

УДК 616-08-047.72:[616.24-002.5:615.015.8]:577
DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2026-31-6>

БІОХІМІЧНІ ТЕСТИ – ЯК ПРЕДИКТОРИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Кузьмінов Б.П., Мажак К.Д., Ткач О.А.

ДНТ «Львівський національний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

Анотація. Питання протидії туберкульозу в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку. Ефективне лікування – основна умова первинної профілактики ТБ. Україна продовжує впроваджувати короткі режими лікування мультирезистентного туберкульозу (МЛС-ТБ), що відповідає рекомендаціям ВООЗ. Розробка моделей прогнозування ефективності лікування дозволить вчасно коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу та підвищити ефективність лікування.

Мета. Визначити предикторну межу параметрів окремих біохімічних показників для прогнозу ефективності хіміотерапії («успішна» чи «неуспішна») у хворих на туберкульоз легень з множинною лікарською стійкістю (МЛС/Риф-ТБ).

Матеріал. Вивчення особливостей змін показників біохімічних процесів проведено у крові 144 хворих на туберкульоз легень з множинною лікарською стійкістю віком $33,5 \pm 2,9$ роки до, під час та після завершення лікування. Хворих розподілили на дві групи – успішне (ефективне) лікування (I група – 99 хворих) і неуспішне лікування (II група – 45 хворих).

Результати. Для досягнення мети, на підставі даних комплексного клініко-рентгенологічного та лабораторного обстежень, проведеного кореляційного аналізу визначено прогностично значимі параметри і розроблено критерії прогнозування успішності лікування. Проведений кореляційний аналіз між досліджуваними біохімічними тестами свідчить про предикторну інформативність більшості показників системи ПОЛ – АОЗ, протеїнази – інгібітори протеїназ, МСМ – АДА, Нр, $\alpha 1$ -АТ – АДА у відношенні вираженості деструктивних змін в легеневій тканині, рівня ендогенної інтоксикації і стану мембранозалежних процесів і, таким чином, ефективності лікування. Визначення цих показників є інформативним клініко-лабораторним доповненням до загально прийнятих методів обстеження.

Висновки. Запропоновані біохімічні критерії дозволяють здійснювати прогноз ефективності хіміотерапії хворих на МЛС/Риф-ТБ легень ще до призначення лікування, а також обґрунтовують доцільність проведення корекції лікування при несприятливому прогнозі хіміотерапії із застосуванням засобів патогенетичної дії, направлених на усунення ендогенної інтоксикації, відновлення реактивності організму, підвищення толерантності до протитуберкульозних препаратів і, відповідно, підвищення ефективності режимів хіміотерапії на стаціонарному етапі.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, біохімічні показники, предиктори інформативності.

Вступ. Однією з найбільших медико-соціальних проблем у світі у XXI столітті продовжує залишатися туберкульоз. Туберкульоз, як соціальна хвороба, є дзеркалом соціально-економічного благополуччя в країні, що віддзеркалює освіченість і добробут народу. Адже в тих, країнах, у яких є соціально-економічні кризи, де низький рівень життя народу, там процвітає туберкульоз. Ось чому, уряди високорозвинених країн вважають боротьбу з туберкульозом першочерговим напрямком своєї політики і фінансують протитуберкульозні заходи [14; 16].

Зараз світ переживає новий, черговий наступ туберкульозу. Вперше в історії Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) проголосила туберкульоз “глобальною небезпекою” і заявила, «якщо уряди країн не включають туберкульоз до пріоритетних напрямків своєї політики, то ситуацію з туберкульозу не вдасться утримати під контролем».

У Звіті ВООЗ про глобальний туберкульоз за 2025 рік, що охоплює дані зі 184 країн світу, показано, що між 2024 і 2025 роками продовжувався прогрес у діагностиці, профілактиці та лікуванні туберкульозу, що відображає вплив постійних зусиль та інновацій у країнах [16].

У світі у 2024 році 8,3 мільйона людей отримали новий діагноз туберкульозу, при цьому 1,2 млн. – померло. Загальна кількість хворих перевищила 60 мільйонів, близько 20 мільйонів

з них мають відкриту форму туберкульозу – тобто є постійними джерелами небезпеки для здорових людей. Серед причин смерті туберкульоз займає 10-й рядок і перше місце серед інфекційних хворіб. Близько 78% людей, які захворіли на цю хворобу протягом останнього року, отримали лікування. Охоплення швидким тестуванням на туберкульоз збільшилося з 48% у 2023 році до 54% у 2024 році. Лікування лікарсько-чутливого туберкульозу залишалось ефективним, з показником успішності 88%. Кількість людей, у яких щороку розвивається лікарсько-стійкий туберкульоз, зменшується: у 2024 році понад 164 000 людей отримали лікування. Останні дані свідчать про покращення показника успішності лікування до 71%, порівняно з 68% у попередньому році. У 2024 році 5,3 мільйона людей з високим ризиком захворювання на туберкульоз отримали профілактичне лікування, порівняно з 4,7 мільйонами у 2023 році [16; 5].

