

Роль фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрфілактики у дітей

For citation: *Child`s Health*. 2024;19(2):76-79 doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1678

Резюме. Актуальність. Мета — вивчити прогностичну значущість деяких фенотипових факторів щодо ефективності хіміопрфілактики туберкульозу у дітей на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** Для вивчення ролі фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрфілактики туберкульозу проведено аналіз показників дерматогліфіки, статі та фенотипу інактивації гідрази ізонікотинової кислоти (ГІНК) у 76 дітей з виражем туберкулінових реакцій, яким проводився 3-місячний курс хіміопрфілактики ізоніазидом. Дерматогліфіка пальців рук і долонь визначалася за стандартною методикою [5]. Як критерій ефективності хіміопрфілактики використовувалася динаміка чутливості шкіри до туберкуліну ППД-Л за пробою Манту з 2 ТО. Згідно з ефективністю хіміопрфілактики обстежуваних розподілили на дві групи: першу становили діти (52 особи), у яких розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше (ефективна хіміопрфілактика), а другу — 24 дитини, у яких чутливість шкіри до туберкуліну наростала чи залишалася на тому самому рівні або знизилася за величиною папули на 3 мм і менше (неефективна хіміопрфілактика). **Результати.** Проведений статистичний аналіз встановив суттєву різницю між групами ($p < 0,05$) щодо 7 показників. Визначення їх прогностичної інформативності дозволило скласти рейтинг прогностичної значущості фенотипових ознак, а саме: величина кута atd на лівій долоні ($J = 1,7$), число ульнарних петель на правій кисті ($J = 1,4$), тип інактивації ГІНК ($J = 1,3$), кількість завитків на правій кисті ($J = 1,2$), загальна кількість завитків ($J = 1,1$), величина кута atd на правій долоні ($J = 0,7$), число завитків на лівій кисті ($J = 0,5$). Проведений кореляційний аналіз між показниками дерматогліфіки і типом інактивації ГІНК показав, що між ними існують вірогідні зв'язки ($p < 0,05$), але їх кількість суттєво відрізняється в групах. У групі з неефективною хіміопрфілактикою кількість кореляцій ($n = 13$) більше ніж у 6 разів перевищила таку альтернативної групи ($n = 2$), що свідчить про значні структурні фенотипові відмінності в групах. **Висновки.** Між типом інактивації ГІНК і показниками дерматогліфіки виявлені суттєві кореляції, але у дітей з неефективною хіміопрфілактикою таких зв'язків у 6 разів більше, ніж в альтернативній групі. Це свідчить про те, що більш виражена інтеграція дерматогліфічних генів і здатність нейтралізувати ГІНК є в цілому сприятливим моментом, але негативним щодо ефективності прфілактики туберкульозу.

Ключові слова: ефективність прфілактики туберкульозу ізоніазидом; діти; фенотипові ознаки; прогноз

Вступ

Проблема індивідуалізації лікувальних та прфілактичних засобів завжди була і залишається актуальною в медицині. Можливість лікаря передбачити результати терапії хворого до її початку дозволяє йому цілеспрямовано обирати лікувальні засоби. Генетичні механізми відіграють істотну роль у патогенезі туберкульозної інфекції [1–4]. З огляду на це метою даної роботи було

вивчити прогностичну значущість деяких фенотипових факторів щодо ефективності хіміопрфілактики туберкульозу у дітей на сучасному етапі.

Матеріали та методи

Було досліджено 76 дітей з виражем туберкулінових реакцій, яким проводився 3-місячний курс хіміопрфілактики ізоніазидом. Як критерій ефективності хі-

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Бодня Катерина Ігорівна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фізйатрії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: bodnyamed@gmail.com, ki.bodnia@knmu.edu.ua; тел.: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78

For correspondence: K.I. Bodnia, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: bodnyamed@gmail.com, ki.bodnia@knmu.edu.ua; phone: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78

Full list of authors information is available at the end of the article.

міопрофілактики використовувалася динаміка чутливості шкіри до туберкуліну ППД-Л за пробою Манту з 2 ТО. Згідно з ефективністю хіміопрофілактики виділені 2 групи дітей: першу становили діти (52 особи), у яких розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше (ефективна хіміопрофілактика), а другу — 24 дитини, у яких чутливість шкіри до туберкуліну наростала чи залишалася на тому самому рівні або зменшилася за величиною папули на 3 мм і менше (неефективна хіміопрофілактика). Порівнювані групи були однорідними за віком та іншими передбачуваними прогностичними факторами, а саме: розмір рубця БЦЖ, контакт з хворими на туберкульоз, чутливість шкіри на туберкулін, характер супутньої патології. Як фенотипові ознаки використали показники дерматогліфіки, стать дитини, а також фенотип інактивації гідразу ізоніотинової кислоти (ГІНК).

