

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

ГУСЕЙНОВ ЕЛЬЧИН МАМЕД ОГЛИ

УДК: 616.981.42-07-08-037

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ДІАГНОСТИКА,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ ГОСТРОГО БРУЦЕЛЬОЗУ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Азербайджанському медичному університеті МОЗ Республіки Азербайджан та Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України
Мороз Лариса Василівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Чабан Тетяна Володимирівна,
Одеський національний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України
Пришляк Олександра Ярославівна,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет» МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології;

доктор медичних наук, доцент
Рябокоть Юрій Юрійович,
Запорізький державний медичний
університет МОЗ України,
доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «_18_» грудня 2019 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_18_» листопада 2019 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04,
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Бруцельоз є однією з найбільш поширених зоонозних інфекцій в світі (Akhvlediani T. et al., 2017; Seleem M.N. et al., 2010; Дикий Б. М., Пришляк О. Я., 2007). Щорічно реєструється приблизно 500 тис. нових випадків бруцельозу (Pappas G. et al., 2006; Pakzad R. et al., 2018). Однак прогалини у офіційних даних країн Східної Європи та Середньої Азії значно обмежують розуміння реального масштабу проблеми (Dean A.S. et al., 2012; ВООЗ, 2017).

Бруцельоз є ендемічним для багатьох країн Середземномор'я та Східноєвропейського регіону, а також для країн Азії та Латинської Америки. Особливо високі показники захворюваності реєструються в місцевостях, де активно розвинуте сільське господарство та тваринництво (Pappas G. et al., 2006; Hotez P.J., Savioli L, Fenwick A., 2012), до таких країн належить і Республіка Азербайджан, де приблизно 40% населення країни працює у сільськогосподарській чи тваринницькій галузях. В середньому в Республіці Азербайджан реєструється 300–400 нових випадків бруцельозу на рік (Ismayilova R. et al., 2014).

Бруцельоз є мультисистемним захворюванням, що проявляється значним поліморфізмом клінічних симптомів та ускладнень, що погіршує своєчасне встановлення діагнозу, як наслідок високий відсоток хронізації, тривалої втрати працездатності, інвалідизації та летальних наслідків. Причому, як правило на бруцельоз хворіють люди молодого працездатного віку, що лягає тягарем не тільки на систему охорону здоров'я, а й на економіку країн в цілому (Buzgan T. et al., 2010; Yasmin B., Lone S.A., 2015).

При бруцельозі патологічні зрушення можуть виникати в будь-якому органі людського організму (Nassaji M., Govhary A., Ghorbani R., 2015). Печінка, як найбільший орган ретикулоендотеліальної системи вражається практично у всіх хворих на бруцельоз. Залучення печінки в патологічний процес може супроводжуватися підвищенням рівня трансаміназ, гепатоспленомегалією, рідше розвитком гострого гепатиту. Так, за літературними даними ураження печінки при бруцельозі зустрічається у третини хворих, а саме коливається від 3% до 40% в різних популяціях (Young E.F., 2005; Akritidis N. et al., 2007; Buzgan T. et al., 2010). Тоді як, ускладнення зі сторони серцево-судинної системи (ССС) зустрічається трохи більше ніж у 2-10% пацієнтів. Частіше всього вражається ендокард та аортальний клапан (Pandit V.R. et al., 2010; Lagadinou M. et al., 2019)

На сучасному етапі при вивченні нових аспектів патогенетичних механізмів розвитку, перебігу та наслідків інфекційних хвороб, важливу роль відіграють генетичні чинники. Відомо, що поліморфізм генів, що контролюють прикріплення, проникнення, реплікацію різноманітних інфекційних агентів, а також гени, що ініціюють більш пізні етапи імунної патології, впливає на перебіг і результат даних захворювань. До найважливіших генів, що контролюють тип імунної відповіді, чутливість або резистентність до інфекцій, схильність до різних форм перебігу інфекційних захворювань та їх ускладнень, відносяться, в першу чергу, гени рецепторів вродженого імунітету (Duenas A.I. et al., 2004; Mirkamandar E. et al., 2018).

Ідентифікація інфекційних агентів за допомогою Toll-подібних рецепторів (TLR) є одним з визначальних кроків в активації вродженого імунної відповіді і має

значення для надійної ініціації адаптивного імунної відповіді (Tongtawee T. et al., 2018). Нещодавні дослідження показали, що обидва члени родини TLR (TLR-2 і TLR-4) розпізнають компоненти різних збудників, в тому числі і бактерій. Так, TLR-2 взаємодіють переважно з ліпопротеїдами грампозитивних бактерій, тоді як TLR-4 з ліпополісахаридом грамнегативних бактерій (Oliveira S.C. et al., 2008; Ferrero M.C. et al., 2014). На сьогоднішній день існує чимала кількість даних про виявлення функціонального поліморфізму генів TLR, пов'язаного з замінами одиничних нуклеотидів, що викликають кількісні зміни функціонування відповідних генів. Поліморфні варіанти генів TLR призводять до втрати нормальної здатності до розпізнавання відповідних лігандів, а також до нормального проведення сигналів в клітинах, що призводить до менш вираженою імунної відповіді при зустрічі з різноманітними патогенними мікроорганізмами (O'Neill L.A.J., Bryant C.E., Doyle S.L., 2009; Kawai T., Akira S., 2010).