Хоча діагностика та доступ до лікування покращуються (54% охоплення швидкими тестами), мільйони людей досі залишаються невиявленими. Зменшення міжнародного донорського фінансування після 2025 року загрожує знищити досягнутий прогрес, оскільки, якщо не буде вирішено питання фінансування, прогнозується ще 10 мільйонів нових випадків та 2 мільйони смертей між 2025 і 2035 роками [16].

В Україні щороку на туберкульоз захворює близько 20 тис. людей та близько 4 тис. з цих випадків є мультирезистентними або розширено резистентними. У період 2020–2024 рр. частка бактеріологічно підтверджених випадків легеневого ТБ зросла з 72,5% у 2020 році до 75,1% у 2024 році. На даний час ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу в Україні становить 76,7% для нових випадків та 68,0% – для рецидивів. Щодо хіміорезистентного туберкульозу, то ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу наразі становить 65,6%, а розширено резистентного – 58,2%. При цьому звертає на себе увагу висока летальність серед цих хворих (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 9,5%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 13,6%, мультирезистентний туберкульоз – 15,2%, розширено резистентний туберкульоз – 17,5%) [5].

Ці хворі створюють вогнища туберкульозної інфекції з подальшим її поширенням. Застосування нових модифікованих режимів хіміотерапії може підвищити ефективність лікування, проте дослідження в цьому напрямку ще проводяться недостатньо [1; 12]. Для досягнення цілей стратегії "End TB", яка має на меті подолання епідемії туберкульозу, ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу повинна становити не менше 85%, а мультирезистентного – не менше 75% [15]. Недостатність маркерів оцінки ефективності лікування туберкульозу сповільнює призначення індивідуальних більш ефективних режимів протитуберкульозної терапії. На сьогодні моніторинг ефективності лікування зосереджений довкола клініко-рентгенологічної картини, що має недостатню специфічність та конверсії мокротиння.

Пошук та апробація біомаркерів ефективності лікування, не пов'язаних з мокротинням, буде сприяти пацієнт-орієнтованому індивідуалізованому моніторингу хворих на туберкульоз. Найбільш зручним та перспективним у цьому плані є пошук біомаркерів, які можуть бути виділені з крові пацієнта, оскільки її легко отримати для аналізу і вона є доступним джерелом моніторингу впродовж всього лікування [5-9]. Такі біомаркери підлягають кількісному вимірюванню, що дозволяє встановити величину туберкульозного ураження та ступінь ендогенної інтоксикації, оцінити їх в динаміці під впливом проведеної специфічної антимікобактеріальної хіміотерапії.

Визначення біомаркерів та моніторинг їх параметрів є безпечним для пацієнта на відміну від рентгенологічної діагностики, яка несе променеве навантаження для пацієнта. Це робить використання біомаркерів доступнішим та менш витратним, а також дозволяє встановлювати контрольні точки на будь-якому етапі лікування [4; 13]. Прогнозування можливої неспішності лікування (в т. числі і розвитку побічних реакцій) за рахунок визначення параметрів біомаркерів на ранніх етапах лікування з подальшим посиленням чи корекції режиму хіміотерапії може

стати суттєвим кроком на шляху до підвищення ефективності лікування, попередження розвитку метатуберкульозних змін в бронхо-легеневій системі та рецидивів специфічного процесу на шляху подолання епідемії туберкульозу [2–4; 6; 9].

Отримані моделі прогнозування дозволять вже на ранніх етапах передбачити ймовірну неефективність лікування, розвиток побічних реакцій з боку гепатобіліарної системи та інших, погіршення якості життя хворих, що дозволить вчасно коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу та підвищити ефективність лікування.