Дерматогліфіка вивчалася за стандартною методикою [5]. Статистичну різницю в значеннях показників між групами оцінювали за допомогою кутового перетворення ϕ Фішера [6], прогностичні коефіцієнти — за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда — Генкіна [7], прогностичну інформативність показника — за допомогою критерію С. Кульбака [7].

Результати та обговорення

Дослідження показали, що істотні розбіжності між групами встановлені за 7 ознаками, а саме: величиною кута atd на правій ($p < 0,001$) і лівій ($p < 0,05$) долонях; загальною кількістю завитків ($p < 0,05$), а також їх кількістю на правій ($p < 0,01$) та лівій ($p < 0,05$) кистях;

кількістю ульнарних петель на правій кисті ($p < 0,01$) і типом інактивації ГІНК ($p < 0,01$). Наявність істотних відмінностей фенотипових ознак між групами дозволила розробити прогностичний алгоритм ефективності хіміопрофілактики туберкульозу (табл. 1). В таблиці ознаки наведені згідно з прогностичною інформативністю (J), що убуває. Прогностичний коефіцієнт (ПК) зі знаком «плюс» свідчить, що ця градація показника характерна для сприятливого прогнозу (ефективна хіміопрофілактика), а зі знаком «мінус» — для несприятливого (неефективна хіміопрофілактика).

Згідно з табл. 1, на користь сприятливого прогнозу (ефективної хіміопрофілактики) свідчать: величина кута atd на лівій долоні у межах 39–48 градусів, кількість ульнарних петель на правій кисті у межах 20–40 %, вміст завитків на правій кисті більше або дорівнює 20 %, загальна кількість завитків більше або дорівнює 30 %, помірне значення (39–48 градусів) величини кута atd на правій долоні та кількість (більше або дорівнює 40 %) завитків на лівій кисті.

Неефективна хіміопрофілактика (несприятливий прогноз) можлива у дітей з малою величиною (до 38 градусів) кута atd або його високими значеннями (49 або більше градусів) на лівій долоні, помірною або високою частотою (60 % або більше) ульнарних петель на правій кисті, відсутністю завитків на правій кисті, високими значеннями (49 та більше градусів) кута atd на правій долоні, низькою частотою (20 % та менше) завитків на лівій кисті та швидким типом інактивації ГІНК.

Прогнозування за допомогою поданого алгоритму здійснюється шляхом алгебраїчного підсумовування

Таблиця 1. Фенотипові критерії прогнозу ефективності хіміопрофілактики туберкульозу

Показник	Градація показника	ПК	Інформативність (I)
Величина кута atd на лівій долоні (градуси)	≤ 38	-2,3	1,7
	39–48	+3,5	
	≥ 49	-6,8	
Ульнарні петлі на правій кисті (%)	20–40	+4,2	1,4
	60–80	-1,8	
	100	-5,4	
Тип інактивації ГІНК	Повільний	+5,3	1,3
	Середній або швидкий	-4,0	
Завитки на правій кисті (%)	0	-4,9	1,2
	20–40	+1,1	
	≥ 60	+2,8	
Загальна кількість завитків (%)	≤ 20	-3,9	1,1
	≥ 30	+3,0	
Величина кута atd на правій долоні (градуси)	≤ 38	-0,4	0,7
	39–48	+1,5	
	≥ 49	-5,4	
Завитки на лівій кисті (%)	≤ 20	-2,0	0,5
	≥ 30	+3,0	

