

# Динаміка клініко-рентгенологічних та лабораторних показників у хворих з інфільтративною формою вперше діагностованого туберкульозу легень

**М.М. Кочуєва<sup>1</sup>, В.Б. Кушнір<sup>1,2</sup>, І.І. Грек<sup>1,2</sup>, А.В. Рогожин<sup>1,2</sup>, О.М. Клімова<sup>3</sup>, Ю.В. Калашникова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>3</sup> ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків

За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі у 10 млн осіб уперше діагностують туберкульоз і 1,5 млн осіб помирають від нього. Вперше більш ніж за десятиліття у світі зросла смертність від цього захворювання. На жаль, Україна входить у ТОП-10 держав за найбільшою кількістю випадків захворювань на туберкульоз серед населення. Тільки за грудень 2021 року в Україні зареєстровано 1229 випадків туберкульозу.

На сьогодні перебіг туберкульозного процесу зазнав суттєвих змін. Інфільтративна форма (ІФ) туберкульозу легень становить більшу частину серед нових випадків. Стандартизоване лікування (60 доз інтенсивної фази та 120 доз фази продовження) не завжди достатнє для ефективного одужання та потребує пролонгації. Саме тому слід вивчати фактори, які максимально відображають необхідність продовження терапії.

**Мета дослідження:** аналіз динаміки клініко-лабораторних та рентгенологічних показників у пацієнтів з ІФ вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТЛ) в умовах різної ефективності терапії.

**Матеріали та методи.** На базі КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» за 2019–2021 р. було обстежено 120 чоловіків працездатного віку з ІФ ВДТЛ. Пацієнтів було розподілено на дві групи: до Групи 1 увійшли пацієнти (n=89) з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою туберкульозного процесу, в результаті чого спостерігалось припинення виділення мікобактерій туберкульозу (МБТ) із мокротою; до Групи 2 увійшли пацієнти (n=31) із слабкопозитивною динамікою, у результаті чого ІФ було подовжено до 90 доз.

Проведено порівняння клініко-лабораторних та рентгенологічних даних на початку та наприкінці ІФ лікування у хворих з різною ефективністю терапії. Дослідження проведено відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та схвалено локальною етичною комісією Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Результати.** Аналіз динаміки клініко-рентгенологічних та лабораторних даних засвідчив, що зниження таких показників імунозапального стану, як С-реактивний білок, ІЛ-4, ІЛ-10, циркулюючі імунні комплекси та співвідношення CD4/CD8 було достовірно вище у групі пацієнтів, що не потребували пролонгації терапії.

Динаміка підвищення рівня  $\gamma$ -INF наприкінці ІФ лікування свідчила про активацію клітинного імунітету, а зниження рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10 – про пригнічення гуморального. За рахунок переважання клітинного імунітету над гуморальним прискорюється активація макрофагів та їхня фагоцитарна активність, у результаті чого процес елімінації МБТ проходить значно швидше та ефективніше.

Зміни показників цитокінової активності спостерігали у пацієнтів Групи 1, в яких зафіксована позитивна динаміка після ІФ лікування, натомість у хворих Групи 2 цитокінова дисрегуляція було обумовлена продовженням специфічної запальної реакції.

**Заключення.** Необхідність пролонгації терапії асоціювалась з низькою динамікою закриття порожнин розпаду, незначним зменшення поширення інфільтративного процесу, слабкою тенденцією у зниженні рівнів СРБ, ІЛ-10,  $\gamma$ -INF та співвідношення CD4/CD8.

Туберкульоз залишається однією з глобальних проблем охорони здоров'я. Загальна тенденція поширення туберкульозу та смертність від нього у всьому світі вимагає невідкладних зусиль задля повернення достатньої уваги виявленню та лікуванню цього захворювання.

**Ключові слова:** туберкульоз, ефективність лікування, імунітет.

## Dynamics of clinical, radiological and laboratory parameters in patients with an infiltrative form of firstly diagnosed pulmonary tuberculosis

**M.M. Kochuieva, V.B. Kushnir, I.I. Hrek, A.V. Rohozhyn, O.M. Klimova, Yu.V. Kalashnikova**

According to the World Health Organization, each year 10 million people are diagnosed with tuberculosis for the first time and 1.5 million people die from it. The death rate from this disease has increased in the world for the first time in more than ten years. Unfortunately, Ukraine is in the TOP-10 countries with the largest number of tuberculosis cases among population. Only in December 2021, 1,229 cases of tuberculosis were registered in Ukraine.

To date, the course of the tuberculosis process has undergone significant changes. The infiltrative form (IF) of pulmonary tuberculosis accounts for the majority of new cases. Standardized treatment (60 doses in the intensive phase and 120 doses in the

continuation phase) is not always sufficient for effective recovery and requires prolongation. That is why it is necessary to study the predictors that maximally reflect the need in therapy prolongation.

**The objective:** to analyze the dynamics of clinical, laboratory and radiological parameters in patients with IF of newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT) under conditions of varying treatment effectiveness.

**Materials and methods.** 120 men of working age with IF NDPT were examined in KNP of the Kharkiv Regional Council "Regional TB Dispanser N1" during 2019–2021. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=89) included patients with positive clinical and radiological dynamics of the tuberculosis process, and as a result of treatment clearing of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) from the sputum; Group 2 included patients (n=31) with weak positive dynamics, as a result of which IF was extended to 90 doses.

Comparison of clinical, laboratory and radiological data at the beginning and end of IF treatment in patients with different therapy efficiency was performed. The study was conducted in accordance with the requirements of good clinical practice, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, and was approved by the local ethic committee of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education.

**Results.** An analysis of the dynamics of clinical, radiological and laboratory data showed that the decrease of immunoinflammatory indicators levels (C-reactive protein, IL-4, IL-10, circulating immune complexes; CD4/CD8 ratio) was more pronounced in the group of patients who did not need treatment prolongation. At the same time this group was also characterized by significant increase in the level of IFN- $\gamma$  by the end of the IF treatment, which could indicate activation of cellular immunity together with decrease in the levels of IL-4 and IL-10 which indicated the suppression of humoral immunity. Due to the predominance of cellular immunity over humoral, macrophage activation and their phagocytic activity were accelerated, as a result of which the process of MBT elimination was much faster and more efficient in Group 1 patients.