Мета дослідження. Визначити предикторну межу параметрів окремих біохімічних показників для прогнозу ефективності хіміотерапії («успішна» чи «неуспішна») у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень

Матеріал та методи дослідження. Вивчення особливостей змін показників біохімічних процесів проведено у крові 144 хворих на туберкульоз легень з множинною лікарською стійкістю МЛС/Риф-ТБ віком $33,5 \pm 2,9$ роки. 2/3 випадків припадає на чоловіків 70,8% і лише 1/3 – жінки 29,1%. Розподіл хворих за статтю і віком показав, що незалежно від форми процесу в структурі захворюваності на туберкульоз легень переважають чоловіки, у віці від 31 до 60 років тобто в найбільш продуктивному життєво-трудоному періоді. Усі хворі були обстежені після ретельного збору анамнезу і визначення клініко-рентгенологічних проявів захворювання, об'єктивного огляду, лабораторних досліджень та даних додаткових діагностичних методів, відповідно до чинних рекомендацій адаптованої клінічної настанови. Хворі з важкою коморбідною патологією не були включені в дослідження. Обстежених осіб після ретроспективного встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення у дослідження розподілили на дві групи – успішне (ефективне) лікування (І група – 99 хворих) і неуспішне лікування (ІІ група – 45 хворих). У двох групах розподіл хворих за віком, статтю, клініко-рентгенологічною картиною специфічного процесу в легенях був порівнювальним. Динамічне спостереження за ними: до, під час хіміотерапії (ХТ), по завершенні основного курсу лікування дозволяє визначити величину фактору впливу ХТ і виявити прогностичні маркери сприятливого чи несприятливого перебігу специфічного процесу. 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 перекисного 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 співавт., каталази .

Вміст аденозиндезамінази (АДА) в сироватці крові визначали за методом Martinek в модифікації G.Giusti [10]. 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) риваноловим методом, трансферину, активності α_1 -протеїназного інгібітора. З метою оцінки функціональної спроможності печінки проведено визначення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ) уніфікованим методом Методики проведено досліджень викладені в практичному посібнику з клінічної біохімії під ред. Горячківського А. М. (2005).

З метою визначення референтних значень біомаркерів аналогічні дослідження проведено у 30 практично здорових осіб – донорів.

Статистичну обробку даних здійснювали загальноприйнятим методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (M), похибки вибіркового дослідження (m), середньоквадратичного відхилення (σ), коефіцієнта (t) та різниці вірогідності (p) за таблицею Ст'юдента та за допомогою комп'ютерного пакету програм в системі Excel. Відмінності між результатами вважались достовірними при $p < 0,05$.

Наукова робота проведена з урахуванням основних «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (2000 р.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), діючих наказів МОЗ України. Дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принципу конфіденційності та поваги до особистості пацієнтів, які виступають об'єктом медичного дослідження.

Результати та їх обговорення. Для виявлення інтенсивності реактивних змін у хворих на МЛС/Риф-ТБ використано відносні зрушення показників реактантів гострої фази запалення, аденозиндезамінази, МСМ, а також порушення прооксидантно-антиоксидантних процесів по відношенні до норми, які формують синдром системної запальної відповіді і вираженість ендогенної інтоксикації.

У всіх пацієнтів обох груп показники рівнів білків гострої фази запалення були підвищеними, що пояснюється активною продукцією показників гострої фази запалення (ГФЗ) за наявності в організмі МБТ і продуктів їхньої життєдіяльності. Як відомо, С-реактивний білок (СРБ) бере участь у зв'язуванні компонентів мікроорганізмів, токсинів, продуктів розпаду тканин, запобігаючи їхньому поширенню організмом, а також цей реактант стимулює процеси фагоцитозу. Як за даними інших авторів, так і за результатами власних досліджень, виявлено, що рівні СРБ зростали переважно під час тяжкого перебігу захворювання і, відповідно, неуспішної хіміотерапії.

Статистично значущо більші значення мав рівень СРБ у кількісному вираженні у пацієнтів II групи порівняно з рівнем у хворих I групи, $p < 0,05$. Це свідчить про більш активні зрушення при розвитку синдрому ГФЗ у хворих з несприятливим перебігом захворювання і відповідно неуспішним лікуванням.

АДА зростає при ряді інфекційних захворювань, особливо з імуносупресією. При туберкульозі це може бути зумовлено хронічною антигенною стимуляцією, поширеними ураженнями тканин (змінених в антигенному відношенні) при прогресуючому перебігу захворювання. Згідно літературних даних, АДА бере активну участь у модуляції імунної відповіді внаслідок елімінації ряду імуноглобулінів. Ці фактори можуть зумовити певне підвищення рівнів показників АДА у міру прогресування хвороби. У нашому випадку цей показник зростав при тяжчому перебігу захворювання, вищих рівнях МСМ, Нр, ЗОА особливо у хворих II групи.

