

УДК 616.24-002.5-036-037-085

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.148744

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ІНТЕНСИВНІЙ ФАЗІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

© О. С. Шевченко, О. О. Говардовська, О. В. Арсен'єв

Пошук можливостей підвищення ефективності лікування туберкульозу легень є основним завданням фтизіатрії на сучасному етапі розвитку. На нашу думку, одним з таких шляхів є прогнозування результату лікування інтенсивної фази протитуберкульозної терапії на початковому її етапі, що дозволить своєчасно провести корекцію режиму лікування.

Метою дослідження було виділити інформативні показники для прогнозування ефективності лікування пацієнтів хворих на туберкульоз легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, ґрунтуючись на отриманих результатах, розробити модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу для своєчасної корекції режиму лікування.

Матеріали і методи: Обстежено 80 хворих на активний туберкульозом легень, зареєстрованих за I та II категорією. Хворих було розподілено на групи: до першої групи увійшли 30 пацієнтів з позитивним ефектом, до другої групи увійшли 50 пацієнтів з уповільненим та негативним ефектом лікування наприкінці інтенсивної фази. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Забір діагностичного матеріалу проводили на початку терапії. Оцінювалися результати розгорнутого клінічного аналізу крові, а також вміст у сироватці крові неоптерину, С-реактивного білку, креатиніну, церулоплазміну, гаптоглобіну, серомукоїдів. Для досягнення поставленої мети був використаний непараметричний критерій χ^2 та кореспондентський аналіз.

Результати: З 11 вивчених показників були визначені 3, що мали порогові значення і відповідно могли перетворюватися в дихотомічні показники – доля лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, вміст неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові. Методом кореспондентського аналізу була виведена формула, що дає можливість за початковими значеннями вказаних показників спрогнозувати результат інтенсивної фази. Апробація формули показала високу точність прогнозування (>80 %) для обох груп.

Висновки: За допомогою розробленої формули, що враховує показники вмісту неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові та долю лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, може бути спрогнозована ефективність лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії

Ключові слова: туберкульоз легень, антимікобактеріальна терапія, неоптерин, прогнозування ефективності лікування, кореспондентський аналіз

1. Вступ

Ефективне лікування (ЕЛ) туберкульозу (ТБ) – профілактичний захід і основна ланка в розриві епідемічного ланцюжка передачі інфекції, яке також є запорукою зменшення захворюваності та смертності від цього захворювання [1–3]. Відповідно до нині діючої глобальної стратегії боротьби з ТБ «Покласти край ТБ» («End TB strategy»), одним з основних 10 її індикаторів є рівень успішності лікування, що має бути більше 90 % від усіх зареєстрованих хворих. Цей показник однаковий, як для хворих на хіміорезистентний ТБ, так і на ТБ зі збереженою чутливістю збудника до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [3].

На сьогодні результати лікування ТБ в Україні, та у Харківській області зокрема, не досягають мети встановленої ВОЗ. У 2016 році ЕЛ було зареєстроване у 74,4 % пацієнтів Харківської області, показник по Україні є меншим і складає 73,3 % [4].

Одними з найбільш важливих критеріїв ЕЛ є конверсія бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду у легеневій тканині. Також, як моніторингові індикатори ЕЛ, можуть бути використані показники гострого та хронічного запалення, стану імунітету і

метаболізму. Значна кількість наукових досліджень присвячена оцінці їх інформативності [5]. Проте в регулюючих лікарську діяльність документах використання таких показників не регламентоване, а клінічний мінімум, який використовується у практичній діяльності, не дає можливості провести оцінку ЕЛ, а також прогнозувати її.