У ряді досліджень встановлено, що клінічне значення має виключно поліморфізм Arg753Gln гена TLR-2, який на сьогоднішній день асоціюються з цілим рядом захворювань. Так, доведено, що носії цієї мутації мають підвищений ризик розвитку туберкульозу, гострої ревматичної лихоманки, септичного шоку, викликаного грампозитивними бактеріями, астми, респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (Dalgic N. et al., 2011; Cai Y. et al., 2014). На даний момент доступні дані щодо обмеження продукції інтерлейкіну 6 (IL-6) після стимуляції різними лігандами мононуклеарних клітин у осіб з поліморфізмом Arg753Gln TLR-2 в порівнянні з носіями генотипу Gln753Gln. Поряд з наявними даними, особливий інтерес викликає вивчення поліморфізму TLR і його вплив на баланс цитокінів у хворих на гострий бруцельоз (Barrionuevo P. et al., 2008).

Наряду з вивченням поліморфізму гену TLR-2, також активно вивчаються два основних поліморфізми TLR-4, а саме Asp299Gly і Thr399Ile, які об'єднані динамічним зв'язком. Однак найбільш важливе значення для інфектології має саме поліморфізм Asp299Gly, який відіграє важливу роль в пригніченні синтезу прозапальних цитокінів (Ferwerda B. et al., 2008; Ziakas P.D. et al., 2013). При цьому він підтримує запальні реакції в організмі людини.

В результаті активації TLR-4 здійснюється широкий спектр біологічних реакцій - від індукції синтезу прозапальних (IL-6, IL-12) цитокінів, інтерферонів, простагландинів до експресії взаємостимулюючих молекул, які є промоторами Т-клітинної активації і визначають розвиток адаптивного імунної відповіді (Rezazadeh M. et al., 2006).

Важливим в патогенезі гострого бруцельозу є імунологічний дисбаланс, при цьому цитокіни грають одну з ключових ролей в модуляції імунної відповіді. Рівень сироваткового IL-4, як правило, підвищується у пацієнтів з гострим бруцельозом, так як він є протизапальним цитокіном, який активує гуморальний імунітет, а також приймає участь в контролі проліферації та диференціації В-клітин та Т-хелперів. На даний час існують малочисельні, суперечливі дані щодо взаємозв'язку поліморфізму IL-4 та сприйнятливості до бруцельозу. Так, авторами Ozgur Gunal et al., 2017 було встановлено, що особи з P1 та P2P1 поліморфізмом генотипу IL-4 VNTR сприйнятливі до бруцельозу. Тоді, як в дослідженні Rasouli M. et al., 2007, показано, що поліморфізм IL-4 C/C навпаки пов'язаний з стійкістю до бруцельозу. В свою

чергу, IL-6 являє собою багатofункціональний цитокін, який відіграє важливу роль у запальних реакціях. Він продукується кількома типами клітин, такими як Т-лімфоцитами, макрофагами, фібробластами та ендотеліальними клітинами (Wolf J., Rose-John S., Garbers C., 2014). На даний момент накопичені поодинокі відомості щодо зв'язку поліморфізму IL-6(-174 G/C) та сприйнятливості до бруцельозу. В той же час ряд досліджень спростовує ці дані (Budak F. et al., 2007, Karaoglan I. et al., 2009, Asaei S., Rasouli M., Moravej A., 2013).

Лікування гострого бруцельозу залишається дискусійною проблемою через розвиток можливих ускладнень, широкого спектра клінічних проявів, хронічного перебігу інфекції. До основних передумов одужання і відповіді на проведені лікування відноситься фактор своєчасного призначення комбінованої антибактеріальної терапії та оптимальний термін прийому препаратів (Фазілов В.Х. та ін., 2014).

Отже, на сучасному етапі важливим та необхідним є комплексний підхід до діагностики та лікування гострого бруцельозу з урахуванням генетично обумовлених факторів, що можуть впливати на важкість перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему: «Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (номер державної реєстрації 0104U003552). Здобувач був співвиконавцем роботи.

Мета дослідження – удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та аналіз ефективності лікування пацієнтів з гострим бруцельозом на підставі комплексного співставлення клініко-епідеміологічних особливостей захворювання з маркерами запалення, поліморфізмом генів IL-4(-6), TLR-2(-4) та розвитком ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострого бруцельозу залежно від гендерно-вікових відмінностей.
2. Дослідити особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз.
3. Визначити особливості ураження гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз.
4. Встановити поширеність поліморфізму генів IL-4(-6) у хворих на гострий бруцельоз та його взаємозв'язок з рівнями IL-4 та IL-6 в сироватці крові.
5. Визначити поширеність поліморфізму генів TLR-2 (-4) у хворих на гострий бруцельоз та його співставлення з рівнями TLR-2(-4) в сироватці крові.
6. Прогнозування перебігу гострого бруцельозу в залежності від активності запального процесу, поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4) та розвитку ускладнень.
7. Оцінити ефективність різних схем лікування гострого бруцельозу.

Об'єкт дослідження: гострий бруцельоз, ускладнення гострого бруцельозу.

Предмет дослідження: епідеміологічна характеристика гострого бруцельозу,

клініко-імунологічні характеристики, поліморфізм генів IL-4(-6), TLR-2(-4), предиктори розвитку ускладнень з боку ССС та гепатобіліарної систем, прогноз перебігу гострого бруцельозу, ефективність різних схем лікування гострого бруцельозу.

Методи дослідження: епідеміологічні, загальноклінічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, молекулярно-генетичні, серологічні (імуноферментний аналіз), інструментальні, статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширені та доповнені наукові дані про епідеміологічні аспекти поширеності гострого бруцельозу враховуючи гендерні, вікові, професійні та сезонні особливості інфекційного процесу.