У хворих I і II груп зауважено тенденцію до зростання ще одного загальнозживаного показника РГФ запалення – фібриногену ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Підвищення продукції фібриногену свідчить про активне залучення системи гемостазу при ендогенній інтоксикації, також фібриноген є джерелом утворення фібринопептидів, котрі мають протизапальну дію [13]. Рівні α_1 -ПІ в обох групах хворих (порівняно з нормою) зростають компенсаторно у відповідь на можливе підвищення протеазної активності під час інфекційного запалення ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$), особливо у пацієнтів з інфільтративними змінами в легенях.

У протеїнограмі хворих обох груп також відзначали прозапальні зміни: зменшення рівнів альбуміну та А/Г співвідношення, зростання частки γ -глобулінів.

У хворих II групи порівняно з контролем та хворими I групи відзначали нижчі рівні альбуміну (у 1,4 рази, $p < 0,05$ та 1,2 рази, $p < 0,05$ відповідно) та А/Г співвідношення (у 1,6 рази, $p < 0,05$ і 1,2 рази, $p < 0,05$ відповідно). Статистично значуще зростання рівнів γ -глобулінів встановили у хворих II групи порівняно з I групою хворих (у 1,2 рази, $p < 0,05$). Тобто при важчому

перебігу захворювання та при розвитку синдрому системного запалення поглиблюється диспротеїнемія, що теж може виступати в ролі маркера ендогенної інтоксикації, а також сприяти прогресуванню захворювання.

МСМ мали вищі рівні показників, ніж у здорових у обох групах хворих. Але у хворих II групи вони були статистично значущо вищими, ніж у I групі. Тобто при тяжчому перебігу захворювання також зростають і рівні МСМ (в середньому вдвічі). Це зумовлено, ймовірно, прогресуючим ураженням легеневої тканини, більш масивним бактеріовиділенням і зростанням через це кількості продуктів життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів, деструкцією власних тканин.

Про напруженість протеолітичних процесів у вогнищі ураження до лікування і під час проведення ХТ судили за величиною активності α_1 -ПП і його співвідношення з загальною активністю протеїназ.

До ХТ активність α_1 -ПП в сироватці крові хворих на МЛС/Риф-ТБ легень (I група) становила $43,51 \pm 1,64$ мкмоль/л, що в півтори рази вище, ніж у нормі ($p < 0,05$), через 2 місяці ХТ інгібіторна активність знизилася до $35,3 \pm 0,92$ мкмоль/л ($p < 0,05$) в порівнянні з вихідними даними, а після завершення ХТ активність α_1 -ПП становила $32,3 \pm 0,94$ мкмоль/л і вірогідно не відрізнялась від показників норми – $30,4 \pm 3,50$ мкмоль/л ($p > 0,05$). У хворих II групи (з неуспішним лікуванням) активність α_1 -ПП в сироватці крові до хіміотерапії у 88,9% випадків була вищою $52,0$ мкмоль/л, що в 1,9 рази вище, ніж у нормі і достовірно вище, ніж у хворих I групи ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Після проведеної ХТ інгібіторна активність також знизилася, проте її величини були достовірно вищими, ніж у хворих I групи ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$ відповідно).

α_1 -ПП є основним сироватковим інгібітором серинових протеїназ (перш за все нейтрофільної еластази). Його прискорений синтез індукується активацією локальних протеолітичних процесів, а ступінь підвищення/зниження відображає характер перебігу захворювання.

Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що наростання в крові концентрації Нр, Цп, α_1 -ПП, трансферину (Тф) відноситься до захисних реакції організму та одночасно маркує важкість і особливості характеру перебігу процесу [2; 11].

У хворих на МЛС/Риф-ТБ легень до ХТ концентрація гаптоглобіну (Нр) була підвищеною в 1,7–1,5 рази в порівнянні з нормою у 93,8 % хворих першої групи і понад 2 рази у хворих другої групи. В процесі ХТ спостерігалась незначна тенденція до зниження вмісту Нр в сироватці крові хворих як першої, так і другої груп; ця зміна була невірогідною ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Після завершення ХТ вміст Нр в порівнянні з вихідними даними у хворих I групи вірогідно знизився з $1,85 \pm 0,07$ г / л і становив $1,49 \pm 0,04$ г / л ($p < 0,05$), що в 1,3 рази вище показників в нормі ($1,12 \pm 0,07$ г / л). У хворих II групи достовірні зміни спостерігалися лише у 33,3% хворих.