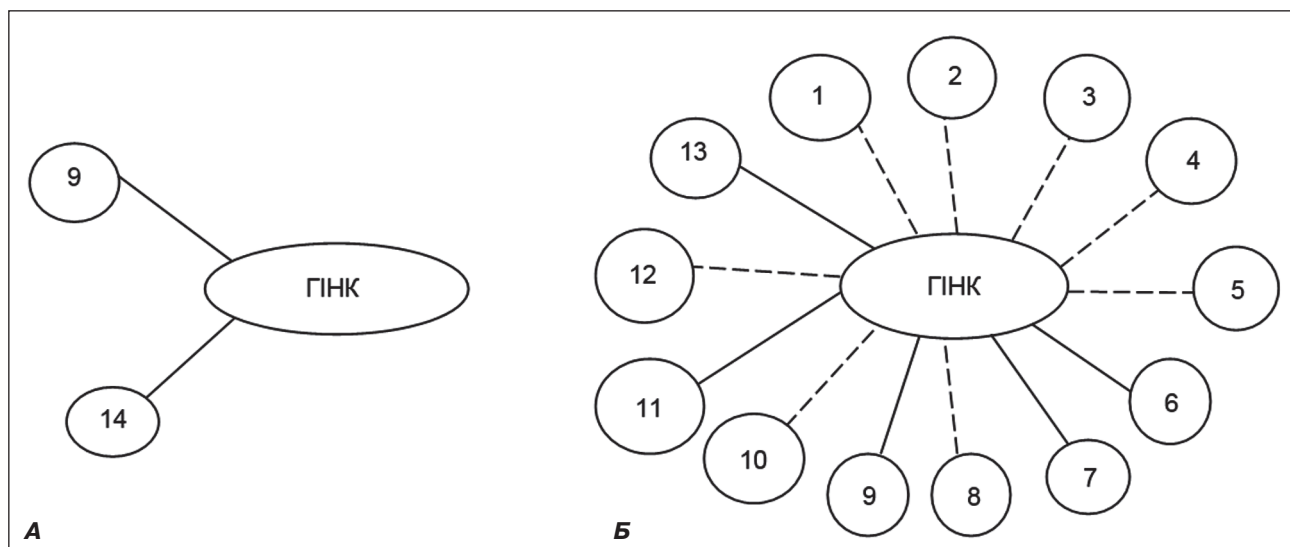


Рисунок 1. Кореляційні зв'язки типу інактивації ГІНК з дерматогліфічними показниками: А — ефективна хіміопротілактика; Б — неефективна хіміопротілактика

Примітки: — — пряма кореляція; - - - - зворотна кореляція; 1 — радіальні петлі на лівій кисті; 2 — радіальні петлі на правій кисті; 3 — завитки на лівій кисті; 4 — дуги на лівій кисті; 5 — дуги на правій кисті; 6 — істинний дерматогліфічний кут зліва; 7 — істинний дерматогліфічний кут справа; 8 — порушення рисунка на правому тенарі; 9 — *td*-пересіченість зліва; 10 — порушення формули трирадіусів пальців зліва; 11 — порушення формули трирадіусів пальців справа; 12 — додаткова поперечна складка справа; 13 — кут *atd* справа; 14 — *td*-пересіченість справа.

значень ПК до моменту досягнення прогностичного порога, який для 95% вірогідності становить суму ПК > 13,0. Якщо біля суми знак «плюс» — прогножують ефективну, а якщо знак «мінус» — неефективну хіміопротілактику. У випадку, якщо поріг недосягнутий, прогноз невизначений. Випробування надійності розробленого алгоритму показало, що при надійності 95% правильні прогнози становили 55%, невизначені — 40%, а помилкові прогнози — 5%. Отримані результати свідчать про те, що використання фенотипових критеріїв дає мале число помилок і більший відсоток невизначених прогнозів. Це свідчить, що фенотип організму дитини не є головним фактором, що впливає на ефективність хіміопротілактики туберкульозу, у зв'язку з чим фенотипові критерії повинні враховуватися не самостійно, а в комплексі з іншими факторами.

У зв'язку з важливою роллю в ефективності хіміопротілактики типу інактивації ГІНК виникає питання, чи існує зв'язок між цим показником і дерматогліфікою. Для вирішення цього питання був проведений кореляційний аналіз дерматогліфічних показників з типом інактивації ГІНК. Характер кореляційних зв'язків у кожній групі поданий на рис. 1.

Із рис. 1 випливає, що між типом інактивації ГІНК і дерматогліфікою існує вірогідний зв'язок, що свідчить на користь того, що дерматогліфіка є складовою частиною генотипу, яка забезпечує детоксикацію організму. Але привертає увагу значна різниця між групами в кількості таких кореляцій. При цьому кореляційна структура дітей з досконалим типом інактивації (неефективна хіміопротілактика) містить більше ніж в 6 разів кореляцій порівняно зі структурою дітей з ефективною хіміопротілактикою (недосконалим типом ацетилювання ГІНК). Це вказує на те, що більш виражена інтеграція

генів дерматогліфіки і типу інактивації ГІНК є сприятливим фенотиповим моментом для дитячого організму в цілому, але негативним щодо ефективності хіміопротілактики. У цьому проявляється один із законів діалектики Гегеля, а саме боротьба та єдність протилежностей.

Висновки

1. Такі фенотипові фактори, як дерматогліфіка і тип ацетилювання ГІНК, мають вірогідний, але незначний вплив на ефективність хіміопротілактики туберкульозу у дітей, у зв'язку з чим вони повинні враховуватися не самостійно, а в комплексі з іншими факторами.

2. Розроблений алгоритм прогнозу ефективності хіміопротілактики туберкульозу дозволяє при рівні надійності 95% отримати правильні прогнози у 55%, невизначені — у 40%, а помилкові — у 5% випадків.