2. Обґрунтування дослідження

Основний біомаркер що вивчався у нашому дослідженні – неоптерин, це речовина яка синтезується активованими моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами при стимуляції гамма-інтерфероном виробленим Т-лімфоцитами і розглядається як індикатор активності клітинно-опосередкованого імунітету [6]. Попередні дослідження вмісту неоптерину у крові та сечі хворих на ТБ показують значну варіативність рівня показника та визначають деякі відмінності в залежності від клінічної форми ТБ, поширеності вогнищево-інфільтративних змін у легенях, типах випадку ТБ, коморбідної патології, властивостей збудника інфекції та інших факторів що можуть впливати на перебіг туберкульозного процесу. Найбільше підвищення рівнів неоптерину

відзначаються при інфільтративному ТБ, менші при формуванні туберкуломи та значно менше при фіброзно-кавернозній формі [7, 8]. Значне підвищення цього біомаркера відбувається при помірно поширених змінах у легенях, менше при обмеженому та значно менше при поширених туберкульозних процесах [9]. В залежності від типу випадку ТБ більш високі показники встановлені при повторних, ніж при нових випадках ТБ [10]. У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ вміст неоптерину в сироватці крові є удвічі вищим у порівнянні з хворими на ТБ з негативним ВІЛ-статусом [11]. Також вивчені були рівні неоптерину в залежності від властивостей мікобактерії туберкульозу – її генотипу [12] та наявності або відсутності мультирезистентності [10]. При огляді літератури не знайдено досліджень, що вивчали можливість використання неоптерину, як показника для прогнозування ЕЛ загалом та ЕЛ інтенсивної фази (ІФ), зокрема.

На нашу думку, прогнозування перебігу та ЕЛ у хворих на ТБ на початковому етапі протитуберкульозної терапії (ПТТ) є важливим елементом боротьби з хворобою та запорукою підвищення ЕЛ, оскільки може бути застосоване для обґрунтування планованого подовження або розширення стандартної схеми лікування, своєчасної корекції режиму ПТТ, відбору пацієнтів на хірургічне лікування, тощо.

3. Мета дослідження

Виділити інформативні показники для прогнозування ефективності лікування пацієнтів хворих на туберкульоз легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії, ґрунтуючись на отриманих результатах, розробити модель прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу для своєчасної корекції режиму лікування.

4. Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 80 хворих на активний ТБ легень, зареєстрованих за 1 та 2 категорією, які 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» [13]. Пацієнти проходили лікування у Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 та Обласній туберкульозній лікарні № 1 (м. Харків, Україна) у період з 2016 по 2018 рр. Хворих було розподілено на дві групи. До першої групи увійшли 30 пацієнтів з позитивним ефектом лікування наприкінці інтенсивної фази (ІФ) – після 2-х місяців ПТТ. У цих пацієнтів відзначалося припинення бактеріовиділення підтвержене бактеріоскопічним дослідженням (М), заживлення деструкції легеневої тканини або позитивна динаміка, визначена рентгенологічним дослідженням, значне зменшення клінічних симптомів, збільшення маси тіла. До другої групи увійшли 50 пацієнтів з уповільненим ефектом лікування, коли конверсія мокротиння та заживлення деструкції легеневої тканини

відбувалися після 90–120 доз ПТТ, та відповідно ІФ була подовжена, а також з негативним ефектом, коли після 120 доз ІФ встановлена «Невдача лікування», відповідно до наказу № 620 [13]. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі пацієнти перебували на лікуванні та під диспансерним наглядом у Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 та Обласній туберкульозній лікарні № 1.

Середній вік у першій групі склав 38,4±4,3 років, у другій групі – 46,9±5,2 років, у контрольній групі – 39,9±4,8 років, 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 74,4 % першої групи та 86 % другої групи. Бактеріовиділення методом бактеріоскопії виявлено у 83,3 % першої групи та 94 % другої групи. Всі пацієнти мали позитивний культуральний аналіз з використанням апаратури MGIT BACTEC та/або засів на середовище Левенштейна-Йенсена. Відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ зі збереженою чутливістю до ПТП мали 56,6 % першої групи та 54 % другої групи, інші пацієнти першої та другої групи мали моно чи полірезистентний ТБ. 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.

Збір діагностичного матеріалу проводили на початку ПТТ. Оцінюванню в якості показників для створення моделі прогнозування, підлягали результати розгорнутого клінічного аналізу крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, еозинофілів, паличкоядерних лейкоцитів, сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гемоглобіну, ШОЕ), а також результати додатково проведених аналізів – визначення вмісту у сироватці крові неоптерину, С-реактивного білку (СРБ), креатиніну, церулоплазміну, гаптоглобіну, серомукоїдів [14].