Вихідні значення активності трансферину (Тф) в сироватці крові хворих на МЛС/Риф-ТБ легень першої та другої груп також були вищими норми (у 1,3 – 1,8 рази). Під час ХТ активність Тф суттєвих змін не зазнала, її показники коливались в межах 6,6–9,7 ум. од. Після закінчення ХТ рівень показників Тф знизився в середньому на 13,0% в порівнянні з вихідними даними і коливався в діапазоні значень 6,6–8,4 ум. од. В порівнянні з вихідними даними залізов'язуюча активність вірогідно знизилася лише у хворих I групи ($p < 0,05$), проте була в 1,3 рази вищою, ніж у нормі ($p < 0,05$).

Надмірно виражена гострофазова мобілізація захисних сил організму, як правило, супроводжується виснаженням резервів детоксикації, що може призводити у хворих на туберкульоз легень до ряду негативних наслідків – гіперкоагуляційного синдрому, дефіциту антиоксидантного потенціалу, які вимагають відповідної корекції програм лікування.

Серед обстежених переважали хворі з початково незначним ступенем проявів активності запального процесу в печінці: (АЛТ не більше 35,0 мкмоль / л) – 55,5% осіб, з більш вищим ступенем активності (АЛТ від 35,1 до 51,0 мкмоль / л) – 25,5% осіб. У 19,0 % пацієнтів виявлено

нормальні значення АЛТ. Важкого запального процесу в печінці (АЛТ більше 52,0 мкмоль / л) до проведення ХТ не діагностовано в жодного з обстежених пацієнтів.

Динамічне спостереження за біохімічними показниками у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень в процесі хіміотерапії виявило, що у хворих, у яких до початку лікування була виявлена помірна білірубінемія: $9,6 \pm 1,6$ мкмоль/л; підвищення вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубіну у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л); гіпертрансфераземія (активність АЛАТ була підвищена в межах $32,5 \pm 2,6$ ммоль/г·л; АсАТ – $52,8 \pm 3,1$ ммоль/г·л; коефіцієнт Де Рітиса – 1,6), підвищені показники тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.), Нр (до 2,1 г/л) після хіміотерапії досліджувані показники не зазнали суттєвих змін. Проте у хворих з більш вираженими змінами до проведення лікування під час ХТ прогресивно зростали.

Під час хіміотерапії гепатотоксичні реакції виникли у 37,5% хворих. Вищий ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із підвищенням рівня АСТ, АЛТ, церулоплазміну понад 2,8 мкмоль / л і гаптоглобіну понад 2,2 г / л в сироватці крові. Тобто тих комплексів, які синтезуються у печінці.

Проведеними дослідженнями встановлено, що порушення рівноваги між АСТ і АЛТ понад 1,6 (коефіцієнт De-Ritisa) є загрозою малоефективної чи неуспішної хіміотерапії.

Проведено аналіз загальнобов'язкових клінічних показників – сечовини, креатиніну у сироватці крові. Встановлено, що у 85,0% випадків рівні сечовини і креатиніну в сироватці крові хворих і I і II групи на МЛС/Риф-ТБ легень не перевищують значення контролю. Процеси, які відбуваються при розпаді легеневої тканини не призводять до суттєвих змін цих показників. При відсутності патології нирок в крові хворих на МЛС/Риф-ТБ легень не відбувається накопичення сечовини і креатину. Тобто у пацієнтів з достатньою метаболічною активністю печінки і екскреторною функцією нирок феномен ендогенної інтоксикації при МЛС/Риф-ТБ легень не супроводжується накопиченням низькомолекулярних продуктів білкового катаболізму, таких як, сечовина і креатинін.

Серед біохімічних систем, що потенційно мають визначальну роль в розвитку туберкульозу, слід виділити системи протеолізу і вільно радикального окиснення ліпідів. 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 пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжується пригніченням активності інгібіторів протеїназ та антиоксидантів. При співставленні змін процесів протеолізу і пероксидного окиснення ліпідів підтверджується дійовий взаємозв'язок основних компонентів досліджуваних систем організму. Достовірність характеру змін сукупності різних біохімічних показників, що відображають еволюцію запального процесу, підтверджена результатами факторного аналізу.

Досліджуваний матеріал опрацьовували методом кластерного та однофакторного дисперсійного аналізу. Застосовуючи кластерний аналіз покроково аналізували відстань між спостереженнями та вже створеними кластерами за досліджуваними показниками і новий кластер створювала та пара, до якої відстань була найменшою. Середні зв'язки між результатами досліджень до і після ХТ визначали за допомогою квадрату Евклідової відстані. (Формула Евкліда $E = (x_i - y_i)^2$, де x і y – це координати осей площини)

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу для кожного з показників визначали відносні частки впливу досліджуваних факторів. Згідно даного аналізу застосування ХТ чинить вплив на показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги і належить до кластера 1. Частка впливу застосованих режимів хіміотерапії згідно однофакторного дисперсійного аналізу становить для: МСМ – 55,30%, ПГЕр – 40,24%, ЗОА – 39,85%, ЦП – 27,49%, що недостатньо для ефективної ХТ.

