



Геннадій Олександрович Можаяєв
1935 – 1997

Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва, Том 19, №1, 2018 р.

Журнал зареєстровано

Державним комітетом інформаційної
політики, телебачення та радіомовлення України,
свідоцтво KB №20979–10779 ПР
від 29.07.2014 р.

**Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт
у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№820 від 11.07.2016 р.)**

Адреса редакції

Державний заклад
«Луганський державний медичний університет»
93012, вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, Україна.
Телефон/факс (06453) 7–05–81
e-mail: ukrmedalm@gmail.com
веб: www.ukrzhurnextremmed.ucoz.ua

Рекомендовано до друку

Вченою радою
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»
(протокол №8 від 29.03.2018 р.)

Підписано до друку

30.03.2018 р.
Видавництво ДЗ «Луганський
державний медичний університет»
Формат 60x84,8.
Папір офсетний.
Наклад 100 прим.

Видавець та виготовлювач

ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, 93012, Україна

Головний редактор Іоффе І.В.

Заступник головного редактора
Пінський Л.Л.

Відповідальний секретар
Круглова О.В.

Коректор
Бондаренко Я.В.

Члени редакційної колегії:

Бука Г.Ю. (Рубіжне)
Вовк Ю.М. (Рубіжне)
Глумчер Ф.С. (Київ)
Гоженко А.І. (Рубіжне)
Гудзенко О.П. (Рубіжне)
Зельоний І.І. (Рубіжне)
Комаревцев В.М. (Рубіжне)
Крижна С.І. (Харків)
Малиш І.Р. (Київ)
Ничитайло М.Ю. (Київ)
Постернак Г.І. (Рубіжне)
Сидорчук Р.І. (Чернівці)
Суслов В.В. (Київ)

Динаміка вмісту сироваткового неоптерину у інтенсивну фазу хіміотерапії при туберкульозі легенів

О.С. Шевченко, О.О. Говардовська

Харківський національний медичний університет

При аналізі рівнів вмісту сироваткового неоптерину визначеного у крові пацієнтів з туберкульозом легень виявлено: його вірогідне підвищення на початку та подальше зниження наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії у пацієнтів з позитивним результатом лікування (з $11,71 \pm 2,476$ нмоль/л до $8,72 \pm 1,62$ нмоль/л), рівень рівний контрольним значенням ($5,56 \pm 2,079$ нмоль/л) на початку лікування з подальшим вірогідним підвищенням наприкінці інтенсивної фази у пацієнтів з негативним результатом лікування (з $5,21 \pm 2,23$ нмоль/л до $11,29 \pm 4,42$ нмоль/л). Вказані тенденції дають можливість запропонувати вивчення динаміки вмісту неоптерину у сироватці крові, як маркер для моніторингу ефективності лікування та раннього прогнозу його невдачі, для своєчасної корекції схеми.

Ключові слова: неоптерин, туберкульоз легенів, сироватка крові, протитуберкульозна терапія.

Вступ

Відповідно до стандартних статистичних даних захворюваність всіма формами активного туберкульозу (ТБ) в Україні у 2017 році склала 63,9 випадків на 100 тис. населення [1]. У порівнянні з попередніми роками визначається зменшення показника — за п'ятирічний період захворюваність зменшилася більш ніж на 15% [2]. Проте, незважаючи на покращення епідеміологічної ситуації, ТБ залишається проблемним питанням медичної системи нашої країни.

Відомо, що як розвиток захворювання, так і його перебіг та результат лікування значною мірою залежить від стану імунітету людини та адекватної відповіді організму на інфекцію [3]. Неоптерин (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридин) є індикатором стану клітинно-опосередкованого імунітету, що є грає ключову роль у боротьбі з мікобактерією туберкульозу (МБТ), що потрапила в організм людини. Неоптерин синтезується активованими моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами при стимуляції гамма-інтерфероном виро-

бленим Т-лімфоцитами [4]. Попередні дослідження вмісту неоптерину у сироватці крові у аспекті моніторингу лікування ТБ демонструють доволі суперечливі дані. Одні автори рекомендують його, як маркер моніторингу ефективності лікування ТБ, оскільки відзначають значне його зниження наприкінці лікування [5]. Другі автори не пов'язують рівні неоптерину з результатом лікування [6].

Цікавим було вивчити динаміку рівнів сироваткового неоптерину у інтенсивну фазу (ІФ) хіміотерапії у пацієнтів з ТБ легень, та порівняти показники груп хворих, що мали позитивний та негативний результат лікування.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Робота є фрагментом НДР кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легенів шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії», № державної реєстрації 0116U004974.