Вміст неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ визначали за допомогою Awareness Technology Stat Fax 303 Plus Microstrip Reader (США) з використанням стандартного набору реактивів «Neopterin-96» виробництва «IBL» (Німеччина), методом конкурентного імуноферментного аналізу. Вміст СРБ, креатиніну, гаптоглобіну, церулоплазміну, серомукоїдів визначався спектрофотометричним методом на стандартних наборах, вироблених «Реагент» (Україна).

На першому етапі аналізу застосовувався непараметричний критерій χ^2 Пірсона [15], який дозволив врахувати нелінійні ефекти та виділити інформативні показники для класифікації груп. На другому етапі для класифікації пацієнтів по групах використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей) [16]. Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoft).

5. Результати дослідження

Таблиця 1

Вирішення задачі класифікації хворих за ефективністю лікування ТБ легень у ІФ проводилося за допомогою таких традиційних методів як дискримінантний аналіз, логістична регресія, дерева рішень та ін. На жаль, жоден з цих методів не дозволив отримати задовільну (>70 %) точність класифікації. Можливо, це було обумовлено великою варіабельністю показників в межах кожної групи або не лінійністю впливу зміни показників на приналежність до групи.

Для врахування нелінійних ефектів кількісні показники були перетворені в дихотомічні. При цьому для кожного з показників визначалося порогове значення, яке б поділяло діапазон зміни показника на дві області: менше або більше порогового значення при значущій ($p < 0,05$) розбіжності частот у групах 1 і 2 (непараметричний критерій χ^2 [8]). Така процедура проводилася після сортування за зростанням у групах, і побудови лінійного графіку показника, з якого можна було судити про наявність порогового значення. З 11 вивчених показників було виділено 3, які мали порогове значення і відповідно могли перетворюватися в інформативні дихотомічні показники – доля лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, вміст неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові. Початкові кількісні показники були перетворені в дихотомічні зі значеннями 0 – менше порогового значення, 1 – більше порогового значення (табл. 1). Оскільки визначення неоптерину у сироватці крові проводилося обмеженою кількістю хворих з груп порівняння, для проведення комплексного аналізу групи були зменшені до 15 пацієнтів у першій та 26 пацієнтів у другій групі.

Статистично значущі коди ($p < 0,05$) відмінностей в групах перевірялися за допомогою критерію χ^2 і таблиць спряженості 2×2 . Для класифікації пацієнтів за групами використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей), що є методом аналізу багатовимірних таблиць спряженості [16].

Порогові значення показників для 1–2 груп

Показники: Порогові значення – (коди)	Група 1 ($n_1=15$)	Група 2 ($n_2=26$)	χ^2 (p)
Неоптерін, нмоль/л: $\leq 10,3$ –(0) $> 10,3$ –(1)	10 5	9 17	3,93 ($p=0,047$)
Лімфоцити, %: < 15 –(0) ≥ 15 –(1)	10 5	8 18	4,98 ($p=0,0257$)
Серомукоїди, S-N: < 6 –(0) ≥ 6 –(1)	11 4	9 17	5,707 ($p=0,0169$)

Для кореспондентського аналізу використовувалася багатовимірна чотирьох вхідна таблиця частот для трьох дихотомічних предикторів і двох груп класифікації, яка перетворювалася в 8×8 мірну матрицю Берта (табл. 2).

За допомогою багатовимірного кореспондентського аналізу можна представити вміст матриці Берта в вигляді точок, які відповідають рядкам і стовпцям таблиці, в просторі меншої розмірності. У нашому випадку при початковій восьмивимірній розмірності простору, виявилось достатньо розглядати лише 3 вимірювання при кумулятивному внеску в інерцію не менше 91,14 %. У табл. 3 наведені координати вихідних 8 точок у трьохвимірному просторі.

Для ілюстрації на рис. 1 показана одна з двовимірних проєкцій графіку розглянутих 8 точок, які задані зазначеними в табл. 3 координатами.

Треба відзначити, що показані на карті-проєкції відстані між 8 точками, лише ілюструють їх взаємне розташування. Реальні відстані обчислювалися за Евклідовою метрикою за координатами стовпців табл. 3 та наведені в табл. 4.