Changes in cytokine levels were observed in patients of Group 1, who showed positive dynamics after IF treatment, but not in patients of Group 2, who demonstrated signs of cytokine dysregulation due to continuing specific inflammatory process.

**Conclusions.** Tuberculosis remains one of the global health problems. The general trend in the spread of tuberculosis and mortality from it throughout the world requires urgent efforts to the detection and treatment of this disease. In patients with IF pulmonary TB standard treatment was less effective in case of slow insufficient decrease in the levels of CRP, IL-10,  $\gamma$ -INF, and the CD4/CD8 ratio which was associated with slow cavities healing, continuing spreading of the infiltrative process. These patients needed prolonged treatment regimen.

**Keywords:** tuberculosis, treatment efficiency, immunity.

## Динамика клинико-рентгенологических и лабораторных показателей у больных с инфильтративной формой впервые диагностированного туберкулеза легких М.Н. Кочуева, В.Б. Кушнир, И.И. Грек, А.В. Рогожин, Е.М. Климова, Ю.В. Калашникова

По оценке Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире у 10 млн человек впервые диагностируют туберкулез и 1,5 млн человек умирают от него. Впервые более чем за десять лет в мире выросла смертность от этого заболевания. К сожалению, Украина входит в ТОП-10 государств по наибольшему количеству случаев заболеваний туберкулезом среди населения. Только за декабрь 2021 года в Украине зарегистрировано 1229 случаев туберкулеза.

На сегодня течение туберкулезного процесса претерпело существенные изменения. Инфильтративная форма (ИФ) туберкулеза легких составляет большую часть новых случаев. Стандартизированное лечение (60 доз интенсивной фазы и 120 доз фазы продолжения) не всегда достаточно для эффективного выздоровления и требует пролонгации. Именно поэтому следует изучать предикторы, максимально отражающие необходимость продолжения терапии.

**Цель исследования:** анализ динамики клинико-лабораторных и рентгенологических показателей у пациентов с ИФ впервые диагностированного туберкулеза легких (ВДТЛ) в условиях разной эффективности терапии.

**Материалы и методы.** На базе КНП Харьковского областного совета «Областной противотуберкулезный диспансер № 1» за 2019–2021 г. было обследовано 120 мужчин трудоспособного возраста с ИФ ВДТЛ. Пациенты были распределены на две группы: в Группу 1 вошли пациенты (n=89) с положительной клинико-рентгенологической динамикой туберкулезного процесса, в результате чего наблюдалось прекращение выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) с мокротой; в Группу 2 вошли пациенты (n=31) со слабopоложительной динамикой, в результате чего ИФ было продлено до 90 доз.

Проведено сравнение клинико-лабораторных и рентгенологических данных в начале и конце ИФ лечения у больных с разной эффективностью терапии. Исследование проведено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики, Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицины, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальной нравственной комиссией Харьковской медицинской академии последиplomного образования.

**Результаты.** Анализ динамики клинико-рентгенологических и лабораторных данных показал, что снижение таких показателей иммуновоспалительного процесса, как С-реактивный белок, IL-4, IL-10, циркулирующие иммунные комплексы и соотношение CD4/CD8 было достоверно выше в группе пациентов, не нуждающихся в пролонгации терапии.

Динамика повышения уровня  $\gamma$ -INF в конце ИФ лечения свидетельствовала об активации клеточного иммунитета, а снижение уровней IL-4 и IL-10 – об угнетении гуморального. За счет преобладания клеточного иммунитета над гуморальным ускоряется активация макрофагов и фагоцитарная активность, в результате чего процесс элиминации МБТ проходит значительно быстрее и эффективнее.

Изменения показателей цитокиновой активности наблюдали у пациентов Группы 1, у которых зафиксирована положительная динамика после ИФ лечения, зато у больных Группы 2 цитокиновая дисрегуляция была обусловлена продолжением специфической воспалительной реакции.

**Заключение.** Необходимость пролонгации терапии ассоциировалась с низкой динамикой закрытия полостей распада, незначительным уменьшением распространения инфильтративного процесса, слабой тенденцией в снижении уровней СРБ, IL-10,  $\gamma$ -INF и соотношения CD4/CD8.

Туберкулез остается одной из глобальных проблем здравоохранения. Общая тенденция распространения туберкулеза и смертность от него во всем мире требует безотлагательных усилий для возвращения достаточного внимания к выявлению и лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез, эффективность лечения, иммунитет.

Завдяки об'єднаним зусиллям лікарів та численних соціальних організацій на сьогодні у світі фіксують зниження загальної захворюваності на туберкульоз [1]. Не дивлячись на позитивну тенденцію – зниження показників кількості захворювання, туберкульоз продовжує утримувати найбільшу кількість смертельних випадків серед інфекційних хвороб [2].

У сучасному світі за рахунок науково-технічного процесу, покращення економічної складової населення багатьох країн перебіг туберкульозу зазнав суттєвих змін [3]. Серед клінічних форм вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБ) найчастіше фіксують інфільтративний туберкульоз [4]. Пацієнти з цією формою ВДТБ становлять більшу частину контингенту протитуберкульозних закладів, саме тому дослідження ефективності лікування цієї групи є пріоритетним [5].

Ефективність комплексного лікування ВДТБ залежить не тільки від наявності резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до препаратів І ряду, але і від низки інших факторів, до яких насамперед належать:

- особливості імунної відповіді хворих [6],
- характер рентгенологічних змін у легенях,
- емоційний стан пацієнтів,
- дотримання хворими лікарських призначень [7].

Вивчення імунологічної складової туберкульозного процесу триває не одне десятиліття і на сьогодні науковці з усіх куточків світу досягли чималих успіхів у цьому питанні [8]. При значних досягненнях у вирішенні даної проблеми існує низка суперечливих розбіжностей, яку засвідчують багато авторів [9, 10, 11]. У більшості випадків відзначається виражена депресія клітинної ланки імунної відповіді з незначним зниженням рівня лімфоцитів [12]. Деякі автори акцентують увагу на порушенні нормального відношення CD4/CD8 [13], інші – на неспроможності фагоцитуючих клітин виконати одну з головних їхніх функцій, а саме: знешкодження збудника шляхом лізису [14]. За рахунок тривалого внутрішньоклітинного персистування МБТ активований гуморальний імунітет, який запускає продукцію антитіл, не може елімінувати збудника [15]. Наведені вище розбіжності у трактуванні імунних показників не дозволяють створити чіткого розуміння цих змін.