Мета дослідження

Вивчити зміни динаміки вмісту сирова-

ткового неоптерину у пацієнтів з встановленим діагнозом туберкульозу легень на початку та наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії, порівняти показники у групах хворих, що мали позитивний та негативний результат лікування.

Матеріали і методи дослідження

В дослідженні взяли участь 27 хворих на активний ТБ легень, зареєстрованих за 1 та 2 категорією, що отримували лікування згідно діючого на момент реєстрації наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [7]. Хворих було розподілено на групи: – до першої групи увійшли 15 пацієнтів з позитивним ефектом лікування наприкінці 2-х місяців ІФ, у цих пацієнтів відзначалося припинення бактеріовиділення підтверджене бактеріоскопічним дослідженням (М), заживлення деструкції легеневої тканини або позитивна динаміка визначена рентгенологічним дослідженням, значне зменшення клінічних симптомів, збільшення маси тіла та наприкінці хіміотерапії у пацієнтів цієї групи було зареєстроване ефективне лікування (Результат лікування – «Вилікуваний» та «Лікування завершено»); – до другої групи увійшли 12 пацієнтів з негативним ефектом, коли після 120 доз ІФ визначалося бактеріовиділення М методом, при рентгенологічному дослідженні визначалася негативна або в'яла динаміка та був встановлений результат «Невдача лікування», відповідно до наказу № 620 [7]. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі пацієнти першої та другої груп перебували на лікуванні у Обласному протитуберкульозному диспансері №1 та Обласній туберкульозній лікарні №1.

Характеристика груп порівняння середній вік у першій групі склав 39,4 р., у другій групі – 43,3 р., у контрольній групі – 39,9 р.. Співвідношення нових випадків до

повторних у першій групі склало 16,6% до 83,3%, у другій групі – 30% до 70%. Позитивне молекулярно-генетичне обстеження мали 90% першої групи та 83,3% другої групи. Всі пацієнти мали позитивні результати бактеріоскопічного та бактеріологічного аналізів. При радіологічному дослідженні деструкція легеневої тканини була визначена у 77,7% та 94% у першій та другій групах, відповідно. За клінічною формою 96,6% першої групи та 78% другої групи мали інфільтративний ТБ, решта – дисемінований. Таким чином, відповідно до основних критеріїв, групи можна порівнювати між собою.

Забір діагностичного матеріалу проводили на початку ІФ та наприкінці ІФ – після 60 доз у першій групі, після 120 доз у другій групі.

Вміст неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ та практично здорових донорів визначали за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96», виробництва «IBL» (Німеччина). Був застосований метод конкурентного імуноферментного аналізу, коли невідома кількість антигену в досліджуваному зразку і фіксована кількість ферментованого міченого антигену конкурує за сайти, що зв'язують антитіла (кролик-анти-неоптерин). Обидва комплекси антиген-антитіло зв'язуються з лунками покритих антитілом. Незв'язаний антиген видаляється змивом. Інтенсивність кольору, що розвивається після інкубації субстрату, обернено пропорційна кількості антигену в зразку.

Оскільки розподіл параметрів відрізнявся від нормального був використаний непараметричний критерій Манна-Уїтні, при цьому значущі відмінності вважалися такими при рівні $p < 0,05$. Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Statistica 6.1. (StatSoft).

Результати та їх обговорення

Результати визначення вмісту неоптері-

ну на початку та наприкінці ІФ хіміотерапії представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст сироваткового неоптеріну у хворих на туберкульоз легенів на початку та наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії та у контрольній групі

Група	Контрольна	На початку ІФ		Наприкінці ІФ	
		1	2	1	2
Неоптерін (нмоль/л)	5,56±2,079	11,71±2,476*	5,21±2,23#	8,72±1,62	11,29±4,42*

Примітка: *– значимо ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю; #– значимо ($p < 0,05$) відрізняються між групами у відповідному етапі

Вміст неоптеріну був вірогідно ($p < 0,05$) вищим у пацієнтів з ТБ у першій групі на початку ІФ хіміотерапії, ніж у групі контролю. Різниця вмісту складала 47,5%. При цьому вірогідної різниці між контрольною групою та групою з негативним ефектом лікування на початку ІФ хіміотерапії не відзначалося ($p > 0,05$). Це може свідчити про те, що активація клітинно-опосередкованого імунітету, що супроводжується підвищенням неоптеріну має позитивний прогноз для результату лікування, та у обернено – низька активація клітинно-опосередкованого імунітету, що не супроводжується підвищенням неоптеріну має негативний прогноз для результату лікування.

Наприкінці ІФ хіміотерапії у першій групі відбулося зниження вмісту рівня сироваткового неоптеріну на 25,5%, у другій групі – його підвищення більш ніж удвічі.