Таблиця 2

Таблиця вводу: 8×8 матриця Берта

Показник	Група: 1	Група: 2	Лімфоцити: 0	Лімфоцити: 1	Неоптерін: 0	Неоптерін: 1	Серомукоїди: 0	Серомукоїди: 1	Всього
Група: 1	15	0	10	5	10	5	11	4	60
Група: 2	0	26	8	18	9	17	9	17	104
Лімфоцити: 0	10	8	18	0	8	10	8	10	72
Лімфоцити: 1	5	18	0	23	11	12	12	11	92
Неоптерін: 0	10	9	8	11	19	0	9	10	76
Неоптерін: 1	5	17	10	12	0	22	11	11	88
Серомукоїди: 0	11	9	8	12	9	11	20	0	80
Серомукоїди: 1	4	17	10	11	10	11	0	21	84
Всього	60	104	72	92	76	88	80	84	656

Таблиця 3
Координати стовпців у трьохвимірному просторі

Показники	Вимірювання 1	Вимірювання 2	Вимірювання 3
Група: 1	-1,20376	0,020547	0,031388
Група: 2	0,69447	-0,011854	-0,018108
Лімфоцити 0	-0,53712	0,877947	0,361769
Лімфоцити: 1	0,42035	-0,687089	-0,283123
Неоптерін: 0	-0,49315	-0,046047	-0,925917
Неоптерін: 1	0,42590	0,039768	0,799655
Серомукоїди: 0	-0,54282	-0,703535	0,426488
Серомукоїди: 1	0,51697	0,670033	-0,406179

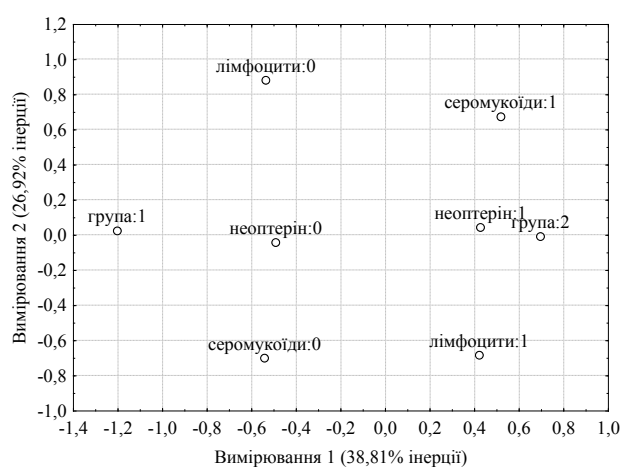


Рис. 1. Карта-проекція взаємозв'язків між двома групами і трьома показниками

Таблиця 4
Евклідові відстані між точками груп і показниками

Показники	Група: 1	Група: 2
Лімфоцити: 0	1,13520491	1,566165245
Лімфоцити: 1	1,799276908	0,775446118
Неоптерін: 0	1,194079855	1,495238123
Неоптерін: 1	1,801774092	0,86228358
Серомукоїди: 0	1,056995037	1,485590874
Серомукоїди: 1	1,890553217	0,80441137

Відстані між точками можна розглядати як міру зв'язку між змінними. Тобто, чим ближче точки одна до одної, тим більше ймовірна спільна поява подій, які вони представляють. Тому зворотні відстані між точками будуть відповідати ймовірностям їх спільної появи. Такий підхід для оцінки міри зв'язку між змінними був запропонований в роботі [17]. Тому, зворотні відстані між точками першої-другої груп, і точкам показників будуть відповідати ймовірностям їх спільного появи. Беручи до уваги умову нормування ймовірностей, можна записати вираз

для повної ймовірності події «приналежність до першої групи – ЕЛ у ІФ» або події «приналежність до другої групи – подовження ІФ або Невдача лікування» як суму умовних ймовірностей, які визначаються виразами:

$$P(\text{група: 1}) = a_{11} \text{ «лімфоцити»} + a_{12} \text{ «неоптерін»} + a_{13} \text{ «серомукоїди»};$$

$$P(\text{група: 2}) = a_{21} \text{ «лімфоцити»} + a_{22} \text{ «неоптерін»} + a_{23} \text{ «серомукоїди»};$$

де показники приймають значення 0–1, а коефіцієнти a_{ij} бралися з таблиці нормованих зворотних відстаней (табл. 5).