3. Між типом інактивації ГІНК і показниками дерматогліфіки виявлені суттєві кореляції, але у дітей з неефективною хіміопротілактикою таких зв'язків у 6 разів більше, ніж в альтернативній групі. Це свідчить про те, що більш виражена інтеграція генів дерматогліфіки і типу інактивації ГІНК є сприятливим моментом у цілому, але негативним щодо ефективності хіміопротілактики туберкульозу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Бодня К.І. — ідея роботи, окреслення проблеми, формулювання цілей, завдань і гіпотези, написання статті; Зосімов А.М. — викладення експериментальної частини дослідження, написання статті; Рогожин А.В., Асоян І.М., Кондратюк В.В. — систематизація даних і рутинна робота.

References

1. Chesnakova MM. Genetic features of the host-pathogen system in the pathogenesis of the tuberculosis process. PhD diss. Odesa; 2012. 21 p. Russian.
2. Filatova OV, Boyko MG. The role of genetic research in the treatment of tuberculosis. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2013;2(99):221-223. Russian.
3. Raznatovska OM. *Phthysiology: a textbook for students of dental faculties of higher medical educational institutions of IV level of accreditation*. Zaporizhzhia: ZSMU; 2014. 242 p. Ukrainian.
4. Casart Y, Turcios L, Florez I, et al. IS6110 in oriC affects the morphology and growth of *Mycobacterium tuberculosis* and attenuates virulence in mice. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008 Nov;88(6):545-552. doi: 10.1016/j.tube.2008.03.006.
5. Gladkova TD. *Skin patterns of hands and feet of monkeys and humans*. Moscow: Nauka; 1966. 149 p. Russian.
6. Mintser OP, Ugarov BN, Vlasov VV. *Methods for processing medical information*. Kyiv: Vyshha shkola; 1982. 160 p. Russian.
7. Gubler EV. *Computational methods for analysis and recognition of pathological processes*. SPb: Meditsina; 1978. 294 p. Russian.

Отримано/Received 02.02.2024

Рецензовано/Revised 12.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2024 ■

Information about authors

K.I. Bodnia, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bodnyamed@gmail.com, ki.bodnia@knmu.edu.ua; phone: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78; <https://orcid.org/0000-0002-5413-5969>

A.M. Zosimov, MD, PhD, Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: am.zosimov@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8745-2939>

A.V. Rogozhyn, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: av.rogozhyn@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9553-814X>

I.M. Asoyan, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

V.V. Kondratyuk, PhD, Assistant at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0000-2155-1846>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. K.I. Bodnia — developed the idea of the topic, outlined the problem, formulated a range of goals, tasks and hypotheses, was engaged in writing the article; A.M. Zosimov — the experimental part of the research was presented, was engaged in writing the article; A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk — systematized data and performed routine work.

K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of chemoprophylaxis in children

Abstract. Background. The purpose was to study the prognostic role of some phenotypic factors in the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis in children at present stage. **Materials and methods.** To study the role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis, an analysis was performed of dermatoglyphic indicators, gender, and the inactivation phenotype of isonicotinic acid hydrazide (IAH) in 76 children with tuberculin skin test conversion who underwent a 3-month course of preventive therapy with isoniazid. Dermatoglyphics of fingers and palms was determined according to the standard method [5]. The dynamics of skin sensitivity to tuberculin PPD-L according to the Mantoux test with 2 tuberculin units was used as a criterion for the effectiveness of chemoprophylaxis. According to the latter, the examinees were divided into two groups: the first one consisted of 52 children in whom the size of a wheal decreased by 4 mm or more after the end of a course (effective chemoprevention); the second one included 24 patients in whom skin sensitivity to tuberculin increased or remained at the previous level or decreased by a wheal size for 3 mm or less (ineffective chemoprevention). **Results.** The conducted statistical analysis revealed a significant difference in 7 indicators between the groups ($p < 0.05$). Determination of their prognostic informativeness made it possible

to rank the prognostic significance of phenotypic signs, namely: the size of the atd angle on the left palm ($J = 1.7$), the number of ulnar loops on the right hand ($J = 1.4$), the type of IAH inactivation ($J = 1.3$), the number of whorls on the right hand ($J = 1.2$), the total number of whorls ($J = 1.1$), the atd angle on the right palm ($J = 0.7$), the number of whorls on the left hand ($J = 0.5$). The correlation analysis between the dermatoglyphic indicators and the type of IAH inactivation showed that there are reliable connections between them ($p < 0.05$), but their number differs significantly in groups. In patients with ineffective chemoprophylaxis, the number of correlations ($n = 13$) exceeded that of the alternative group ($n = 2$) by more than 6 times, which indicates significant structural phenotypic differences. **Conclusions.** There were significant correlations between the type of IAH inactivation and dermatoglyphic indicators, but the number of such connections was 6 times higher in children with ineffective chemoprophylaxis than in the alternative group. This indicates that a more pronounced integration of dermatoglyphic genes and the ability to neutralize IAH is a favorable moment in general, but negative in relation to the effectiveness of tuberculosis prevention.

Keywords: effectiveness of tuberculosis prevention with isoniazid; children; phenotypic signs; prognosis