На початку терапії всі пацієнти з бактеріовиділенням повинні пройти стаціонарне лікування протягом декількох місяців [16]. Діагноз туберкульозу, госпіталізація у протитуберкульозне відділення, необхідність надати інформацію про близькі контакти хворого задля моніторингу епідемічної ситуації в більшості випадків сприймаються як тяжкий стрес, що спричинює загострення патологічного процесу [17]. Порушення психологічного стану пацієнта, яке супроводжує основне захворювання, обтяжує прогнозування та перебіг туберкульозу [18].

Враховуючи поширеність інфільтративних форм туберкульозу серед випадків ВДТБ, відсутність чітких критеріїв розуміння імунологічних змін даного патологічного процесу та значний вплив захворювання на психологічний стан пацієнта, було проведено дослідження для виявлення асоціацій між цими показниками та спрощення розуміння даної нозологічної форми.

**Мета дослідження:** аналіз динаміки клініко-лабораторних та рентгенологічних показників у пацієнтів з інфільтративною формою ВДТБ наприкінці інтенсивної фази (ІФ) в умовах різної ефективності терапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» у період з 2019 до 2021 року було вивчено та додатково обстежено 120 випадків ВДТБ легень.

### Критерії включення у дослідження:

- чоловіки працездатного віку ( $39,86 \pm 9,04$  року),
- наявність інфільтративної форми ВДТБ легень,
- виявлення МБТ у результаті дослідження мокротиння (МБТ+),
- збережена чутливість до препаратів І ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол).

### Критерії виключення з дослідження:

- пацієнти із встановленими хронічними захворюваннями печінки та нирок, хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, онкологічними та аутоімунними захворюваннями, цукровим діабетом, ВІЛ, серцево-судинними та психічними захворюваннями,
- гострими невідкладними станами,
- випадками зловживання алкоголю та наркотичних речовин.

Перед початком терапії та наприкінці ІФ всім пацієнтам було проведено рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, виявлення МБТ у мокроті шляхом мікроскопії (М), культурального дослідження та молекулярно-генетичного аналізу системою GeneXpert. Виконано комплекс клінічних, біохімічних, імунологічних досліджень та аналіз фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів на початку та наприкінці ІФ.

Для імунологічних показників застосовано метод тристадійного «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних моноклональних антитіл до ІЛ-4, ІЛ-10 та  $\gamma$ -ІНФ;

Додатково пацієнти проходили тестування на наявність тривожно-депресивних розладів. Для визначення рівня особистісної (ОТ) та реактивної тривожності (РТ) використовували стандартизований опитувальник Спілберґера–Ханіна. Пацієнтам пропонували надати відповіді на 40 запитань (20 запитань для визначення ОТ та 20 запитань для визначення РТ). Результати тестування для ОТ та РТ оцінювали однаково за шкалі наступним чином:

- 0–30 балів – низька тривожність;
- 31–45 балів – помірна тривожність;
- 46 балів та більше – висока тривожність.

Для визначення ступеня депресивних розладів використовували опитувальник Бека, який складається з 21-го питання та має наступну градацію результатів:

- 0–13 балів – відсутність депресії;
- 14–19 балів – легка депресія;
- 20–28 балів – депресія середньої тяжкості;
- 29–63 бали – тяжка депресія [19].

Порівняльна характеристика клініко-рентгенологічних та мікроскопічних показників на початку ІФ

Показник	Група 1, n=89	Група 2, n=31	p
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,96±1,89	19,08±1,55	0,034
Температура тіла, °С	37,17±0,45	37,33±0,57	0,795
Втрата маси тіла в анамнезі, %	29,21 (n=26)	74,19 (n=23)	0,009
Інтоксикація, %	74,76 (n=66)	83,87 (n=26)	0,184
Кашель, %	38,2 (n=34)	87,1 (n=27)	<0,001
Зниження апетиту, %	74,76 (n=66)	83,87 (n=26)	0,264
Опитувальник Бека: – відсутність депресії, %	66,3 (n=59)	29,03 (n=9)	<0,001
– легкий ступінь депресії, %	29,21 (n=26)	48,39 (n=15)	<0,001
– середній ступінь тяжкості депресії, %	4,49 (n=4)	22,58 (n=7)	0,083
Опитувальник Спілбергера–Ханіна на РТ: – низька РТ, %	37,08 (n=33)	6,45 (n=2)	<0,001
– помірна РТ, %	62,92 (n=56)	93,55 (n=29)	<0,161
Опитувальник Спілбергера–Ханіна на ОТ: – низька ОТ, %	74,16 (n=66)	25,81 (n=8)	<0,001
– помірна ОТ, %	25,84 (n=23)	74,19 (n=23)	<0,001
М+, %	49,44 (n=44)	87,1 (n=27)	0,043
Деструкція +	48,31 (n=43)	100 (n=31)	<0,001
Кількість порожнин – до 2%	39,32 (n=35)	51,61 (n=16)	<0,001
– більше 2%	8,99 (n=8)	48,39 (n=15)	=0,006
Поширення інфільтрату, %: – до двох сегментів однієї легені	28,09 (n=25)	12,91 (n=4)	<0,001
– більше двох сегментів однієї легені	40,45 (n=36)	35,48 (n=11)	<0,001
– обох легень	31,46 (n=28)	51,61 (n=16)	<0,001

Після двомісячного періоду ІФ лікування (60 доз) хворі були розподілені на дві групи:

- до першої групи (Група 1) увійшли пацієнти (n=89) з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою туберкульозного процесу, в результаті чого спостерігалось припинення виділення МБТ із мокротою;
- до другої групи (Група 2) увійшли пацієнти (n=31) із слабопозитивною динамікою, у результаті чого ІФ було подовжено до 90 доз.

Дослідження проведено відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та схвалено локальною етичною комісією Харківської медичної академії післядипломної освіти. Усі пацієнти надали добровільну згоду на участь у дослідженні на початку терапії.