Таблиця 5
Нормовані зворотні відстані між точками груп і показниками

Показники	Група: 1	Група: 2
Лімфоцити: 0	0,204661	0,112554
Лімфоцити: 1	0,129126	0,227324
Неоптерін: 0	0,19457	0,117893
Неоптерін: 1	0,128947	0,204431
Серомукоїди: 0	0,219805	0,118658
Серомукоїди: 1	0,122891	0,219139

Приналежність пацієнта за до першої групи буде визначена, якщо ймовірність P_1 (група: 1) буде більше P_2 (група: 2):

$$P_1(\text{група: 1}) > P_2(\text{група: 2})$$

або

$$\Delta P = P_1(\text{група: 1}) - P_2(\text{група: 2}) > 0.$$

Підставляючи числові значення у вирази для повних ймовірностей, отримаємо: $\Delta P = 0,27 - 0,19$ «лімфоцити» $- 0,15$ «неоптерін» $- 0,2$ «серомукоїди».

Таким чином, якщо $\Delta P > 0$, то пацієнт відноситься до першої групи, в іншому випадку – до другої.

Класифікація приналежності пацієнтів до груп на основі отриманої нерівності показує високу точність прогнозування (табл. 6).

Таблиця 6
Матриця апостеріорної класифікації

Групи	Рядки: групи, які спостерігалися Стовпці: групи, які завбачені		
	процент вірних	1 група	2 група
1 група	80 %	12	3
2 група	80,8 %	5	21
Всього	80,5 %	17	24

Нерівність для повних ймовірностей може бути апроксимована для практичного використання. Беручи до уваги, використовуються дихотомічні показники, які можуть набувати значень тільки 0–1, така нерівність $\Delta P > 0$ буде справедлива, якщо хоча б будь-які два з показників дорівнюватимуть 0. Таким чином, якщо порогові значення (табл. 1) хоча-б для двох показників не перевищено, то хворий буде класифікований до першої групи.

6. Обговорення результатів дослідження

Результати визначення неоптерину у сироватці крові хворих на ТБ були значно варіабельні у групах порівняння, подібна розбіжність також описана у літературних джерелах [5, 10]. У нашому дослідженні це може бути обумовлено формуванням груп за критерієм ЕЛ, а не певною характеристикою туберкульозного процесу.

На сьогодні розроблено багато моделей прогнозування, що можуть бути застосовані у фтизіатрії. Наприклад, з прогнозування епідеміологічних показників [18], персоналізованого прогнозування розвитку захворювання на ТБ [19] або його рецидиву [20] та інші. Проаналізувавши деякі запропоновані раніше моделі прогнозування ефективності лікування, ми виявили що в них як предиктори використовуються стандартні критерії оцінки ТБ (метод виявлення, поширеність процесу у легенях та ін.), а також соціальні критерії (місце проживання, шкідливі звички та ін.) [21, 22]. Наша модель відрізняється тим, що має за основу імунологічний стан пацієнта та є більш індивідуальною.

Незважаючи на те, що наше дослідження лімітоване кількістю включених учасників, його апробація показала високу точність прогнозування, що дає можливість рекомендувати математичну модель для

практичного використання. Практична цінність полягає у можливості прогнозувати ЕЛ у ІФ ПТТ на етапі діагностики ТБ. Результати прогнозування можуть бути використані як критерій для корекції режиму лікування, що може покращити його ефективність, шляхом зниження долі неефективного лікування.

7. Висновки

1. З усього спектру вивчених клінічних, біохімічних та імунологічних показників, що були визначені на початковому етапі терапії у пацієнтів з туберкульозом легень, виділено три найбільш інформативні показники – це вміст неоптерину та серомукоїдів у сироватці крові та доля лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, що можуть бути використані як предиктори ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії.

2. Враховуючи нелінійні ефекти були розраховані порогові значення вказаних предикторів ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу, що склали 10,3 нмоль/л для неоптерину, 15 % лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-H для серомукоїдів.