Доповнені дані щодо клінічних особливостей гострого бруцельозу в Республіці Азербайджан з огляду на збільшення кількості легких форм бруцельозу і як наслідок більш пізнього встановлення діагнозу. Встановлено, що серед клінічних проявів гострого бруцельозу на тлі загальноінтоксикаційних симптомів розвивається гепатолієнальний синдром з розвитком гострого гепатиту у $35,83 \pm 4,37\%$ випадків з переважанням в 2,5 разів цих симптомів в осіб чоловічої статі та сакроілеїт і периферичні артрити із значним переважанням в осіб жіночої статі – в 15,8 та у 12 разів, відповідно.

Вперше в Республіці Азербайджан виявлені особливості ураження та поширеності ускладнень з боку ССС та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від віку, статі, ступеня важкості та імунологічних показників. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим виявленням підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові (OR=3,65; 95 % CI [1,28-10,41]; $p=0,015$). Вперше проведено детальне дослідження ССС у хворих з гострим бруцельозом. У $77,50 \pm 3,81\%$ осіб виявлено ознаки ураження серця, як безпосередньо міокарду, про що свідчило порушення реполяризації та зменшення фракції викиду міокарда нижче 50-60%, так і провідної системи серця, що є прогностично небезпечним фактором і свідченням про те, що є потреба в удосконаленні підходів до патогенетичної терапії.

Вперше в Республіці Азербайджан встановлено поширеність поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2 в тому числі, в залежності від ступеня важкості перебігу гострого бруцельозу. Вперше показано, що серед носіїв С/Т поліморфного (С-589Т) гену IL-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$; OR=9,63; 95% CI [3.43 – 27.03], тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,10, 95% CI 0,04–0,25). Встановлено, що гомозиготний генотип G/G поліморфного гену IL-6 (-174 G/C) достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, у порівнянні з хворими з важким перебігом (OR=17.41; 95% CI [2.11 – 143,50]; $\chi^2= 12,22$; $p=0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу достовірно частіше визначався генотип G/C (OR=0.09; 95% CI [0.02 – 0,47]; $\chi^2= 12,22$; $p=0,002$). Встановлено, що гомозиготний генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом, в порівнянні з хворими з легким ступенем важкості (OR = 0.01; 95% CI [0,00 - 0,05]; $\chi^2 = 54,41$; $p = 0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу

носіїв генотипу Arg/Arg не було виявлено. Отже, носійство генотипу Gln/Gln може виступати в якості предиктора більш тяжкого перебігу гострого бруцельозу.

Вперше проаналізовані та встановлені предиктори ураження ССС та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2. Вперше встановлено, що серед носіїв С/С поліморфного (-174 G/C) гену IL-6, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 12.26$; $p=0.002$; OR = 0.97; 95% CI [0.28 – 3.41]), тоді як носійство гомозиготного генотипу G/G, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками гострого гепатиту (OR = 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

Доведено, що серед хворих на гострий бруцельоз в 9,44 рази частіше в порівнянні зі здоровими зустрічалися носії генотипу A/G гену TLR-4 (Asp299Gly) та те, що носійство даного генотипу визначало значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС.

Розширені уявлення про прогностичні чинники розвитку ускладнень з боку ССС та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від активності запального процесу та поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4). Вперше встановлено зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу A/G гена TLR-4 в порівнянні з носіями генотипу G/G та на 56,39% носіїв генотипу A/A в порівнянні з носіями генотипу G/G.

Доповнені дані щодо ефективності різних схем лікування гострого бруцельозу та динаміку про- та протизапальних інтерлейкінів, а також TLR-2(-4) до та після терапії. Вперше за допомогою багатофакторного аналізу коваріацій (MANCOVA) встановлено, що поліморфізми Arg/Gln і Arg/Arg гена TLR-2 порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, СРБ, рівнів АЛТ, IL-6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові.

Практичне значення отриманих результатів. Результати отримані в ході проведеного комплексного дослідження стали підставою для забезпечення інформацією спеціалістів, які займаються проблемою надання допомоги пацієнтам з зоонозними інфекціями, щодо епідеміологічних та клінічних особливостей перебігу гострого бруцельозу на теренах Республіки Азербайджан.

У комплекс обстежень хворих на гострий бруцельоз обґрунтована доцільність включення визначення поліморфізму IL-4(C-589T). Хворим з гомозиготним T/T генотипом або гетерозиготним генотипом C/T, які є предикторами схильності до розвитку гострого бруцельозу, слід вчасно розпочинати комбіновану антибактеріальну терапію з проведенням постійного моніторингу її ефективності з визначенням рівнів IL-4 в сироватці крові в динаміці терапії.

У комплекс обстежень хворих на гострий бруцельоз, особливо з коморбідними захворюваннями ССС та гепатобіліарної систем доцільно включати дослідження поліморфізму гену IL-6. Визначення мутантного генотипу якого, свідчить про схильність до розвитку ускладнень, що забезпечить вчасність надання спеціалізованої медичної допомоги.

Обґрунтовано доцільність впровадження у практичну діяльність лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, у діагностичний алгоритм обстеження хворих на гострий бруцельоз, дослідження на поліморфізм

генів TLR-4 та TLR-2, оскільки дані поліморфізми можуть виступати в якості предикторів тяжкості перебігу гострого бруцельозу та розвитку можливих ускладнень.

Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для впровадження більш прискіпливого дослідження стану гепатобіліарної системи та ССС у пацієнтів з гострим бруцельозом з обов'язковим застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою раннього виявлення ознак їх ураження та вчасного залучення відповідних лікувальних процедур.

Матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в практичній діяльності лікарями-інфекціоністами, лікарями сімейної медицини, кардіологами, гастроентерологами для покращання діагностики і лікування гострого бруцельозу, в тому числі ускладнених форм.