Статистичні показники були обраховані з використанням пакета програм оброблення даних загального призначення Statistica for Windows Версії 6.0. Кількісні дані представлені у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (SD). Для порівняння значень між групами були використані U-критерій Манна–Уїтні. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами повторного обстеження через 2 міс лікування (60 доз) було створено дві групи. До Групи 1 увійшли 89 чоловіків віком від 21 до 55 років (середній

вік – 40,48±8,75 року). Вік пацієнтів Групи 2 коливався у межах 18–54 років (середній вік – 38,06±9,72 року).

Було визначено, що офіційно працювали 34 (38,2%) хворих Групи 1, у шлюбі перебували 39 (43,82%) чоловіків. Деякі відмінні показники відзначено у Групі 2 – 19 (61,29%) і 23 (74,19%) відповідно. У Групі 2 зафіксовано деякі вищі показники тютюнопаління та періодичного вживання алкогольних напоїв – 30 (96,77%) і 29 (93,55%) відповідно. У Групі 1 ці показники становили 78 (87,64%) і 67 (75,28%) відповідно.

При порівнянні обох груп за анамнестичними даними та результатами психологічних опитувальників до лікування (табл. 1) було виявлено, що у хворих Групи 2 були достовірно нижчі показники індексу маси тіла (ІМТ) та більша втрата маси тіла за останні 2 міс проти пацієнтів Групи 1 (p<0,05). Такі показники, як середня температура тіла (t тіла), наявність інтоксикаційного синдрому та зниження апетиту не мали суттєво достовірних розбіжностей (p>0,05). Серед скарг окремо слід виділити кашель, який в 2,3 рази частіше спостерігався у хворих Групи 2.

У ході оцінювання психологічного стану пацієнтів до лікування частота виявлення депресивних розладів легкого та середнього ступенів тяжкості була вище у Групі 2 в 1,6 та 5 разів відповідно (p<0,05). За даними опитувальника Спілбергера–Ханіна, помірна РТ у Групі 2 спостерігалась в 1,5 рази частіше, а помірна ОТ – у 2,87 рази. За даними оцінювання психологічного стану пацієнтів однозначно вищі показники тривожно-депресивних розладів спостерігалися у Групі 2 на початку терапії (p<0,05).

**Порівняльна характеристика загальноклінічних, імунологічних даних та показників фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів на початку ІФ**

Показник	Група 1, n=89	Група 2, n=31	p
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,76±0,49	3,66±0,33	0,009
Нь, г/л	137,58±17,31	132,71±11,11	0,033
ШОЕ, мм/год	26,12±13,05	30,74±12,04	0,206
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,79±1,84	7,71±1,77	0,037
Сегментоядерні, %	62,61±5,81	61,65±6,99	0,497
Лімфоцити, %	27,29±5,73	24,77±6,81	0,044
Моноцити, %	4,33±1,99	4,81±2,02	0,626
Лімфоцити, абс	1,82±0,53	1,90±0,66	0,817
Загальний білок, г/л	66,6±7,77	60,9±8,24	0,009
Альбумін, г/л	38,13±3,59	36,3±2,7	0,142
Сечовина, ммоль/л	5,83±2,17	6,75±2,22	0,869
АЛТ, мкмоль/л	0,81±0,49	1,11±0,43	0,016
АСТ, мкмоль/л	0,53±0,26	0,63±0,3	0,288
Гаптоглобін, г/л	2,06±0,82	3,24±0,82	<0,001
Церулоплазмін, мг/л	464,41±90,53	528,32±65,24	0,034
СРБ, мг/л	17,06±7,67	18,21±8,37	0,23
IL-4, пг/мл	6,45±1,01	7,15±1,02	0,002
IL-10, пг/мл	27,17±2,68	32,84±3,39	<0,001
γ-INF, пг/мл	3,67±1,71	1,29±0,54	<0,001
CD4/CD8	2,17±0,27	2,2±0,29	0,224
ЦІК, ОД	130,2±61,02	160,06±45,97	0,487
ФІ, %	77,7±8,26	66,94±10,91	p=0,002
ФЧ	3,63±1,32	2,63±1,14	p=0,044
ІЗФ	1,04±0,12	0,93±0,15	p=0,001

Примітки: ЦІК – циркулюючі імунні комплекси, ФІ – фагоцитарний індекс, ФЧ – фагоцитарне число, ІЗФ – індекс завершеності фагоцитозу.

У всіх пацієнтів на початку терапії були виявлені МБТ шляхом молекулярно-генетичного та культурального методів дослідження (100%), проте не всі пацієнти були внесені до категорії масивних бактеріовиділювачів, у яких МБТ були виявлені шляхом мікроскопії. Масивне бактеріовиділення (М+) спостерігалось в 1,8 раза частіше у Групі 2. Серед рентгенологічних ознак у хворих з Групи 2 порожнини розпаду зустрічалися у 2,1 раза частіше, а їхня кількість статистично перевищувала показники Групи 1 (p<0,05). Обмежені інфільтративні ураження легень у межах двох сегментів у 2,2 раза переважали у Групі 1, а поширення процесу на обидві легені фіксували частіше в 1,6 раза у Групі 2.

У результаті порівняння клінічних, біохімічних та імунологічних показників (табл. 2) спостерігалися достовірно вищі рівні лейкоцитів, АЛТ, церулоплазмину, гаптоглобіну, IL-4 та IL-10 у Групі 2 (p<0,05). Такі показники, як загальний білок, відсоток лімфоцитів, γ-INF, фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ) та індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ) були вищими у пацієнтів Групи 1 (p<0,05).

Більш виражені прояви тривожно-депресивних розладів, масивне бактеріовиділення, наявність деструктивних та поширених варіантів інфільтративного процесу на початку терапії мали асоціацію з пролонгацією терапії. Значне підвищення вихідних прозапальних лабораторних показників додатково

збільшували ймовірність необхідності призначення 90 доз ІФ.