3. Методом кореспондентського аналізу була виведена формула прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу

4. Апробація формули прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії за початковими показниками вмісту неоптерину, серомукоїдів та долі лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, показала високу точність прогнозування (>80 %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування, тобто для першої та другої групи пацієнтів, що дозволяє рекомендувати використання запропонованої моделі у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів.

Література

1. Петренко В. І. До міжнародного дня боротьби з туберкульозом: «Охопити три мільйони: виявити, лікувати, вилікувати туберкульоз» // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. № 1. С. 5–7. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2014_1_3
2. Феценко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Український пульмонологічний журнал. 2016. № 3. С. 5–10.
3. WHO Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. Туберкульоз в Україні: аналітико-статистичний довідник / Курпіта В. та ін. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», 2018. 105 с.
5. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial / Sigal G. B. et. al. // EBioMedicine. 2017. Vol. 25. P. 112–121. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.018>
6. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases // Journal of Biomarkers. 2013. Vol. 2013. P. 1–10. doi: <http://doi.org/10.1155/2013/196432>
7. Бердугина О. В., Ершова А. В. Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса // Медицинский альянс. 2015. № 4. С. 68–72.
8. Биохимические особенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких различного генеза / Эсмедяева Д. С. и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2011. № 3. С. 105–111.
9. Serial evaluation of serum neopterin in HIV seronegative patients treated for tuberculosis / Immanuel C. et. al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2001. Vol. 5, Issue 2. P. 185–190.
10. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis / Cesur S. et. al. // International Journal of Mycobacteriology. 2014. Vol. 3, Issue 1. P. 5. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.01.002>

11. Plasma Levels of Neopterin and C-Reactive Protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count / Skogmar S. et. al. // PLOS ONE. 2015. Vol. 10, Issue 12. P. e0144292. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144292>
12. Биологические свойства mycobacterium tuberculosis и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких / Титаренко О. Т. и др. // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 3. С. 221–228. doi: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2014-3-221-228>
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим: Наказ МОЗ України № 620. 04.09.2014. URL: <https://www.slideshare.net/ssuser3330b2/620-4092014>
14. Говардовська О. О. Роль неоптерину та біомаркерів запалення у моніторингу ефективності лікування легеневого туберкульозу // Український журнал медицини, біології і спорту. 2018. Т. 3, № 7 (16). С. 90–96.
15. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2012. 816 с.
16. Greenacre M. Correspondence Analysis in Practice. London: Chapman & Hall/CRC, 2007. 274 p. doi: <http://doi.org/10.1201/9781420011234>
17. Нессонова М. Н. Математические модели и методы построения классификаторов в медицине. Lambert Academic Publishing, 2018. 212 с.
18. Хантаева Н. С., Михалевич И. М., Кулеш Д. В. Анализ и прогнозирование эпидемиологических показателей по туберкулезу на основе использования многомерных методов исследования // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2011. № 2 (78). С. 184–189.
19. Predicting pulmonary tuberculosis in immigrants: a retrospective cohort study / Heffernan C. et. al. // ERJ Open Research. 2018. Vol. 4, Issue 2. P. 00170–2017. doi: <http://doi.org/10.1183/23120541.00170-2017>
20. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis / Romanowski K. et. al. // Thorax. 2018. doi: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211120>
21. Зорина С. П., Линева З. Е. Моделирование первичной инвалидности вследствие туберкулеза легких // Восточно Сибирский научный центр Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 2 (78). С. 202–205.
22. Пьязнова Т. В., Каган Е. С., Аброськина А. А. Построение интегрального показателя комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода противотуберкулезной терапии // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 1, № 1. С. 33–38.

Дата надходження рукопису 16.10.2018

Говардовська Ольга Олександрівна, аспірант, кафедра фізіотерії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: olgasencheva98@gmail.com

Шевченко Ольга Станіславна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фізіотерії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: diva5002007@yahoo.com

Арсен'єв Олександр Володимирович, кандидат фізико-математичних наук, доцент, кафедри фармакоінформатики, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: 6090251.a@gmail.com