Висновки

1. Підвищення рівня сироваткового неоптеріну у пацієнтів з туберкульозом легень на початку інтенсивної фази хіміоте-

рапії, характеризує активацію клітинно-опосередкованого імунітету, та може трактуватися як сприятлива прогностична ознака для позитивного результату лікування.

2. Низький рівень сироваткового неоптеріну у пацієнтів з туберкульозом легень на початку інтенсивної фази хіміотерапії може свідчити про неадекватну імунну відповідь організму на інфекцію та трактуватися як критерій для прогнозування невдачі лікування.

3. Вивчення динаміки вмісту сироваткового неоптеріну у інтенсивну фазу хіміотерапії у пацієнтів з туберкульозом легень може бути інформативним показником прогнозування її ефективності та бути критерієм для своєчасної корекції схеми протитуберкульозної терапії.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення динаміки сироваткового неоптеріну та інших біомаркерів у хворих на ТБ легень з різними результатами лікування на більшій когорті пацієнтів, з метою визначення критеріїв з високим прогностичним значенням.

Література

1. Курпіта В., Кузін І.В., Я.С. Терлеєва, Заболотько В.М., Недоспасова О.П. та ін. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», 2018. – 105 с.
2. Нізова Н.М. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник / Н.М. Нізова. – Київ: Бланк-Прес, 2015. – 142 с.
3. Мордык А.В. Влияние иммунологических нарушений на исход впервые выявленного инфи-

льтративного туберкулеза у социально сохранных пациентов / А.В. Мордык, Т.Л. Батищева, Н.С. Брюханова, Л.В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, №4. – С. 353–358. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-353-358

4. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases / M. Eisenhut // J Biomark. – 2013;2013:196432. doi: 10.1155/2013/196432. Epub 2013 Dec 8. Review.

5. Turgut T. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis / T. Turgut, H. Akbulut, F. Deveci, C. Kacar // J Exp Med. – 2006. – 209(4). – P. 321–328.

6. Sigal G.B. Biomarkers of tuberculosis severity and treatment effect: a directed screen of 70 host markers in a randomized clinical trial / G.B. Sigal, M.R. Segal, A. Mathew, L. Jarlsberg // EBioMedicine. – 2017. – №25. – P. 112–121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.

7. Наказ МОЗ України №620 від 04.09.2014 року "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим"

Шевченко О.С., Говардовская О.А. Динамика определения содержания сывороточного неоптерина в интенсивную фазу химиотерапии при туберкулезе легких.

Ключевые слова: неоптерин, туберкулез легких, сыворотка крови, противотуберкулезная терапия.

При анализе уровней содержания сывороточного неоптерина определенного в крови пациентов с туберкулезом легких выявлено: его достоверное повышение в начале и снижение в конце интенсивной фазы химиотерапии у пациентов с положительным результатом лечения (с $11,71 \pm 2,476$ нмоль/л до $8,72 \pm 1,62$ нмоль/л), уровень равный контрольным значением ($5,56 \pm 2,079$ нмоль/л) в начале лечения с последующим вероятным повышением в конце интенсивной фазы у пациентов с отрицательным результатом лечения (с $5,21 \pm 2,23$ нмоль/л до $11,29 \pm 4,42$ нмоль/л). Указанные тенденции дают возможность рекомендовать изучение динамики содержания неоптерина в сыворотке крови, как маркер для мониторинга эффективности лечения и раннего прогноза его неудачи, для своевременной коррекции схемы противотуберкулезной терапии.

Shevchenko O.S., Hovardovska O.O. Dynamics of serum neopterin in the intensive phase of pulmonary tuberculosis chemotherapy.

Key words: neopterin, pulmonary tuberculosis, serum, anti-tuberculosis therapy.

In the analysis of serum neopterin levels in the blood of patients with pulmonary tuberculosis, we found that it was significantly increase in the beginning and further decrease at the end of the intensive phase of chemotherapy in patients with a positive treatment outcome (from $11,71 \pm 2.476$ nmol/l to $8,72 \pm 1,62$ nmol/l), the level that was equal to the control level ($5,56 \pm 2,079$ nmol/l) at the beginning of treatment with a forthcoming significantly increasing at the end of the intensive phase in patients with negative treatment outcome (from $5,21 \pm 2.23$ nmol/l to $11,29 \pm 4,42$ nmol/l). The indicated trends provide an opportunity to propose the study of the dynamics of the content of serum neopterin, as a marker for monitoring the effectiveness of treatment and early prediction of its failure, for timely correction of the regimen of anti-tuberculosis therapy.