Наприкінці ІФ пацієнти проходили повторне обстеження для переведення терапії у фазу підтримки (ПФ), що було досягнуто у хворих з Групи 1. Пацієнти Групи 2 мали дещо гірші показники динаміки клініко-лабораторних та рентгенологічних показників, що стало причиною пролонгації ІФ до 90 доз (табл. 3). У хворих з Групи 1 було відзначено більший приріст маси тіла (0,51±2,09 проти 0,19±0,58), проте без статистичної достовірності (p>0,05). Зниження температури тіла у пацієнтів Групи 2 було повільнішим порівняно з хворими Групи 1 (-0,78±1 проти -1,24±1,37,14; p=0,019). Достовірно краща динаміка зниження таких показників, як відсутність апетиту та симптоми інтоксикації, спостерігалась у Групі 1 (p<0,05).

Під час оцінювання тривожно-депресивного стану пацієнтів значно кращі результати спостерігались у пацієнтів Групи 1, в яких динаміка зниження депресивних та тривожних показників відбувалась достовірно швидше (p<0,05).

У Групі 2 динаміка закриття порожнин розпаду, зменшення кількості каверн та поширеності інфільтративного процесу були достовірно нижчими (p<0,05). Наявність М+ після 60 доз етіотропної терапії була прямим показанням для пролонгації терапії [20].

У більшості випадків питання пролонгації ІФ вноситься на розгляд центральної лікувально-консульт-

Порівняльна характеристика клініко-рентгенологічних та мікроскопічних показників наприкінці ІФ

Показник	Група 1, n=89	Група 2, n=31	p
Інтоксикація, %	20,22 (n=18)	67,74 (n=21)	0,01
Кашель, %	16,85 (n=15)	51,61 (n=16)	0,002
Зниження апетиту, %	20,22 (n=18)	67,74 (n=21)	0,017
Опитувальник Бека:			
– відсутність депресії, %	86,52 (n=77)	64,52 (n=20)	<0,001
– легкий ступінь депресії, %	13,48 (n=12)	29,03 (n=9)	0,001
– середній ступінь тяжкості депресії, %	0 (n=0)	6,45 (n=2)	0,161
Опитувальник Спілбергера-Ханіна на РТ:			
– низька РТ, %	69,66 (n=62)	38,71 (n=12)	<0,001
– помірна РТ, %	30,33 (n=27)	61,29 (n=19)	=0,003
Опитувальник Спілбергера-Ханіна на ОТ:			
– низька ОТ, %	86,52 (n=77)	58,06 (n=18)	<0,001
– помірна ОТ, %	13,48 (n=12)	41,94 (n=13)	<0,001
M+, %	0 (n=0)	16,13 (n=5)	0,708
Деструкція +	11,23 (n=10)	100 (n=31)	<0,001
Кількість порожнин			
– до 2%	11,23 (n=10)	83,87 (n=26)	<0,001
– більше 2%	0 (n=0)	16,13 (n=5)	<0,001
Поширення інфільтрату, %:			
– до двох сегментів однієї легені	51,69 (n=46)	19,35 (n=6)	<0,001
– більше двох сегментів однієї легені	25,84 (n=23)	32,26 (n=10)	<0,001
– обох легень	22,47 (n=20)	48,39 (n=15)	0,023

Примітки: ЦІК – циркулюючі імунні комплекси, ФІ – фагоцитарний індекс, ФЧ – фагоцитарне число, ІЗФ – індекс завершеності фагоцитозу.

тативної комісії (ЦЛКК) у випадку M+ та низької рентгенологічної динаміки, що добре простежується у Групі 2. Аналіз динаміки лабораторних показників після 60 доз (табл. 4) у пацієнтів Групи 1 засвідчив достовірно вищі показники рівня еритроцитів, відсотку лімфоцитів, рівнів  $\gamma$ -INF, ФІ, ФЧ та ІЗФ ( $p < 0,05$ ). У хворих з Групи 2 спостерігались достовірно вищі рівні наступних показників: ШОЕ АЛТ та ІЛ-4 – в 1,3 раза, АСТ та церулоплазмину – в 1,2 раза, гаптоглобіну, С-реактивного білка (СРБ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – в 1,5 раза, ІЛ-10 – в 1,4 раза.

Після аналізу динаміки лабораторних даних виявилось, що зміна таких показників, як СРБ, ІЛ-10,  $\gamma$ -INF, CD4/CD8, ЦІК та ФЧ у Групі 1 була активнішою, ніж у Групі 2 (рисунок). Серед пацієнтів, які не потребували подовження ІФ лікування, порівняно з Групою 2 спостерігалась більша динаміка до зниження наступних показників: СРБ – в 1,6 раза ( $p = 0,002$ ), рівня ІЛ-10 – в 1,7 раза ( $p = 0,003$ ), рівня ІЛ-4 – в 1,2 раза ( $p = 0,011$ ), рівня ЦІК – в 1,8 раза ( $p = 0,034$ ), рівня ФЧ – у 2,5 разів та співвідношення CD4/CD8 – у 22,7 раза ( $p = 0,004$ ).

Динаміка рівня  $\gamma$ -INF у Групі 1 в 1,6 раза ( $p = 0,022$ ) була інтенсивнішою. Натомість у Групі 2 динаміка зниження рівнів церулоплазмину була більшою в 1,4 раза, ніж у Групі 1 ( $p < 0,001$ ), а гаптоглобіну – в 1,3 раза, проте без статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ). Зміна рівня ІЗФ у Групі 2 спостерігалась у 2,1 раза ( $p = 0,027$ ) інтенсивніше, а показника ФІ – в 1,7 раза порівняно з Групою 1, однак статистичних достовірностей між групами не було ( $p > 0,05$ ).

Незважаючи на те, що протоколом визначено стандартний план заходів до кожного хворого, новий клінічний випадок туберкульозу легень також потребує індивідуального підходу. Слабка рентгенологічна динаміка та збереження бактеріовиділення залишаються прямими показаннями до подовження ІФ терапії [16]. У результаті дослідження тривале збереження скарг хворих, тривожно-депресивних розладів та повільне зниження прозапальних лабораторних показників має асоціацію з пролонгацією етіотропної терапії.

Зміна рівнів церулоплазмину та гаптоглобіну суперечить результатам декількох існуючих досліджень [21, 22]. У даному дослідженні спостерігалась більш виражена динаміка цих показників у групі пацієнтів, що потребували пролонгації лікування. Це пояснюється більш вираженими вихідними рівнями цих показників у Групі 2 та значним їхнім зниженням протягом 2 міс до рівня дещо вищого за норму. Проте у Групі 1 такої інтенсивності зниження показників не спостерігалось, позаяк їхні вихідні рівні були несуттєво вищими за нормальні значення на початку лікування [23].