Впровадження в практику результатів дослідження. Результати досліджень впроваджені в практику Клініко-епідеміологічної лабораторії при Азербайджанському медичному університеті, Дитячої клінічної лікарні імені Гараєва №2, м. Баку, Центральної лікарні Шамахи Республіка Азербайджан, Центральної лікарні Гобустана Республіка Азербайджан, Міської клінічної лікарні №3 м. Баку, Клінічного медичного центру м. Баку, «Baku Clinic». Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за проблематикою, що вивчається в дисертаційній роботі, здійснено узагальнення опрацьованих літературних джерел. Здобувачем самостійно визначена мета та напрямки наукової роботи, сформульовані конкретні задачі для досягнення мети. Здобувач самостійно провів відбір та детальне обстеження тематичних хворих, забезпечив організацію виконання лабораторних та інструментальних досліджень, призначення специфічного лікування та спостереження за пацієнтами в динаміці терапії. Автором особисто систематизовані та узагальнені отримані дані дослідження, проведена їх статистична обробка, написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові статі в яких висвітлені отримані в ході дослідження результати. Підготовлені виступи за темою дисертаційної роботи, результати наукових розробок впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я Республіки Азербайджан. Дана робота здійснювалася в рамках наукового співробітництва між Азербайджанським медичним університетом, м. Баку Республіка Азербайджан та Вінницьким медичним університетом ім. М.І. Пирогова, Україна, договір укладено 24 квітня 2017 року.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (Київ, 2015), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2016), Всеукраїнській науково-

практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (Вінниця, 2016), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 2017), терапевтична конференція молодих вчених ВНМУ імені М.І. Пирогова клініки МКЛ №1 м. Вінниці (Вінниця, 2017), Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 2018), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2018), Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 праць, із них 21 – стаття в наукових спеціалізованих виданнях (з них 2 – у журналах, які обліковуються наукометричною базою «SCOPUS», 8 – у наукових фахових виданнях, які входять до переліку, затвердженого МОН України, 10 – у закордонних наукових журналах, 18 – одноосібних) та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота має загальноприйнятну форму. Основний текст роботи викладено на 268 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 312 джерел. Робота ілюстрована 71 таблицею, 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених осіб та методи дослідження. Методологія дослідження ґрунтувалася на використанні системного підходу до комплексу досліджень для пацієнтів, які зверталися до лікувальних установ м. Баку Республіки Азербайджан з підозрою на гострий бруцельоз. Першочерговим завданням було досягнення максимальної однорідності досліджуваної групи пацієнтів з гострим бруцельозом та виключення з дослідження пацієнтів, яким були встановлені підгостра чи хронічна стадії бруцельозу.

Критеріями включення в дослідження було встановлення діагнозу гострий бруцельоз, при цьому враховувалася тривалість клінічних симптомів, а саме до 3 місяців від моменту появи перших скарг, результати імуноферментного дослідження (ІФА), а саме виявлення Ig M до бруцел, позитивна реакція аглютинації (реакція Райта) – діагностичний титр 1:200 з наростанням титру антитіл більше ніж в 4 рази з інтервалом в 2 тижні, вік 18 років і старше, готовність до виконання всіх процедур, які передбачені дизайном даного дослідження.

Згідно критеріїв включення в дослідження з 178 обстежених хворих повністю відповідало всім критеріям лише 120 осіб, які і склали основну групу. Контрольну

групу склали 30 практично здорових осіб, які проходили плановий щорічний огляд в Центральній клінічній лікарні м. Баку. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Пацієнти обох груп були етнічними азербайджанцями, які постійно проживають в Республіці Азербайджан. Середній вік пацієнтів в основній групі становив $35,9 \pm 2,8$ років.

Всі 120 хворих на гострий бруцельоз були розподілені на три підгрупи за ступенем важкості. Критерієм важкості слугували наступні симптоми: лихоманка, пітливість, озноб, головний біль, безсоння, зниження артеріального тиску, тахікардія, гепатоспленомегалія, міокардити, перикардити, ендокардити, гепатоспленомегалія, зміни в загальному аналізі крові, рівні прозапальних та протизапальних цитокінів (Руднев Г.П., 1955).

Критеріями виключення з дослідження були наявність іншої гострої інфекційної патології, наявність декомпенсованих соматичних захворювань; онкологічної патології, надмірне вживання алкоголю та споживання ін'єкційних наркотичних речовин, відмова від проведення запропонованих схем лікування і обстеження.

Всі хворі на гострий бруцельоз отримували специфічну антибактеріальну терапію. 57,5% осіб отримували лікування за схемою: доксіциклін – 100 мг 2 рази на добу протягом 6 тижнів та стрептоміцин 1,0 г на добу 2-3 тижні. Тоді як 42,5% пацієнтів отримували наступну схему терапії: доксіциклін – 100 мг 2 рази на добу протягом 6 тижнів та рифампіцин 600 мг 1 раз на добу 6 тижнів.

Всім пацієнтам був виконаний загальноклінічний аналіз крові. Враховуючи поставлені задачі, всім пацієнтам було проведене визначення цілого ряду біохімічних показників в сироватці крові. Так, для оцінки характеру та глибини ураження печінки використовували визначення низки біохімічних аналізів, які вказували на розвиток цитолітичного або холестатичного синдромів. Для оцінки синдрому цитолізу визначали активність трансфераз - АЛТ, АСТ та активність ЛДГ в сироватці крові кінетичним методом на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Оцінка синдрому холестази включала визначення активності ГГТ в сироватці крові та білірубіну і його фракцій в сироватці крові фотометрично-калориметричним методом та кінетичним методом на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Також, всім пацієнтам з метою оцінки запального процесу визначали С-реактивний білок (СРБ) в сироватці крові за латекс-турбидиметричною методикою на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Усім пацієнтам виконувалась реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях із застосуванням діагностичної автоматизованої системи Neaso 300G з наступною комп'ютерною обробкою даних. Процедура реєстрації ЕКГ проводилась за загальноприйнятою методикою. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали спираючись на рекомендації експертів ВОЗ (2014 р.).

