of excretions levels of Mycobacteria tuberculosis from patients with mono-poly isoniazid 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. наук.-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. симпозіуму, 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. наук.-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. Hovardovska O., Schevchenko O. The efficiency of including the II-line drugs to treatment regimens of isoniazid-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. Фармакоєкономічні аспекти лікування туберкульозу викликаного стійкими до ізоніазиду мікобактеріями // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. наук.-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 // *Онцүстік 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 : наук.-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. Hovardovska O. O., Pogorelova O. O. Isoniazid-monoresistant tuberculosis: collation of drug regimens efficiency // *Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : матеріали наук.-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.

Відомості про пробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція "Втілення ідей М.М.Соловйова в збереження популяційного здоров'я нації" (м. Харків, 17 травня 2016 р.) усна доповідь та публікація тез.
2. Науково-практична конференція «Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги» (м. Харків, 16 листопада 2016 р.) усна доповідь та публікація тез.
3. Міжнародна науково-практична конференція «Annual Young Medical Scientists` Conference 2016» (м. Київ, 28-30.10.2016 р.) усна доповідь та публікація тез.
4. Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю "Проблеми діагностики та лікування захворювань органів дихання та їх коморбідності - реалії сьогодення" (м. Чернівці, 25 листопада 2016 р.) постерна доповідь.
5. Міжнародна конференція молодих вчених «PHOENIX 2017» (м. Мангалур, Індія, 22-26. 03. 2017 р.) постерна доповідь та публікація тез.
6. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини" (м. Суми, 20-21 квітня 2017 р.) усна доповідь та публікація тез.
7. V науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання та травлення» (м. Тернопіль, 20-22 вересня 2017 р.) постерна доповідь та публікація тез.
8. Ювілейна науково-практична конференція, присвячена 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (м. Одеса 5-6 жовтня 2017 р.) усна доповідь та публікація тез.
9. II Міжнародний Конгрес USERN (м. Харків, 8-10 листопада 2017р.) постерна доповідь.

10. II Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 28-29 березня 2018 р.) доповідь та публікація тез.
11. 14-тий Варшавський Міжнародний Конгрес молодих вчених (14-th Warsaw International Medical Congress for young scientists) (м. Варшава, Польща 10-14.05.2018 р.) 2 усні доповіді та публікація тез.
12. Мечниковські читання - 2018. «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м. Харків, 17-18.05.2018 р.) усна доповідь та публікація тез.
13. Міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (м. Париж, Франція 15-19 вересня 2018 р.) постерна доповідь та публікація тез.

Додаток 3

КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар Луганського обласного
 протитуберкульозного диспансеру
 Р.А.Нужний
 «22» листопада 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Метод прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2018 рік.

3. Джерело інформації Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії. ScienceRise №5.2018

4. Де і коли впроваджено

З _____ по _____ року у Луганському обласному протитуберкульозному диспансері, м.Северодонецьк.

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Використання моделі з використанням початкових показників вмісту сироваткового неоптерину, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі дозволяє прогнозувати ефективність лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії для своєчасної корекції режиму лікування. Загальна кількість проаналізованих 41 досліджень за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2017 р.: позитивні (кількість спостережень) – 36 (80,5%) ; невизначені (кількість спостережень) – 0; заперечні (кількість спостережень) – 5 (19,5%).

6. Ефективність впровадження Апробація формули прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії за початковими показниками вмісту неоптерину, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, показала високу точність прогнозування (>80%) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування, тобто для першої та другої групи пацієнтів, що дозволяє рекомендувати використання запропонованої моделі у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата «22» листопада 2018 р.

Зав. відділення Аршинова О.В.
 Відповідальний за впровадження

Підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Луганського обласного
протитуберкульозного диспансеру

Р.А.Нужний

«26» грудня 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва пропозиції для впровадження**

Спосіб моніторингу ефективності лікування за вивченням динаміки вмісту неоптерину у сироватці крові у хворих на туберкульоз легень

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2018 рік.

3. Джерело інформації Роль неоптерину та біомаркерів запалення у моніторингу ефективності лікування легеневого туберкульозу. Український журнал медицини, біології і спорту №5 2018**4. Де і коли впроваджено**

З _____ по _____ року у Луганському обласному протитуберкульозному диспансері, м.Сєвєродонецьк.

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Вивчення динаміки показників вмісту сироваткового неоптерину на стандартних етапах моніторингу лікування дозволяє провести оцінювання ефективності протитуберкульозної терапії для своєчасної корекції режиму лікування. Загальна кількість проаналізованих 61 пацієнт за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2017 р.: позитивні (кількість спостережень) –; невизначені (кількість спостережень) – 0; заперечні (кількість спостережень) –**6. Ефективність впровадження** При туберкульозі легень визначається вірогідне підвищення неоптерину. При позитивному ефекті протитуберкульозної терапії через 2 місяці відбувається зниження неоптерину. У хворих з уповільненим ефектом на протитуберкульозну терапію, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна або в'яла рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними, на відміну від достовірного зниження при позитивному ефекті. У хворих з результатом «Невдачею лікування» відзначається стабільне підвищення неоптерину та біомаркерів запалення.**7. Зауваження та пропозиції**

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата «26» листопада 2018 р.