Інтенсивність зниження рівнів СРБ та ЦІК у групах порівняння можна обґрунтувати згасанням активності туберкульозного процесу на тлі лікування, адже деякі автори акцентують увагу на цих показниках, як маркерах активності запальної реакції [24]. У пацієнтів Групи 1 спостерігається більш суттєве зниження рівнів СРБ та ЦІК, ніж у хворих з Групи 2, що ймовірно свідчить про сприятливіший перебіг патологічного процесу [25].

Динаміка співвідношення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) мала наступний характер: у Групі 1

Таблиця 4

Рівні лабораторних показників наприкінці ІФ

Показник	Група 1, n=89	Група 2, n=31	p
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,79±0,38	3,7±0,3	0,032
Нв, г/л	137,55±16,74	132,82±10,78	0,058
ШОЕ, мм/год	18,61±8,21	25,06±7,69	0,03
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,38±1,19	7,13±1,21	0,003
Сегментоядерні, %	61,44±4,32	64,36±3,98	0,026
Лімфоцити, %	30,77±4,22	24,57±4,4	<0,001
Моноцити, %	5,49±2,05	5,48±1,82	0,683
Лімфоцити, абс	1,96±0,45	1,76±0,49	0,113
Загальний білок, г/л	68,34±5,95	64±7,06	0,133
Альбумін, г/л	38,67±2,82	37,61±3,38	0,773
Сечовина, ммоль/л	5,19±1,62	5,67±2,01	0,04
АЛТ, мкмоль/л	0,77±0,37	0,99±0,32	0,049
АСТ, мкмоль/л	0,48±0,23	0,59±0,19	0,02
Гаптоглобін, г/л	1,72±0,55	2,66±0,61	<0,001
Церулоплазмін, мг/л	426,26±69,9	492,91±70,71	<0,001
СРБ, мг/л	6,3±3,31	9,68±4,56	<0,001
IL-4, пг/мл	3,42±0,54	4,36±0,9	<0,001
IL-10, пг/мл	21,04±2,65	28,57±3,65	<0,001
γ-INF, пг/мл	6,3±2,11	1,9±0,8	<0,001
CD4/CD8	1,89±0,29	2,18±0,47	0,013
ЦІК, Од	93,95±28,05	140,75±32,81	<0,001
ФІ, %	85,25±6,3	77,61±7,15	<0,001
ФЧ	4,01±0,74	2,8±1,07	<0,001
ІЗФ	1,12±0,07	1,09±0,1	0,049

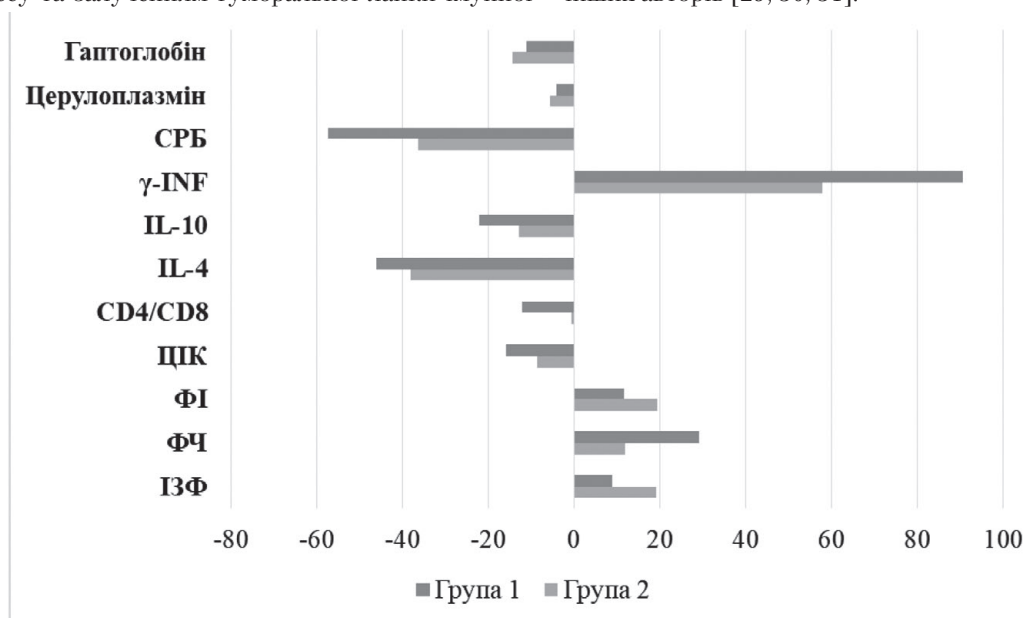
тинної ланки імунної відповіді (ФІ та ІЗФ), що обумовило їхню незначну динаміку наприкінці лікування. Натомість більш виражена депресія фагоцитарної активності на початку лікування, яка проявлялась у значному зниженні рівнів ФІ та ІЗФ, спостерігалась у хворих Групи 2, що обумовлено тяжкістю патологічного процесу та залученням гуморальної ланки імунної

відповіді. Після двомісячної терапії у Групі 2 показники фагоцитарної активності продемонстрували суттєвішу позитивну динаміку, але їхні кінцеві рівні залишалися нижчими, ніж у Групі 1. Схожі тенденції щодо динаміки зміни показників фагоцитарної активності (ФІ, ФЧ та ІЗФ) також спостерігались у дослідженнях інших авторів [29, 30, 31].

спостерігалось певне зниження даного показника за рахунок суттєвішого зниження CD-4 та незначного зниження CD-8, що можна трактувати як процес згасання запальної реакції, яке приводить до переважання Т-супресорів над Т-хелперами [26]. У Групі 2 зниження CD-4 та CD-8 суттєво не відрізнялось один від одного, що і дало слабку динаміку даного показника та свідчило про переважання гуморальних імунних реакцій.

