

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Мажак К.Д., Ткач О.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. *З метою виявлення інформативних біохімічних маркерів контролю за ефективністю проведення лікування і визначення прогностичних критеріїв успішності її проведення у 123 хворих на туберкульоз легень до і під час хіміотерапії проведено визначення показників ключових ланок метаболічних процесів. Серед обстежених – 58 осіб зі збереженою чутливістю збудника, 65 – з мультирезистентністю. Порівняння динаміки величини і характеру виявлених змін з клініко-рентгенологічною і бактеріологічною картиною дозволило визначити величину фактору впливу ХТ і виявити прогностичні маркери сприятливого / чи несприятливого перебігу специфічного процесу. Запропоновані біохімічні критеріїв дозволяють здійснювати прогноз ефективності хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень ще до призначення лікування, а також обґрунтовують доцільність проведення корекції лікування на стаціонарному етапі.*

Ключові слова: *мультирезистентний туберкульоз, хіміотерапія, прогностичні біохімічні маркери, ефективність*

Вступ. Основними причинами загострення епідеміологічної ситуації з туберкульозу (ТБ) в Україні виступають погіршення соціально-економічних умов життя населення, бідність, злидні, формування значних соціально-неадаптованих верств населення, посилення міграційних процесів, погіршення медико-демографічної ситуації та медико-санітарного статусу населення, поширення Covid-19, ВІЛ-інфекції, неадекватна організація фінансування програм боротьби з ТБ [1–3]. Внаслідок перерахованих причин багато хворих на ТБ несвоєчасно виявляються, їх лікування є недостатнім, а низька ефективність профілактичних і протиепідемічних заходів сприяють значному поширенню ТБ та подальшому зростанню хіміорезистентних форм [4], який залишається однією із актуальних проблем нашого часу. На сьогодні у світі, і в Україні зокрема, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний (МР ТБ) та ТБ з розширеною медикаментозною резистентністю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), який є однією

з найнесприятливіших форм ТБ та становить неабияку епідемічну небезпеку. Лікування є основною і єдиною керованою ланкою в розриві епідемічного ланцюга ТБ. Забезпечення ефективного лікувального процесу з дійовими клінічними та організаційними аспектами лікування є найбільш пріоритетними серед усіх заходів, спрямованих на стабілізацію епідемічної ситуації з ТБ [3–4].

Зміна патоморфозу ТБ в сучасних умовах, здатність мікобактерій туберкульозу до тривалої персистенції, зниження реактивності організму, зростання частоти супутньої патології, часто тривале медикаментозне навантаження призводять до незворотних морфофункціональних порушень з боку багатьох органів і систем організму людини, що диктує необхідність оптимізації ведення випадку на етапах лікування. У зв'язку з цим актуальним є пошук нових інформативних маркерів, які свідчать про наявність деструктивних процесів в органах і тканинах навіть в період клінічного регресу інфекційного процесу і розробка на основі отриманих даних комплексу лікувально-діагностичних, профілактичних та реабілітаційних заходів [5]. Своєчасна симптоматична корекція лікування сприятиме підвищенню толерантності організму до режимів хіміотерапії (ХТ) і, відповідно, її ефективності, збільшенню питомої частки «вилікуваних» хворих, відновить працездатність та соціальну активність, продовжить повноцінне життя пацієнтів.

Мета дослідження. Розробити прогностичні критерії оцінки ефективності лікування хворих на МР ТБ для обґрунтування змін в алгоритмі ведення випадку на стаціонарному етапі.

Матеріали та методи досліджень. З цією метою вивчено особливості змін метаболічного гомеостазу під час ХТ у крові 123 хворих на ТБ легень з деструкцією легеневої тканини. У 58 з них була збережена чутливість збудника до АМБП, у 65 хворих була виявлена мультирезистентність збудника. Динамічне спостереження за величиною і характером змін біохімічних показників, клініко-рентгенологічної картини до, під час ХТ та по завершенні курсу лікування дозволяє визначити величину фактору впливу ХТ і виявити інформативні прогностичні індикатори сприятливого / чи несприятливого перебігу специфічного процесу. Залежно від результативності лікування хворих на МР ТБ розділили на три групи: I група (28 хворих) – з позитивною рентгенологічною динамікою та з припиненим бактеріовиділенням (ХТ ефективна), II група (25 хворих) з незначною позитивною рентгенологічною динамікою, або з її відсутністю, припиненим бактеріовиділенням (ХТ малоефективна), III група (12 хворих) – рентгенологічна динаміка негативна, бактеріовиділення збережене або відбулася його реверсія (ХТ неефективна).