Після хіміотерапії у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень відмічається зниження у крові рівня продуктів ліпопероксидації, однак при цьому повної нормалізації вивчених показників не відмічається: так у хворих II групи рівень ЗОА плазми залишався в середньому в 7,0 разі вищим за норму; показник ПГЕ – в 2,3 рази. Ємність антиоксидантного потенціалу неферментативної ланки – Цп була незначною. Отже, використання лише загальноприйнятої хіміотерапії у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень не забезпечує відновлення процесів ПОЛ і збалансування прооксидантно-антиоксидантних процесів. Перспективна розробка науково обґрунтованої схеми доказового вивчення окремих блоків клініко-лабораторного моніторингу, що включає в себе показники оксидантно-антиоксидантного статусу, МСМ, реактантів гострої фази із застосуванням розрахункових критеріїв на їх основі, дозволить більш чітко оцінювати ступінь ендогенної інтоксикації і зробити прогноз ефективності лікування.

Прогностичні біохімічні критерії оцінки ефективності лікування хворих на МЛС/Риф-ТБ легень наведені в табл. 1. За даними проведених досліджень встановлено, що саме ці апробовані біохімічні показники першими реагують на зміни, які відбуваються в системі гомеостазу під час проведення специфічної хіміотерапії, об'єктивно відображають стан неспецифічної реактивності організму, рівень ендогенної інтоксикації хворих на МЛС/Риф-ТБ легень, що дозволяє рекомендувати їх в якості прогностичних критеріїв ефективності лікування.

Таблиця 1

Біохімічні критерії прогнозування ефективності лікування у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень

Показники	Величини норми (М±m)	Групи хворих на МЛС/Риф-ТБ легень	
		Успішне лікування (сприятливий прогноз ХТ)	Неуспішне лікування (несприятливий прогноз ХТ)
Число хворих	30	99	45
АДА, од. акт.	13,0±0,40	< 18,0	> 18,1
МСМ, ум. од.	0,21±0,012	< 0,30	> 0,31
ЗОА плазми, %	акт. відсутня	< 15,0	> 15,1
ПГЕ, %	до 5,0	< 14,5	> 14,6
Нр, г / л	1,12±0,03	< 2,0	> 2,1

Висновки:

1. У хворих на МЛС/Риф-ТБ легень спостерігається підвищення рівнів глікопротеїдів, фібриногену, α 1-антитрипсину, γ -глобулінів і МСМ, знижуються рівні альбуміну, А/Г співвідношення. Важчий перебіг процесу корелює з вищими рівнями СРБ, АДА, ЗОА, ПГЕ, Нр, МСМ.

2. За наявності вираженого синдрому системної запальної відповіді та ендогенної інтоксикації за вмістом МСМ в сироватці крові поглиблюється диспротеїнемія і наростають явища порушення прооксидантно-оксидантних процесів.

3. Ранніми предикторами малоефективної хіміотерапії в сироватці крові хворих на МЛС/Риф-ТБ легень є поєднання: підвищення активності АДА понад 22,6 од. акт., Цп – 2,8 мкмоль/л і Нп – 2,2 г/л, коефіцієнту De-Ritisa понад 1,5, МСМ більше 0,38 ум. од., що вимагає застосування патогенетичних середників.

4. Для прогнозу ефективності хіміотерапії («успішна» чи «неуспішна») у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень доцільно проводити визначення АДА, ЗОА, МСМ, Нр, ПГЕ. При успішній ХТ для АДА вона < 18,0 од. акт.; для МСМ < 0,30 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 біохімічних показників.

Перспективи подальших досліджень. На підставі врахування вираженості змін білків гострої фази запалення, порушення балансу прооксидантно-антиоксидантної системи, рівня ендогенної інтоксикації у хворих на МЛС/Риф-ТБ легень планується розробка алгоритму пато-