Підвищення рівня γ-INF наприкінці ІФ лікування свідчить про активацію клітинного імунітету, а зниження рівнів IL-4 та IL-10 – про пригнічення гуморального. За рахунок переважання клітинного імунітету над гуморальним прискорюється активація макрофагів та їхня фагоцитарна активність, у результаті чого процес елімінації МБТ проходить значно швидше та ефективніше [27]. Зазначені вище зміни показників цитокінової активності спостерігали у Групі 1, пацієнти якої мали позитивну динаміку після ІФ лікування, натомість у Групі 2 цитокінова дисрегуляція було обумовлена продовженням специфічної запальної реакції [28].

У Групі 1 на початку лікування спостерігалось несуттєве зниження клі-



Порівняння динаміки деяких лабораторних показників серед досліджених груп пацієнтів наприкінці ІФ лікування

## ВИСНОВКИ

Результати дослідження продемонстрували, що у зв'язку з повільною клініко-рентгенологічною та лабораторною динамікою 25,83% хворих на інфільтративну форму вперше діагностованого туберкульозу легень потребували пролонгації інтенсивної фази (ІФ) лікування до 90 доз. Необхідність пролонгації терапії асоціювалась з продовженням масивного бактеріовиділення, низькою динамікою закриття порожнин розпаду та незначною регресією інфільтративного процесу у легенях.

Група пацієнтів, якій була необхідна пролонгація ІФ лікування характеризувалась слабкою тенденцією щодо зниження рівнів СРБ, ІЛ-10,  $\gamma$ -ІНФ, співвідношення CD4/CD8, та дисрегуляцією фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів.

**Конфлікт інтересів.** Колектив авторів інформує про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Кочуєва Марина Миколаївна** – Кафедра внутрішньої медицини № 2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 6; тел.: (057) 738-71-87. *E-mail: kfp1930@ukr.net*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>.

**Кушнір Василь Борисович** – Кафедра фізіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58; Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 6; тел.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>

**Грек Іван Ігорович** – Кафедра фізіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58; Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 6; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: grek.ivan.md@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>

**Рогожин Антон Вікторович** – Кафедра фізіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58; Кафедра загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 6; тел.: (057) 738-71-87. *E-mail: pekin2006@ukr.net*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9553-814X>

**Клімова Олена Михайлівна** – Діагностична лабораторія з імуноферментним та імунофлюорисцентним аналізом ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», 61018, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1; тел.: (057) 341-49-98. *E-mail: labionhnamnu@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-6806>

**Калашникова Юлія Валентинівна** – Діагностична лабораторія з імуноферментним та імунофлюорисцентним аналізом ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», 61018, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1; тел.: (099) 922-51-20. *E-mail: kalashnikova.jv@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2985-8508>

## Information about the authors

**Kochuieva Maryna M.** – Department of Internal Medicine №2, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 61022, Sq. Svobody, 6; tel.: (057) 738-71-87. *E-mail: kfp1930@ukr.net*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>

**Kushnir Vasyil B.** – Department of Phthisiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 61176, Kharkiv, st. Amosova, 58; Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 61022, sq. Svobody, 6; tel.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>

**Hrek Ivan I.** – Department of Phthisiology, Pulmonology and Family Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 61176, Kharkiv, st. Amosova, 58; Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 61022, Sq. Svobody, 6; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: grek.ivan.md@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>

**Rohozhyn Anton V.** – Department of Phthisiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 61176, Kharkiv, st. Amosova, 58; Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V.N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, sq. Svobody, 6; tel.: (057) 738-71-87. *E-mail: pekin2006@ukr.net*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9553-814X>

**Klimova Olena M.** – Diagnostic laboratory with enzyme immunoassay and immunofluorescence analysis of the State Institution «V.T. Zaycev Institute of General and Emergency surgery of the National academy of medical sciences of Ukraine», 61018, Kharkiv, 1 Balakirev entrance; tel.: (057) 341-49-98. *E-mail: labionhnamnu@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-6806>

**Kalashnykova Yuliya V.** – Diagnostic laboratory with enzyme immunoassay and immunofluorescence analysis of the State Institution «V.T. Zaycev Institute of General and Emergency surgery of the National academy of medical sciences of Ukraine», 61018, Kharkiv, 1 Balakirev entrance; tel.: (099) 922-51-20. *E-mail: kalashnikova.jv@gmail.com*

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2985-8508>



Сведения об авторах

**Кочуева Марина Николаевна** – Кафедра внутренней медицины № 2 Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 6; тел.: (057) 738-71-87. E-mail: kfp1930@ukr.net  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>.

**Кушнир Василий Борисович** – Кафедра фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 6; тел.: (096) 621-39-89. E-mail: dikaryok@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>

**Грек Иван Игоревич** – Кафедра фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 6; тел.: (066) 065-43-70. E-mail: grek.ivan.md@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>.

**Рогожин Антон Викторович** – Кафедра фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 6; тел.: (057) 738-71-87. E-mail: pekin2006@ukr.net  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9553-814X>

**Климова Елена Михайловна** – Диагностическая лаборатория с иммуноферментным и имунофлюорисцентным анализом ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» 61018, г. Харьков, въезд Балакирева, 1; тел.: (057) 341-49-98. E-mail: labionhnamu@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4007-6806>.

**Калашникова Юлия Валентиновна** – Диагностическая лаборатория с иммуноферментным и имунофлюорисцентным анализом ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» 61018, г. Харьков, въезд Балакирева, 1; тел.: (099) 922-51-20. E-mail: kalashnikova.jv@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2985-8508>