В якості матеріалу для біохімічних досліджень були використані еритроцити і сироватка крові. Кров брали з ліктьової вени і стабілізували гепарином. Еритроцити відділяли від плазми центрифугуванням при 3000 об./хв. і далі тричі відмивали ізотонічним розчином хлористого натрію (0,9% NaCl). Виділення еритроцитарних мембран проводили за загальноприйнятими методиками. Про інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в мембранах еритроцитів судили за інтенсивністю перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ), загальної оксидантної активності плазми крові (ЗОА), яку визначали за накопиченням в реакційній суміші кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів малонового діальдегіду (МДА). Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за показниками активності церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові за методикою N. Rawin в модифікації В.Г. Колба і співавторів.

Вміст аденозиндезамінази (АДА) в сироватці крові визначали за методом Martinek в модифікації G. Giusti. Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул малої і середньої маси (МСМ) – речовин з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон у сироватці крові. З метою оцінки стану неспецифічної реактивності організму досліджували показники реакцій гострої фази запалення за допомогою визначення в сироватці крові вмісту гаптоглобіну (Hr) ріваноловим методом, трансферину (Tr) по Yu. O. Ilk, A. Doditch et al., 1963, активності α_1 -протеїназного інгібітора (α_1 – ПІ), загальної активності протеїназ, фібриногену. З метою оцінки функціональної спроможності печінки проведено визначення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ) уніфікованим методом з вирахуванням коефіцієнту De-Ritisa. Крім цього, всім пацієнтам проведено загальнообов'язкові лабораторні та клінічні дослідження. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (донорів).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі “STATISTICA for Windows” з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньо-квадратичного відхилення (σ), коефіцієнта (t) та різниці вірогідності (p) за таблицею Ст'юдента.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2000) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України за інформованої згоди пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що розвиток МР ТБ легень, як і туберкульозу зі збереженою чутливістю збудника, супроводжується глибокими біохімічними і функціональними порушеннями ряду метаболічних систем, моніторинг стану яких дозволяє більш адекватно характеризувати тяжкість ендотоксикозу

у хворого, вираженість запальних і деструктивних змін та прогнозувати результат лікування. Біохімічна оцінка параметрів антиоксидантного і оксидантного статусу крові, ємності протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності відповіді компонентів гострої фази запалення при розвитку і терапії ТБ легень і зіставлення їх динаміки з клініко-лабораторним комплексом маркерів ендотоксикозу на основі застосування методів багатовимірної статистики дозволяє виділити ключові показники-індикатори досліджуваних процесів.

В таблиці 1 наведено частоту відхилень досліджуваних найбільш інформативних біохімічних параметрів в крові хворих на МР ТБ легень за довірчий інтервал норми, що дає змогу визначити чутливість показника в оцінці кількісних і якісних змін стану макроорганізму за умов розвитку специфічного процесу в легенях.

Таблиця 1

Частота відхилень (в %) за критерій достовірності різниці показників норми досліджуваних біохімічних параметрів в крові хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Показники/ розмірність	Частота відхилень за довірчий інтервал норми в %		
	вище	нижче	в межах норми
Нр г/л	97,3	—	2,7
$\alpha 1$ -ПП мкмоль/л	74,2	—	13,8
ЦП мкмоль/л	97,3	—	2,7
АДА од./л	100	—	—
Тф ум.од.	94,8	—	5,2
МСМ ум.од.	100	—	—
ПГЕ %	97,3	—	2,7
ЗОА %	100	—	—

Аналіз результатів проведених досліджень у хворих на МР ТБ легень дозволяє виділити три градації біохімічних зрушень, що відповідають трьом ступеням вираженості змін: помірним – 1 бал, виразним – 2 бали і різким – 3 бали. Інтегральна оцінка являє собою частку від ділення суми балів по кожному показнику на їх кількість: $I_o = \varepsilon / n$, де I_o – інтегральна біохімічна оцінка ступеня вираженості змін, ε – сума балів по кожному показнику, n – кількість показників.

Для врахування ступеня активності специфічного процесу доцільно розглядати показники чутливість яких складає понад 90 % (таблиця 1). В таблиці 2 наведено інтегральну оцінку ступеня вираженості змін відносно границь нормальних коливань біохімічних показників.