Для оцінки параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки проводилось ультразвукове дослідження серця, яке виконувалось на ехокардіографі Siemens Acuson X300 з використанням датчика P5-1.

Всім пацієнтам проведене ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті Voluson E8 General Electric з використанням об'ємного 4D

конвексного мультчастотного датчику 4 - 8 МГц RAB 4-8D.

Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів А, В, С, Д, Е. А також були виключені гепатити невірусної етіології, а саме аутоімунний, токсичний та алкогольний.

Специфічні методи дослідження проводилися методом ІФА на апаратах Awareness та Stat Fax 3200 з використанням тест-систем NovaLisa Brusella IgG, IgM (Німеччина) з виявленням IgM та IgG до бруцел.

Для ідентифікації генетичного матеріалу бруцел використовували систему ПЛР в реальному часі m2000rt Instrument System фірми Abbott Molecular Inc., USA.

Даний комплекс лабораторних та інструментальних обстежень проводився на базі «Вакс Clinic» (головний лікар Абдуллаєва Л.А.), Центральної клінічної лікарні м. Баку (головний лікар Дадашов А.), Клініко-епідеміологічної лабораторії при Азербайджанському медичному університеті (завідуюча лабораторією к.мед.н. Агаєва А.І).

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові визначали методом ELISA з використанням набору “Human IL-6 Platinum ELISA” (Bender MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вміст ІЛ-4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору “IL-4 ELISA” фірми “Diaclone”, Франція (у відповідності до інструкції фірми-виробника). Вміст TLR-2 та TLR-4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів “TLR-2 (CD282) Human ELISA Kit” та “TLR-4 Human ELISA Kit” (Abnova, Китай) у відповідності до інструкції фірми-виробника на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (завідуюча кафедри біологічної та загальної хімії, д.мед.н., професор Заїчко Н.В.)

Молекулярно-генетичне дослідження по визначенню поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Asp299Gly TLR-4, C-589T IL-4, -174C/G IL-6 та їх експресії проведено на базі навчально-наукової клініко-діагностичної лабораторії ПЛР ВНМУ ім. М.І. Пирогова (завідуюча лабораторією Людкевич Г.П.). Геномна ДНК екстрагувалась із мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США) згідно інструкції виробника. Поліморфну ділянку Arg753Gln гену TLR-2, Asp299Gly TLR-4, C-589T гену IL-4 та -174C/G гену IL-6 ампліфікували за допомогою ПЛР з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, відповідно. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «iCycler IQ5» (BioRad, США).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М.І. Пирогова під керівництвом д.мед.н, професора О.М. Очередыка.

Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Достовірність різниці значень між незалежними

кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана–Уїтні. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %. Проведено ROC-аналіз з визначенням AUROC та Cutoff Value (точки відсічення).

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок–контроль". Відношення шансів (OR) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль» (http://gen-expert.ru/calculator_or.php) OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

Для визначення прогнозу гострого бруцельозу та розвитку можливих ускладнень застосували біваріативну пробіт модель (bivariate probit model), яка описує можливість спільності ризику через спільну матрицю ковариацій обох наслідків. Механізм генерації двох наслідків об'єднаний таким чином в один процес через двомірний нормальний розподіл. Також був використаний найбільш потужний підхід з постеріорною крос-валідацією виду «leave-one-out» для тестування прогностичної спроможності моделі, оснований на MCMC ланцюгах.

Для встановлення ефективності обох схем лікування гострого бруцельозу застосовували багатомірний багатофакторний аналіз ковариацій (MANCOVA).

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на гострий бруцельоз в Республіці Азербайджан

Встановлено, що серед обстежених переважали чоловіки – 90 (75,0±3,96%) осіб, відповідно жінок було лише 30 (25,0±3,95%). Структура хворих на гострий бруцельоз за віком була розподілена наступним чином: частіше на гострий бруцельоз хворіли особи в віці від 20 до 39 років – 60,0±4,47%. Найменша кількість пацієнтів знаходились в віці молодше за 19 років – 5,0±1,99% осіб. При аналізі статеві-вікових особливостей було встановлено, що в 7,5 разів частіше гострий бруцельоз зустрічався серед жінок віком від 40 до 49 років ($p<0,05$).

Статевий розподіл серед наших хворих, а саме переважання осіб чоловічої статі (75,0%) співпадає з даними дослідників (Sofian M. et al., 2008; Rahil A. I. et al., 2014), що можливо пов'язано з найбільш широким залученням чоловіків до роботи з тваринами. Тоді як в інших дослідженнях вказують на протилежне твердження, що серед хворих на гострий бруцельоз переважають особи жіночої статі (Savas L. et al., 2007; Buzgan T. et al., 2010).