Зав. відділення Артамова О.В.

Відповідальний за впровадження

Підпис

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор ОТМПО

Ю.Валецький

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Метод прогнозування масивності бактеріовиділення при туберкульозі легень на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF.

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2017 рік.

3. Джерело інформації "Pathogenic properties of Mycobacteria tuberculosis depending on resistance profile" («Патогенетичні особливості Мікобактерій туберкульозу в залежності від профілю резистентності») O.Shevchenko¹, M.Novohatska², O.Hovardovska¹ (Kharkiv national medical university Department of phthisiology and pulmonology², Region tuberculosis dispensary №1, Kharkiv, Ukraine) <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>

4. Де і коли впроваджено

З 01.09. по 01.11. 2017 року у Волинському обласному територіальному медичному протитуберкульозному об'єднанні (ОТМПО).

5. Результати застосування методу: Метод дозволяє прогнозувати масивність бактеріовиділення при туберкульозі легень, на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF. Загальна кількість проаналізованих 148 досліджень за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2016 р.: позитивні (кількість спостережень) - 133; невизначені (кількість спостережень) - 15; заперечні (кількість спостережень) - 0.

6. Ефективність впровадження Як зазначено в джерелі інформації, методом кореляційного аналізу, встановлено сильний та вагомий взаємозв'язок між результатами культурального дослідження на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена та молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF, що дозволяє рекомендувати прогнозування масивності бактеріовиділення на етапі діагностики випадку туберкульозу.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 30.11.2017 Підпис відповідального за впровадження

<u>ШС</u>	Шевченко О.С.
(підпис)	зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ
<u>Сов</u>	Говардовська О.О.
(підпис)	аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ
<u>ШС</u>	Сенчева Т.В.
(підпис)	асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

(підпис) Зав. відділення

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Рудак В.Д.
 (підпис головного лікаря)
 (підпис головного лікаря)
 Тернопільський обласний
 протитуберкульозний диспансер
 (назва закладу охорони здоров'я)
 « 30 » листопада 2017 р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Метод прогнозування масивності бактеріовиділення при туберкульозі легень на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF.

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2017 рік.

3. Джерело інформації "Pathogenic properties of Mycobacteria tuberculosis depending on resistance profile" («Патогенетичні особливості Мікобактерій туберкульозу в залежності від профілю резистентності») O.Shevchenko¹, M.Novohatska², O.Hovardovska¹ "Kharkiv national medical university Department of phthisiology and pulmonology², Region tuberculosis dispensary №1, Kharkiv, Ukraine) <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>

4. Де і коли впроваджено

З 01.06. по 01.11. 2017 року Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Метод дозволяє прогнозувати масивність бактеріовиділення при туберкульозі легень, на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF. Загальна кількість проаналізованих 148 досліджень за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2016 р.: позитивні (кількість спостережень) - 133; невизначені (кількість спостережень) - 15; заперечні (кількість спостережень) - 0.

6. Ефективність впровадження Як зазначено в джерелі інформації, методом кореляційного аналізу, встановлено сильний та вагомий взаємозв'язок між результатами культурального дослідження на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена та молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF, що дозволяє рекомендувати прогнозування масивності бактеріовиділення на етапі діагностики випадку туберкульозу.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 30.11.2017 р.

Підпис відповідального за впровадження

(підпис)  проф.. Гришук Л.А.
 Проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

 Окусок О.М.
 (підпис) Зав. 1 фтизіо-терапевтичним відділенням

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Рудик В.Д.

(ПІБ головного лікаря)

(підпис головного лікаря)

Тернопільський обласний

протитуберкульозний диспансер

(назва закладу охорони здоров'я)

«___» _____ 2017_р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Метод прогнозування масивності бактеріовиділення при туберкульозі легень на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF.

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2017 рік.

3. Джерело інформації "Pathogenic properties of Mycobacteria tuberculosis depending on resistance profile" («Патогенетичні особливості Мікобактерій туберкульозу в залежності від профілю резистентності») O.Shevchenko¹, M.Novohatska², O.Hovardovska¹ (Kharkiv national medical university Department of phthisiology and pulmonology², Region tuberculosis dispensary №1, Kharkiv, Ukraine) <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>

4. Де і коли впроваджено

З 01.06. по 01.11. 2017 року Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Метод дозволяє прогнозувати масивність бактеріовиділення при туберкульозі легень, на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF. Загальна кількість проаналізованих 148 досліджень за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2016 р.: позитивні (кількість спостережень) - 133; невизначені (кількість спостережень) - 15; заперечні (кількість спостережень) - 0.

6. Ефективність впровадження Як зазначено в джерелі інформації, методом кореляційного аналізу, встановлено сильний та вагомий взаємозв'язок між результатами культурального дослідження на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена та молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF, що дозволяє рекомендувати прогнозування масивності бактеріовиділення на етапі діагностики випадку туберкульозу.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата 30.11.2018

Підпис відповідального за впровадження

(підпис) _____ проф. Гришук Л.А.

Проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

(підпис) _____ Окусок О.М

Зав. 1 фтизіо-терапевтичним відділенням

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Грицишина О.О.

(ПІБ головного лікаря)

(ПІБ головного лікаря)

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ДИСПАНСЕР №3»

(назва закладу охорони здоров'я)

« 30 » листопада 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб моніторингу ефективності лікування за вивченням динаміки вмісту неоптерину у сироватці крові у хворих на туберкульоз легень

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2018 рік.

3. Джерело інформації Роль неоптерину та біомаркерів запалення у моніторингу ефективності лікування легеневого туберкульозу. Український журнал медицини, біології і спорту №5 2018

4. Де і коли впроваджено

З 01.09.18 по 29.11.2018 року у КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ДИСПАНСЕР №3»

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Вивчення динаміки показників вмісту сироваткового неоптерину на стандартних етапах моніторингу лікування дозволяє провести оцінювання ефективності протитуберкульозної терапії для своєчасної корекції режиму лікування. Загальна кількість проаналізованих 61 пацієнт за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2017 р.: позитивні (кількість спостережень) –; невизначені (кількість спостережень) – 0; заперечні (кількість спостережень) –

6. Ефективність впровадження При туберкульозі легень визначається вірогідне підвищення неоптерину. При позитивному ефекті протитуберкульозної терапії через 2 місяці відбувається зниження неоптерину. У хворих з уповільненим ефектом на протитуберкульозну терапію, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна або в'яла рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними, на відміну від достовірного зниження при позитивному ефекті. У хворих з результатом «Невдачею лікування» відзначається стабільне підвищення неоптерину та біомаркерів запалення.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата « 30 » листопада 2018 р.

Шевченко О.С.
Відповідальний за впровадження

Підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Гринішина О.О.

(ПІБ головного лікаря)

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ДИСПАНСЕР №3»

(назва закладу охорони здоров'я)

«30» листопада 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Метод прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії

2. Ким та коли запропоновано

Шевченко О.С., Говардовська О.О., Сенчева Т.В. (Кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету), 2018 рік.

3. Джерело інформації Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії. ScienceRise №5.2018

4. Де і коли впроваджено

З 01.09. по 29.12. 2018 року у КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ДИСПАНСЕР №3»

(назва закладу охорони здоров'я)

5. Результати застосування методу: Використання моделі з використанням початкових показників вмісту сироваткового неоптерину, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі дозволяє прогнозувати ефективність лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії для своєчасної корекції режиму лікування. Загальна кількість проаналізованих 41 досліджень за період з 01.01.2016 р. по 31.12.2017 р.: позитивні (кількість спостережень) – 36 (80,5%) ; невизначені (кількість спостережень) – 0; заперечні (кількість спостережень) – 5 (19,5%).

6. Ефективність впровадження Апробація формули прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії за початковими показниками вмісту неоптерину, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, показала високу точність прогнозування (>80%) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування, тобто для першої та другої групи пацієнтів, що дозволяє рекомендувати використання запропонованої моделі у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів.

7. Зауваження та пропозиції

Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дата «30» листопада 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Підпис



Керівник закладу, в якому проведено впровадження

« 30 » жовтня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Метод прогнозування масивності бактеріовиділення при туберкульозі легень на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Харківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії та пульмонології, пр-кт Науки, 4, Харків, 61022 (зав. – д.мед.н., професор Шевченко О.С.), професор Шевченко О.С., аспірант Говардовська О.О., асистент Сенчева Т.В.

(заклад-розробник, поштова адреса, П.І.Б. авторів)

3. “Pathogenic properties of Mycobacteria tuberculosis depending on resistance profile” («Патогенетичні особливості Мікобактерій туберкульозу в залежності від профілю резистентності») O.Shevchenko¹, M.Novohatska², O.Hovardovska¹(Kharkiv national medical university Department of phthisiology and pulmonology², Region tuberculosis dispensary №1, Kharkiv, Ukraine) <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.)

4. Впроваджено за ДПВ 2017 р. по _____

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 01.2017 по 10.2017 р.

6. Загальна кількість випадків: _____

7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Як зазначено в джерелі інформації, методом кореляційного аналізу, встановлено сильний та вагомий взаємозв'язок між результатами культурального дослідження на щільному середовищі Левенштейна-Йенсена та молекулярно-генетичного аналізу Xpert MBT/RIF, що дозволяє рекомендувати прогнозування масивності бактеріовиділення на етапі діагностики випадку туберкульозу. Медична ефективність: спосіб дозволяє спрогнозувати масивність бактеріовиділення на етапі діагностики випадку туберкульозу, що дає можливість скоротити період оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції та за необхідності своєчасно ізолювати її джерело. Соціальна ефективність: спосіб дозволяє своєчасно перервати ланцюг туберкульозної інфекції у вогнищі. Економічна ефективність: спосіб зменшує економічний тягар на 1580 грн. на одного хворого.		

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота _____
Б) педагогічний процес _____
В) наукова діяльність _____

8. Зауваження, пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 30 » жовтня 2017 р. Зл. З.п. Віктор Сеньченко Т.В. посада, підпис, П.І.Б.