Таблиця 2

**Інтегральна оцінка ступеня вираженості змін
досліджуваних параметрів відносно границь нормальних коливань
біохімічних показників**

Показники	Границі нормальних коливань	Зміни		
		Помірні 1 бал	Виразні 2 бали	Різкі 3 бали
Нр г/л	0,92–1,28	1,29–1,7	1,71–2,2	вище 2,21
$\alpha 1$ -ГП мкмоль/л	27,0–33,4	33,5–40,5	40,6–45,5	вище 45,5
ЦП мкмоль/л	1,66–1,97	1,98–2,2	2,21–2,4	вище 2,41
АДА од./л	12,2–13,8	13,81–15,0	15,1–20,0	вище 20,0
Тф ум. од.	5,1–6,4	6,41–7,5	7,51–8,5	вище 8.51
МСМ ум. од.	0,18–0,22	0,221–0,28	0,281–0,32	вище 0,321
ПГЕ %	до 5	5–7	7–10	вище 10
ЗОА %	до 1	1–5	6–15	вище 15

Запропонований комплекс біохімічних тестів і запропонована інтегральна оцінка величини зрушень дає додаткову об'єктивну інформацію про стан ключових ланок метаболічних процесів і інтенсивності специфічного процесу в легенях, а спостереження в процесі ХТ – за динамікою і повноцінністю інволютивних змін.

Визначення вагомості впливу індексу фактора дає можливість класифікувати його інформаційну цінність. Вагомість індексу фактора розраховували за формулою:

$$l_t = t / t_o,$$

де t – критерій достовірності різниці показників в порівнюваних групах:

$$(t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2});$$

t_o – пороговий критерій t-Стюдента при $p < 0,05$, тобто 1,96.

Всі ці прості методи дозволяють розподілити фактори за значимістю, вагомістю і відібрати найбільш суттєві для оцінки стану макроорганізму, ефективності лікування, визначення причин недостатньої ефективності.

Не менш важливим є вирішення завдання з передбачення наслідків розвитку захворювання. З метою виявлення інформативних маркерів контролю за ефективністю проведеної ХТ проаналізовано динаміку змін досліджуваних біохімічних параметрів крові до, під час і після закінчення лікування.

Порогові значення показників АДА, МСМ, ЗОА плазми, ПГА, Нр у хворих на ТБ легень з ефективною і малоефективною/неефективною

ХТ отримували шляхом аналізу моніторингових досліджень (абсолютні значення всіх досліджуваних параметрів були розбиті на групи за ступенем вираженості і кодувались значеннями від 1 до 3, що дозволило встановити максимально допустиму прогностичну межу показника для сприятливого чи несприятливого прогнозу ХТ.

Прогностичні біохімічні критерії оцінки ефективності лікування хворих на МР ТБ легень наведені в таблиці 3. За даними проведених досліджень встановлено, що саме ці запропоновані біохімічні показники першими реагують на зміни, які відбуваються в системі гемостазу під час проведення специфічної ХТ, об'єктивно відображають стан реактивності організму, рівень ендогенної інтоксикації хворих на МР ТБ легень, що дозволяє рекомендувати їх в якості прогностичних критеріїв ефективності лікування.

Таблиця 3

Біохімічні критерії прогнозування ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Перелік показників	Норма $M \pm m$	Критерії оцінки стану реактивності організму хворих на туберкульоз легень	
		при збереженій чутливості МБТ до АМБП	при резистентності МБТ до АМБП
		Сприятливий прогноз хіміотерапії	
Число обстежених	30	30	20
АДА, од. акт.	$13,0 \pm 0,40$	$< 20,0$	$< 18,0$
МСМ, ум. од.	$0,21 \pm 0,012$	$< 0,28$	$< 0,30$
ЗОА плазми, %	до 1	$< 10,0$	$< 15,0$
ПГЕ, %	до 5,0	$< 10,8$	$< 14,5$
Нр, г / л	$1,12 \pm 0,03$	$< 1,8$	$< 2,0$
Несприятливий прогноз хіміотерапії			
Число обстежених	30	28	18
АДА, од. акт.	$13,0 \pm 0,40$	$> 20,1$	$> 18,1$
МСМ, ум. од.	$0,21 \pm 0,012$	$> 0,29$	$> 0,31$
ЗОА плазми, %	до 1	$> 10,1$	$> 15,1$
ПГЕ %	до 5,0	$> 10,9$	$> 14,6$
Нр, г / л	$1,12 \pm 0,03$	$> 1,9$	$> 2,1$

Запропоновані біохімічні критерії дозволяють здійснювати прогноз ефективності ХТ хворих на ТБ легень в тому числі з хіміорезистентністю збудника ще до призначення лікування, а також обґрунтовують

доцільність проведення корекції лікування при несприятливому прогнозі ХТ із застосуванням засобів патогенетичної дії, направлених на усунення ендогенної інтоксикації, відновлення реактивності організму, підвищення толерантності до протитуберкульозних препаратів і, відповідно, підвищення ефективності режимів ХТ на стаціонарному етапі.