Встановлено, що в 2,5 рази частіше на гострий бруцельоз хворіють особи, які проживають в сільській місцевості в порівнянні з міськими мешканцями ($p<0,01$), а саме 71,67±4,12% проти 28,33±4,11% осіб. Вивчаючи професійну спрямованість хворих на гострий бруцельоз встановлено, що найвищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів, а саме у 64,17±4,38% осіб. Особи, професійна діяльність, яких не пов'язана з доглядом за тваринами складала 35,83±4,37%. У 57,5±4,51% осіб джерело інфекції встановити не

вдалося або воно було змішаним. Доведена роль великої рогатої худоби у $57,5 \pm 4,51\%$ осіб, тоді як мала рогата худоба була джерелом інфекції лише у $13,33 \pm 3,10\%$ хворих на гострий бруцельоз. Основний шлях інфікування в $45,0 \pm 4,54\%$ випадків був контактний, в $32,5 \pm 4,28\%$ - аліментарний, в $7,5 \pm 2,4\%$ - змішаний. У $15,0 \pm 3,26\%$ хворих джерело і шлях передачі інфекції встановити не вдалося. Встановлено, що чоловіки в 8,7 разів частіше інфікувалися при прямому контакті з інфікованими тваринами, тоді як жінки в 4,8 рази частіше інфікувалися при вживанні термічно не обробленої продукції тваринництва. При аналізі сезонних особливостей гострого бруцельозу виявлено, що найбільша частка хворих на гострий бруцельоз реєструвалася влітку та восени, тобто переважно в 3, 4 кварталах – $69,17 \pm 4,22\%$ порівняно з 1, 2 кварталами весняно-зимового періоду, а саме кількість хворих в цей період становила $30,83 \pm 4,21\%$ осіб.

У більшості пацієнтів діагноз гострий бруцельоз був виставлений та лабораторно підтверджений між другим та четвертим тижнем від моменту появи перших клінічних ознак хвороби, а саме у $61,67 \pm 4,44\%$ осіб.

Найбільш частими клінічними симптомами у хворих на гострий бруцельоз були: загальна слабкість – у $87,50 \pm 3,02\%$ осіб, лихоманка – у $86,67 \pm 3,09\%$ осіб, пітливість – у $70,00 \pm 4,18\%$ осіб, а також артралгії, які зустрічались у $64,17 \pm 4,38\%$ осіб. Тоді як рідше всього пацієнти з гострим бруцельозом вказували на наявність міалгій у $35,00 \pm 4,35\%$ осіб та втрату маси тіла у $25,83 \pm 3,99\%$ осіб. Нами не було знайдено достовірних відмінностей у частоті виявлення різних симптомів між чоловіками та жінками.

При об'єктивному огляді хворих на гострий бруцельоз було виявлено, що найбільш часто зустрічались зміни з боку ССС, а саме у $77,50 \pm 3,81\%$ осіб, тоді як рідше всього були виявлені ознаки ураження статевої системи у вигляді орхіту - у $0,83 \pm 0,82\%$ осіб. Це на нашу думку, можна пояснити віковими аспектами. Так у віці старше 45 років ознаки порушення роботи ССС зустрічались у $91,18 \pm 2,50\%$ осіб (31 хворий), в порівнянні з пацієнтами віком до 45 років, де дані зміни знайдені у $72,09 \pm 4,09\%$ осіб. Тобто такі високі цифри обумовлені високим відсотком враження ССС серед осіб старше 45 років ($p < 0,05$).

Виявлено, що сакроілеїт та периферичні артрити в 15,8 та в 12 разів відповідно частіше зустрічались серед жінок, ніж серед чоловіків ($p < 0,05$). Також у пацієнтів з гострим бруцельозом доволі часто виявлялася гепатоспленомегалія та лімфоаденопатія. Так, гепатомегалія була зафіксована у $40,83 \pm 4,48\%$ осіб, спленомегалія – у $47,50 \pm 4,56\%$ осіб, а лімфоаденопатія – у $42,50 \pm 4,51\%$ (табл. 1).

Найбільш поширеним клінічним проявом ураження печінки є гепатомегалія, яка за літературними даними зустрічається у 20-40% хворих на бруцельоз, з діапазоном розмаху від 6% аж до 88% (Memish Z. et al., 2000; Akritidis N. et al., 2007; Ozturk-Engin D. et al., 2014).

Деякі дослідники повідомляли про гендерні відмінності в клініці гострого бруцельозу. Так, нами було встановлено переважання сакроілеїту та периферичного артриту серед осіб жіночої статі, що співпадає з даними Н. Turan et al., 2011. Тоді як М. Nassaji et al., 2015, встановили протилежну залежність.

Таблиця 1 – Клінічні прояви у хворих на гострий бруцельоз

Хворі на гострий бруцельоз	Всього (n=120)		Чоловіки (n=90)		Жінки (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Об'єктивні дані						
Гепатомегалія	49	40,83±4,48	40	44,44±5,24	9	30,00±8,37
Спленомегалія	57	47,50±4,56	44	48,89±5,27	13	43,33±9,05
Лімфоаденопатія	51	42,50±4,51	38	42,22±5,21	13	43,33±9,05
Сакроілеїт	25	20,83±3,71	4	4,44±2,17	21	70,00±8,37*
Периферичні артрити	15	12,50±3,02	3	3,33±1,89	12	40,00±8,94*
Зміни з боку ССС	93	77,50±3,81	72	80,00±4,22	21	70,00±8,37
Орхіт	1	0,83±0,82	1	1,11±1,10	0	0

Примітка: * - $p < 0,05$ – статистично значима різниця показників між чоловіками та жінками.

Встановлено, що легкий ступінь зустрічався найбільш часто у хворих на гострий бруцельоз, а саме у 74 (61,7±4,44%) осіб, середній ступінь – у 35 (29,1±4,15%) осіб і лише у 11 (9,2±2,64%) пацієнтів стан був оцінений як важкий. Встановлено, що в 3,6 рази частіше серед жінок гострий бруцельоз перебігав в тяжкій формі на відміну від хворих чоловічої статі.