генетичної корекції лікування залежно від тяжкості захворювання. Продовження досліджень дасть можливість розробити алгоритм пацієнт-орієнтованої корекції лікування при веденні випадку МЛС/Риф-ТБ легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Литвиненко Н.А., Феценко Ю.І., Погребна М.В., Лафета А.С., Щербакова Л.В., Пененко О.Р., Любевич Р.Л., Гранкіна Н.В. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. 1(44), 5–14. doi: 0.30978/TB2021-1-5
2. Мажак К.Д., О. А. Ткач, Є. І. Писаренко, Н. Є. Лаповець Доцільність застосування патогенетичної терапії в комплексному лікуванні деструктивного туберкульозу легень. *Розвиток науки в ХХІ столітті: збірник зі статтями (рівень стандарту, академічний рівень)*. Ч.1. Харків, 2018. С. 23–34.
3. Мажак К.Д., Платонова І. Л., Ткач О. А., Павленко О. В. Оцінка важкості ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень : інформаційний лист. ДУ «Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, Укрмедпатентінформ. 2015 (29). 4 с.
4. Овчаренко І.А. Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення : дис. ... канд. мед наук: Київ, 2019. 178 с.
5. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», ДЗ «Центр медичної статистики міністерства охорони здоров'я України». Київ. 2025. – 96 с.
6. Туберкульоз, його лікування та профілактика : інформ. список літ. / НМУ імені О. О. Богомольця, бібліотека ; [уклад.: Л. В. Папуша, О. В. Ключніченко ; ред. Острікова Н. В.; відп. за вип. Л. В. Папуша]. – Київ : [Б-ка НМУ імені О. О. Богомольця], 2021. – 25 с.
7. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Наконечна О. А., Арсен'єв О. В., Прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії з урахуванням початкових показників неоптерину у сироватці крові *Український пульмонологічний журнал*. 2019, № 1. Додаток. 85–86.
8. Шевченко О. С., Говардовська О. О., Арсен'єв О. В. Модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. 2018. № 7(27). 27–32. DOI: 10.15587/2519-4798.2018.1487440.C.
9. Шевченко, Л.Д. Тодоріко, І.А. Овчаренко, Є.Б. Радзишевська, С.С. Овчаренко. Математична модель прогнозування результату лікування у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція* 2020. № 4 (43) 24–33. <http://doi.org/10.30978/TB2020-4-24>
10. Giusti G. Adenosine deaminase; in Bergmeyer HU (ed): *Methods of Enzymatic Analysis*. New York, *Academic Press*, 1974. Vol. 2. pp. 1092–1096.
11. Gottschalk A. Transferrin. *Glycoproteins*. М.: 1969; 118–138.
12. Phillips P.P., Mendel C.M., Burger D.A., Crook A.M., Nunn A.J., Dawson R., Gillet S.H. Limited role of culture conversion for decision-making in individual patient care and for advancing novel regimens to confirmatory clinical trials. *BMC Med*. 2016. 14:19. doi: 10.1186/s12916-016-0565-y.
13. Sigal G.B., Segal M.R., Mathew A., Jarlsberg L., Wang M., Barbero S., ... Nahid P. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017. 25, 112–121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
14. The End TB Strategy. Progress in implementing the global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. URL: <https://wfuno.org/wp-content/uploads/2024/10/End-TB-Strategy-DG-report-with-markers.pdf>
15. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [accessed on October 27, 2014]. URL: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=12014.
16. WHO Global Tuberculosis Report 2025. 78 p. URL: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2025>