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization (2019) global tuberculosis report 2019. World Health Organization, Geneva. – references – scientific research publishing. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2776592>
- Harding E. Who global progress report on tuberculosis elimination. 2020;8(1):19. doi:10.1016/s2213-2600(19)30418-7
- Kolkailah AA, Fugar S, Rey-Mendoza J, Campagnoli T, Fakhran S. Revisiting the evolution of tuberculosis therapy: Historical reflections in the modern era. Oxford Medical Case Reports. 2018;2018(9). doi:10.1093/omcr/omy055
- Mathur M, Badhan RK, Kumari S, Kaur N, Gupta S. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis – a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2017;11(9):TC06-TC09. doi:10.7860/JCDDR/2017/28183.10535
- Raznatovskaya EN. Efficiency of antimycobacterial chemotherapy in the registered cases of chemoresistance tuberculosis of lungs in Zaporizhzhia region. Likarska sprava. 2019;(1-2):69–74. doi:10.31640/JVD.1-2.2019(10)
- Platonova IL, Sahelashvili MI, Lapovets NE, Tkach OA, Schurko GV. Influence of violations of non-specific and systemic cell response to the efficiency of the chemotherapy of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2019;(3):14–9. doi:10.30978/TB2019-3-14
- Chen X, Wu R, Xu J, Wang J, Gao M, Chen Y, et al. Prevalence and associated factors of psychological distress in tuberculosis patients in Northeast China: A cross-sectional study. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1). doi:10.1186/s12879-021-06284-4
- Chai Q, Wang L, Liu CH, Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by mycobacterium tuberculosis. Cellular & Molecular Immunology. 2020;17(9):901–13. doi:10.1038/s41423-020-0502-z
- Li H, Javid B. Antibodies and tuberculosis: Finally coming of age? Nature Reviews Immunology. 2018;18(9):591–6. doi:10.1038/s41577-018-0028-0
- North RJ, Jung Y-J. Immunity to tuberculosis. Annual Review of Immunology. 2004;22(1):599–623. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635
- Berrington WR, Hawn TR. Mycobacterium tuberculosis, macrophages, and the innate immune response: Does common variation matter? Immunological Reviews. 2007;219(1):167–86. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00545.x
- Maglione PJ, Xu J, Chan J. B cells moderate inflammatory progression and enhance bacterial containment upon pulmonary challenge with mycobacterium tuberculosis. The Journal of Immunology. 2007;178(11):7222–34. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7222
- Liskina IV, Rekalova EM. Heterogeneity of local immune cell reactions at pulmonary tuberculosis from the positions of immunomorphology (review of literature and own research). Sciences of Europe. 2019;38-2(38):43-54.
- de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune response to mycobacterium tuberculosis: A narrative review. Frontiers in Pediatrics. 2019;7. doi:10.3389/fped.2019.00350
- Lowe DM, Demaret J, Bangani N, Nakiwala JK, Goliath R, Wilkinson KA, et al. Differential effect of viable versus necrotic neutrophils on mycobacterium tuberculosis growth and cytokine induction in whole blood. Frontiers in Immunology. 2018;9(903) doi:10.3389/fimmu.2018.00903
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 25.02.2020 N 530 «Pro zatverdzhennya standartiv okhorony zdorovya pry tuberkulozi» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 25.02.2020 N 530 «On approval of health care standards for tuberculosis»]. Available from: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz\\_MOZ\\_vid\\_25.02.2020\\_530\\_Standarty\\_medopomogy\\_pry\\_TB.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz_MOZ_vid_25.02.2020_530_Standarty_medopomogy_pry_TB.pdf)
- Oleshchenko GP, Bondarenko LA, Oleshchenko VO, Hlynenko W, Yurchenko OP, Hnidenko KP. Sociopsychological aspects of treatment of patients with tuberculosis at the inpatient stage. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2019;(4):30–5. doi:10.30978/TB2019-4-30
- Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho AF, DeVylder JE, Haro JM, Pizzol D, et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: Cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. BMC Medicine. 2017;15(1). doi:10.1186/s12916-017-0975-5
- Karelin A. Great encyclopedia of psychological tests. Moscow: Eksmo Publ, 2007. 411 p.
- Duzhiy ID, Oleshchenko GP. Comparison of the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis in conditions of TB system restructuring. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2020;(2):37–44. doi:10.30978/TB2020-2-37
- Filatova OV. Condition and dynamics of indicators of immune and antioxidant systems in patients with first diagnosed chemical resistant lung tuberculosis. World of Medicine and Biology. 2019;15(68):141. doi:10.26724/2079-8334-2019-2-68-141-144
- Hovardovska O, Schevchenko O, Arseniev O. The prognosis model of treatment efficiency for pulmonary tuberculosis in intensive phase of antituberculosis therapy. Science-Rise: The Medical Science. 2018;7(27):27–32. doi:10.15587/2519-4798.2018.148744
- Platonova IL, Sakhelashvili MI, Tkach OA, Lapovets NE, Shtybel GD, Omelyan OV, et al. Dynamics of immunity changes in patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis during the intensive phase of treatment. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2017;3(30):73-79
- Kumar A, Chawla K, Thakur R, Joshi M, Satyamorthy K, Bisht D. Proteomic analysis of circulating immune complexes from tuberculosis patients. Journal of Pure and Applied Microbiology. 2019;13(2):1235–44. doi:10.22207/jpam.13.2.65
- Pilaczynska-Cemel M, Golda R, Dąbrowska A, Przybylski G. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, CRP/CIC) in patients with obstructive diseases. Central European Journal of Immunology. 2019;44(3):292–8. doi:10.5114/cej.2019.87498
- Yin Y, Qin J, Dai Y, Zeng F, Pei H, Wang J. The CD4+/CD8+ Ratio in Pulmonary Tuberculosis: Systematic and Meta-Analysis Article. Iran J Public Health. 2015;44(2):185-193.
- Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. Innate Immunity. 2019;26(4):240–7. doi:10.1177/17534259198811176
- Jyothi PM, Rajashekar M, Sumanlatha G. Role of Immuno-Endocrine interactions in tuberculosis. Donnish Journal of Infectious Diseases and Immunity. 2015;1(1):001-009
- Nancy Hilda J, Das S. Neutrophil CD64, TLR2 and TLR4 expression increases but phagocytic potential decreases during tuberculosis. Tuberculosis. 2018;111:135–42. doi:10.1016/j.tube.2018.06.010
- Romanova OA, Martinov AV, Pogorila MS. Immunotropic effect of bis-succinyllysine in tuberculosis-infected mice with induced immunodeficiency. In The 3rd International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" BoScience Publisher, Chicago, USA. 2021. p. 81.
- Hmama Z, Peña-Díaz S, Joseph S, Av-Gay Y. Immunoevasion and immunosuppression of the macrophage by mycobacterium tuberculosis. Immunological Reviews. 2015;264(1):220–32. doi:10.1111/immr.12268

Стаття надійшла до редакції 27.10.2021. – Дата першого рішення 29.10.2021. – Стаття подана до друку 12.11.2021