Виявлено, що рівень гемоглобіну був в 1,2 раз нижчим у хворих на гострий бруцельоз ніж у практично здорових людей, тоді як рівень ШОЕ навпаки у 7,8 раз перевищував даний показник у здорових осіб в порівнянні з хворими. Подібна тенденція спостерігалась щодо кількості лімфоцитів, так рівень лімфоцитів в 1,67 раз був вищим у хворих, ніж у групи практично здорових осіб. Встановлено, що рівень АЛТ у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз перевищував аналогічний показник у здорових осіб в 1,9 раз, рівень АСТ в сироватці крові відповідно в 2,5 раз, а рівень ЛДГ в сироватці крові в 2,2 рази. Виявлено, що рівень СРБ у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз перевищував даний показник у здорових людей в 3,8 разів. Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом достовірно частіше зустрічалася анемія у 53,33±4,55% осіб, підвищення ШОЕ у 72,50±4,07% осіб, а також підвищення АЛТ та АСТ у сироватці крові у 35,83±4,37% та у 40,00±4,47% осіб відповідно. При проведенні ПЛР для виявлення бруцели встановлено позитивну реакцію лише у 34,2±4,33% осіб, тоді як у 65,8±4,33% осіб результат виявився негативний.

Особливості ураження гепатобіліарної та ССС

Встановлено, що рівень АЛТ в сироватці крові був в 1,9 разів вищим в групі хворих на гострий бруцельоз, ніж в групі практично здорових осіб, а рівень АСТ у сироватці крові майже в 2,5 разів відповідно. Більш високий рівень АСТ в сироватці крові у пацієнтів з гострим бруцельозом може бути обумовлений високою частотою ураження ССС згідно результатів нашого дослідження, а саме у 77,50±3,81% осіб. Адже відомо, що АЛТ та АСТ це ферменти, які присутні в гепатоцитах та виділяються в кровотік у відповідь на пошкодження гепатоцитів або їх апоптозу. Обидва з цих ферментів присутні не тільки в печінковій тканині. Але АЛТ вважається більш специфічним маркером пошкодження печінки, оскільки в інших

тканинах він міститься в зовсім незначній кількості. Тоді як АСТ представлений в великій кількості в скелетних, серцевих та гладких м'язах, тому може ізольовано підвищуватись саме при ураженні ССС (Newsome P.N., et al., 2018).

Серед хворих на гострий бруцельоз достовірно ($p < 0,05$) частіше виявляли нормальний рівень АЛТ в сироватці крові, а саме у $64,17 \pm 4,38\%$ (77 осіб), тоді як підвищений – у $35,83 \pm 4,37\%$ (43 особи). Рівень АСТ в сироватці крові вище норми був зафіксований у $40,00 \pm 4,47\%$ (48 осіб), нормальний рівень – у $60,00 \pm 4,48\%$ (72 особи).

Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим виявленням підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові ($OR=3,65$; 95 % CI [1,28-10,41]; $p=0,015$). Така сама асоціація встановлена і щодо підвищеного рівня АСТ ($OR=14,64$; 95 % CI [3,29-65,13]; $p=0,0004$).

Таблиця 2 – Аналіз відношення шансів щодо підвищення рівня показників цитолізу в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз в залежності від статі

Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	Чоловіки (n=90)		Жінки (n=30)		Відмінність між групами, p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%		
Хворі з підвищеним рівнем АЛТ (n=43)	38	$42,22 \pm 5,21$	5	$16,67 \pm 6,80^*$	0,015	3,65 [1,28-10,41]
Хворі з нормальним рівнем АЛТ (n=77)	52	$57,78 \pm 5,20$	25	$83,33 \pm 6,81$		
Хворі з підвищеним рівнем АСТ (n=48)	46	$51,11 \pm 5,27$	2	$6,67 \pm 4,56^*$	0,0004	14,64 [3,29-65,13]
Хворі з нормальним рівнем АСТ (n=72)	44	$48,89 \pm 5,27$	28	$93,33 \pm 4,55^*$		

Примітка. * - $p < 0,05$ – статистично значима різниця показників між чоловіками та жінками хворими на гострий бруцельоз.

Серед хворих на гострий бруцельоз з підвищеним рівнем АЛТ в сироватці крові, в 3,1 рази частіше був встановлений гострий бруцельоз середньої ступені тяжкості, ніж легкий. Тоді як серед пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ в сироватці крові легкий ступінь реєструвався в 6,6 разів частіше, ніж середній ступінь ($p < 0,05$). Аналогічна залежність була знайдена при аналізі хворих на гострий бруцельоз в залежності від рівня АСТ в сироватці крові. Так жодного пацієнта з важким перебігом серед хворих з нормальним рівнем АСТ в сироватці крові зафіксовано не було, тоді як серед пацієнтів з підвищеним рівнем АСТ в сироватці крові, в 3,1 раз частіше гострий бруцельоз був розцінений як середнього ступеня важкості в порівнянні з легким перебігом

При УЗД органів черевної порожнини було встановлено, що гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляється у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з практично здоровими особами, в 12 та 4,8 разів відповідно. У двох пацієнтів були знайдені об'ємні зміни, так у 1 особи було виявлено кісту в печінці, що потребувало проведення додаткових обстежень з метою встановлення

етіологічного чиннику виникнення кісти, у іншого пацієнта був виявлений абсцес селезінки. Отримані нами дані в дечому відрізняються від даних Buzgan T. et al., 2010; Nassaji, M., Govhary, A., Ghorbani, R., 2015, які в своїх працях відмітили, що частота уражень печінки значно варіює в межах від 4,3% до 22,4%.