REFERENCES

1. Litvinenko, N.A., Feshchenko, Y.I., Pogrebna, M.V., Lafeta, A.S., Shcherbakova, L.V., Penenko, O.R., Lyubevich, R.L., Grankina, N.V. (2021). First results on the effectiveness of various shortened standard or modified treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 1(44), 5–14. doi: 0.30978/TB2021-1-5
2. Mazhak, K.D., Tkach, O. A., Pisarenko, E. I., Lapovets N. E. (2018). The feasibility of using pathogenetic therapy in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis. Development of science in the 21st century: a collection of articles (standard level, academic level). Part 1. Kharkiv, P. 23–34.
3. Mazhak, K.D., Platonova, I. L., Tkach, O. A., Pavlenko, O. V. (2015). Assessment of the severity of endogenous intoxication in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis: information sheet. State Institution “Lviv Scientific Research Institute of Epidemiology and Hygiene of the Ministry of Health of Ukraine”, Ukrmedpatentinform of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, Ukrmedpatentinform. (29). 4 p.
4. Ovcharenko, I.A. (2019). Forecasting the effectiveness of treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis by assessing the dynamics of tissue factors of decay and fibrosis formation: dissertation ... candidate of medical sciences: Kyiv, 178 p.
5. Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical reference book. State Institution “Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine”, State Educational Service “Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine”. Kyiv. 2025. 96 p.
6. Tuberculosis, its treatment and prevention: informative list of lit. / NMU named after O. O. Bogomolets, library; [compiled by L. V. Papusha, O. V. Klyushnichenko; ed. Ostriukova N. V.; ed. for issue L. V. Papusha]. Kyiv: [B-ka NMU named after O. O. Bogomolets], 2021. 25 p.
7. Shevchenko, O. S., Howardovska, O. O., Nakonechna, O. A., Arseniev, O. V. (2019). Forecasting the effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment in the intensive phase of antimycobacterial therapy taking into account the initial indicators of neopterin in blood serum. *Ukrainian Pulmonological Journal*. No. 1. Supplement. 85–86.
8. Shevchenko, O. S., Govardovska, O. O., Arseniev, O. V. (2018). Model for predicting the effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment in the intensive phase of anti-tuberculosis therapy. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. No. 7(27). 27–32. DOI: 10.15587/2519-4798.2018.1487440.C.
9. Shevchenko, L.D. Todorico, I.A. Ovcharenko, E.B. Radzyshevska, S.S. (2020). Ovcharenko. Mathematical model for predicting the outcome of treatment in patients with destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. No. 4 (43) 24–33. <http://doi.org/10.30978/TB2020-4-24>
10. Giusti, G. (1974). Adenosine deaminase; in Bergmeyer HU (ed): *Methods of Enzymatic Analysis*. New York, Academic Press, Vol. 2.pp. 1092-1096.
11. Gottschalk, A. (1969). Transferrin. *Glycoproteins*. M.: 118–138.
12. Phillips, P.P., Mendel, C.M., Burger, D.A., Crook, A.M., Nunn, A.J., Dawson, R., Gillette, S.H. (2016). Limited role of culture conversion for decision-making in individual patient care and for advancing novel regimens to confirmatory clinical trials. *BMC Med*. 14, 19. doi: 10.1186/s12916-016-0565-y.
13. Sigal, G.B., Segal, M.R., Mathew, A., Jarlsberg, L., Wang, M., Barbero, S., ... Nahid, P. (2017). Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 25, 112–121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
14. The End TB Strategy. Progress in implementing the global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Retrieved from: <https://wfuno.org/wp-content/uploads/2024/10/End-TB-Strategy-DG-report-with-markers.pdf>
15. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [accessed on October 27, 2014]. Retrieved from: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=12014.
16. WHO Global Tuberculosis Report 2025. 78 p. Retrieved from: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2025>

BIOCHEMICAL TESTS – AS PREDICTORS OF ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Kuzminov B.P., Mazhak K.D., Tkach O.A.

Abstract. Introduction. The issue of combating tuberculosis in Ukraine is one of the priority areas of state policy in the field of health care and social development. Effective treatment is the main condition for primary prevention of TB. Ukraine continues to introduce shorter treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), which meets WHO recommendations. Development of models for predicting treatment effectiveness will allow timely adjustment of etiotropic and pathogenetic therapy of tuberculosis and increase treatment effectiveness.

Objective. To determine the predictive limit of parameters of individual biochemical indicators for predicting the effectiveness of chemotherapy ("successful" or "unsuccessful") in patients with MDR/Rif-TB of the lungs.

Material. The study of the features of changes in biochemical process indicators was carried out in the blood of 144 patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance to MDR/Rif-TB aged 33.5 ± 2.9 years before, during and after completion of treatment. Patients were divided into two groups – successful (effective) treatment (group I – 99 patients) and unsuccessful treatment (group II – 45 patients).

Results. To achieve the goal, based on the data of a comprehensive clinical, radiological and laboratory examination, a correlation analysis was conducted to determine prognostically significant parameters and develop criteria for predicting the risk of unsuccessful treatment. The correlation analysis conducted between the studied biochemical tests indicates the informativeness of most indicators of the LPO – AOZ system, proteinases – proteinase inhibitors, MSM – ADA, Hr, α 1-AT – ADA in relation to the severity of destructive changes in the lung tissue, the level of endogenous intoxication and the state of membrane-dependent processes and, thus, the effectiveness of treatment. The determination of these indicators is an informative clinical and laboratory addition to generally accepted examination methods.

Conclusions. The proposed biochemical criteria allow predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with MDR/Rif-TB of the lungs even before treatment is prescribed, and also justify the feasibility of correcting treatment in case of an unfavorable prognosis of chemotherapy with the use of pathogenetic agents aimed at eliminating endogenous intoxication, restoring the body's reactivity, increasing tolerance to anti-tuberculosis drugs and, accordingly, increasing the effectiveness of chemotherapy regimens at the inpatient stage.

Key words: pulmonary tuberculosis, biochemical indicators, predictors of informativeness.

Кузьмінов Борис Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

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

Ткач Олена Андріївна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



Дата першого надходження статті до видання: 20.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 20.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 27.05.2026