Серед біохімічних систем, що потенційно грають значну роль в розвитку ТБ і його деструктивних форм, слід виділити системи протеолізу і вільно радикального окиснення. Виявлено, що при розвитку патології легень відбуваються пов'язані між собою зміни процесів протеолізу і вільно радикального окиснення ліпідів. Зокрема, розвиток туберкульозного запалення характеризується зниженням інгібіторного потенціалу системи протеолізу і поступовим накопиченням продуктів перексидного окиснення ліпідів, що супроводжується пригніченням активності інгібіторів протеїназ та антиоксидантів. При співставленні змін процесів протеолізу і перексидного окиснення ліпідів підтверджується дійовий взаємозв'язок основних компонентів досліджуваних систем.

Висновки та перспективи.

1. Прогностично значимими чинниками недостатньої ефективності хіміотерапії є:

- надмірно виражена гострофазова мобілізація захисних сил організму, що супроводжується виснаженням резервів детоксикації; підвищення активності аденозиндезамінази понад 18,1 од. акт., рівня церулоплазміну – 2,41 мкмоль/л і гаптоглобіну – 2,1 г/л в сироватці крові, коефіцієнту De-Ritisa понад 1,5;

- високий рівень інтоксикації (МСМ більше 0,31 ум. од.), дефіцит антиоксидантного, антипротеолітичного потенціалів.

2. Встановлено максимально допустиму прогностичну межу параметрів окремих біохімічних показників для прогнозу ефективності хіміотерапії («успішна» чи «неуспішна») у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень: при успішній ХТ для АДА вона < 18,0 од. акт.; для МСМ < 0,31 ум. од.; для ЗОА < 15,0%; для ПГЕ < 14,5%; для Нр < 2,0 г/л. У хворих з несприятливим прогнозом лікування більша за зазначені параметри окремих показників.

Детальне вивчення метаболічних порушень дозволяє вловлювати ранні ознаки легеневої патології на тому етапі, коли ще завдяки багатьом компенсаторним можливостям функціональні характеристики різноспеціалізованих органів і систем мало відрізняються від величин фізіологічної норми. Запропонований комплекс досліджень дає можливість отримати поглиблене патофізіологічне уявлення про стан обмінних процесів в організмі і на підставі врахування характеру і глибини порушень

досліджуваних показників, особливостей перебігу захворювання, його поширеності у хворих на туберкульоз запропонувати алгоритм патогенетичної корекції обмінних порушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Report 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (дата звернення: 17.04.2022 р.).
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tuberculosis – Data and Statistics. (дата звернення: 15.11.2023 р.).
3. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 2021 / Матюшкіна К., Прилепіна Л., Терлеєва Я. та ін. Центр громадського здоров'я. Київ, 2022. 89 с.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 1. С. 5–9.
5. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Чоботар О.П., Погребна М.В., Сенько Ю.О., Давиденко В.В.. Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 4. С. 10–21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4

REFERENCES:

1. World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Report 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Accessed 04.17.2022.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tuberculosis-Data and Statistics. Accessed on 11.15.2023.
3. Tuberculosis in Ukraine: Analytical and statistical guide for 2021. Matyushkina K., Prilepina L., Terleeva Ya. and others. Center for public health. Kyiv, 2022:89 p.
4. Feshchenko Yu. I. Peculiarities of the modern situation with tuberculosis in Ukraine / Yu. I. Feshchenko, V.M. Melnyk, S.V. Zaikov [and others] *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2016;1:5–9.
5. Feshchenko Yu.I., Lytvynenko N.A., Varytska H.O., Chobotar O.P., Pohrebna M.V., Senko Yu.O., Davydenko V.V. Prospects for improving the treatment efficacy for patients with multidrug resistant tuberculosis: global trends and national advances. *Infekcijnі chvoroby*. 2017; 4: 10–21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE FORECAST OF THE EFFICIENCY OF TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Mazhak K.D., Tkach O.A.

Abstract. *In order to identify informative biochemical markers for monitoring the effectiveness of treatment and to determine prognostic criteria for its success in 123 patients with pulmonary tuberculosis before and during chemotherapy, indicators of key metabolic processes were determined. Among the examined, 58 people with preserved sensitivity of the pathogen, 65 with multiresistance. Comparison of the dynamics of the magnitude and nature of the detected changes with the clinical, radiological and bacteriological picture made it possible to determine the magnitude of the chemotherapy influence factor and identify prognostic markers of a favorable / unfavorable course of a specific process. The proposed biochemical criteria make it possible to predict the effectiveness of chemotherapy for patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis even before treatment is prescribed, and also justify the feasibility of correction of treatment at the inpatient stage.*

Key words: *Multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy, prognostic biochemical markers, effectiveness.*

Мажак К.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>,

+38(067)9311954, kwitoslawaw@ukr.net

Ткач О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>