Встановлено, що 93 (77,50±3,81%) хворих з гострим бруцельозом мали ті чи інші ознаки порушень у роботі ССС, виявлені клінічно або за результатами функціонального обстеження. При цьому такі ознаки було знайдено у 72 чоловіків (80,00±4,73%) та у 21 жінки (70,00±8,37%) ($p>0,05$), тобто ураження ССС при гострому бруцельозі не має гендерних відмінностей.

Середній вік хворих з ознаками ураження ССС становив 37,3±3,10 років та достовірно не відрізнявся від основної групи. Разом з тим, встановлено, що у віці старше 45 років ознаки порушення роботи ССС зустрічаються у 91,18±2,94% осіб цієї вікової групи (31 хворий), тоді як серед пацієнтів віком до 45 років зміни знайдені у 72,09±4,65% осіб (62 хворих), тобто у пацієнтів старшої вікової групи ССС страждає частіше ($p<0,05$).

При клінічному обстеженні кардіалгія неішемічного характеру спостерігалася у 44 хворих (36,67±4,99%). На напади серцебиття у спокої та при фізичному навантаженні скаржилися 8 (8,67±2,91%) та 20 (16,67±3,86%) пацієнтів відповідно. Задишка при фізичному навантаженні спостерігалася у 31 хворого (25,83±4,54%). При фізикальному обстеженні зміщений уліво верхівковий поштовх та ліва межа відносної серцевої тупості серця реєструвалися у 12 (10,00±3,11%) осіб. Ослаблення I тону на верхівці при аускультатії серця спостерігалася у 55 (45,83±5,17%), пацієнтів, систолічний шум на верхівці вислуховувався у 5 (4,17±2,07%) хворих. Аналіз рівня артеріального тиску (АТ) виявив гіпотонію у 49 пацієнтів (40,83±5,09%), підвищені цифри АТ зафіксовано у 9 хворих (7,50±2,73%).

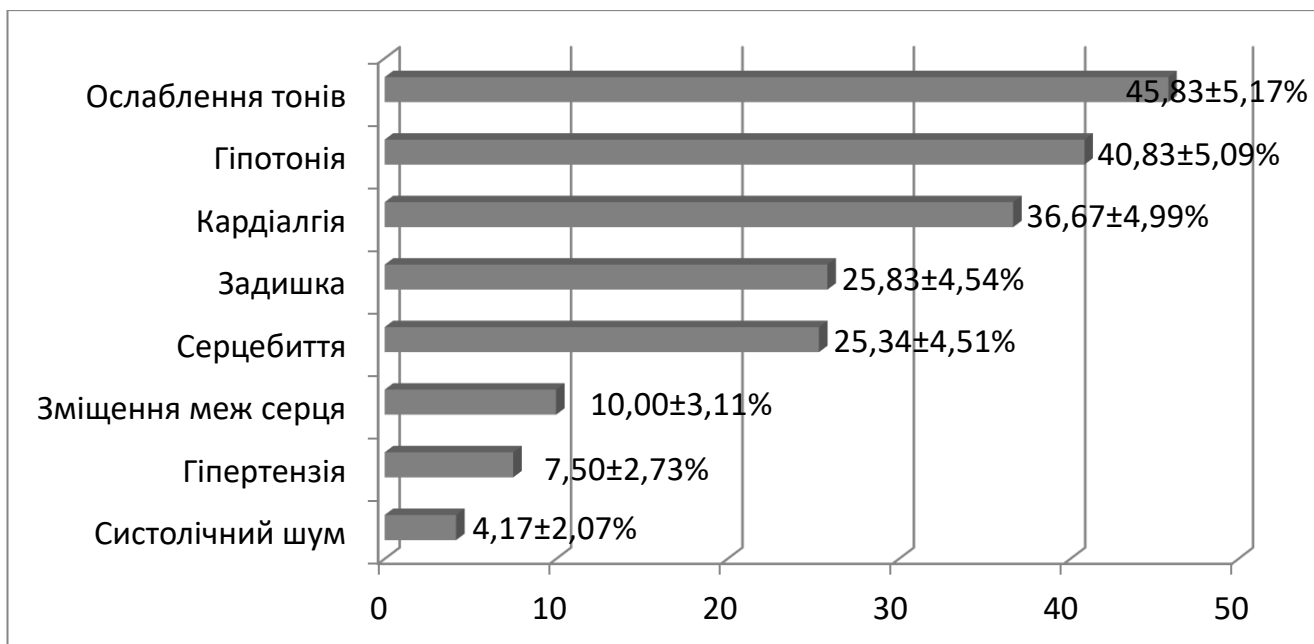


Рисунок 1 – Клінічні прояви з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз.

На ЕКГ у хворих на гострий бруцельоз найбільш часто реєструвалися порушення автоматизму 67,54±4,85% (виявлені у 81 пацієнта) та процесів

реполяризації шлуночків $31,65 \pm 4,82\%$ (у 38 осіб) (рис. 2).

Серед порушень автоматизму домінувала схильність до тахікардії, порушення провідності виражалися в основному уповільненням проведення імпульсу по ніжкам пучка Гіса, а порушення збудливості – виникненням переважно шлуночкових екстрасистол. Особливої уваги заслуговує факт подовження інтервалу QT у 11 хворих ($9,16 \pm 2,99\%$) з гострим бруцельозом, що створює передумови для виникнення фатальних тахіаритмій, відповідно, такі пацієнти потребують прискіпливого нагляду фахівців.

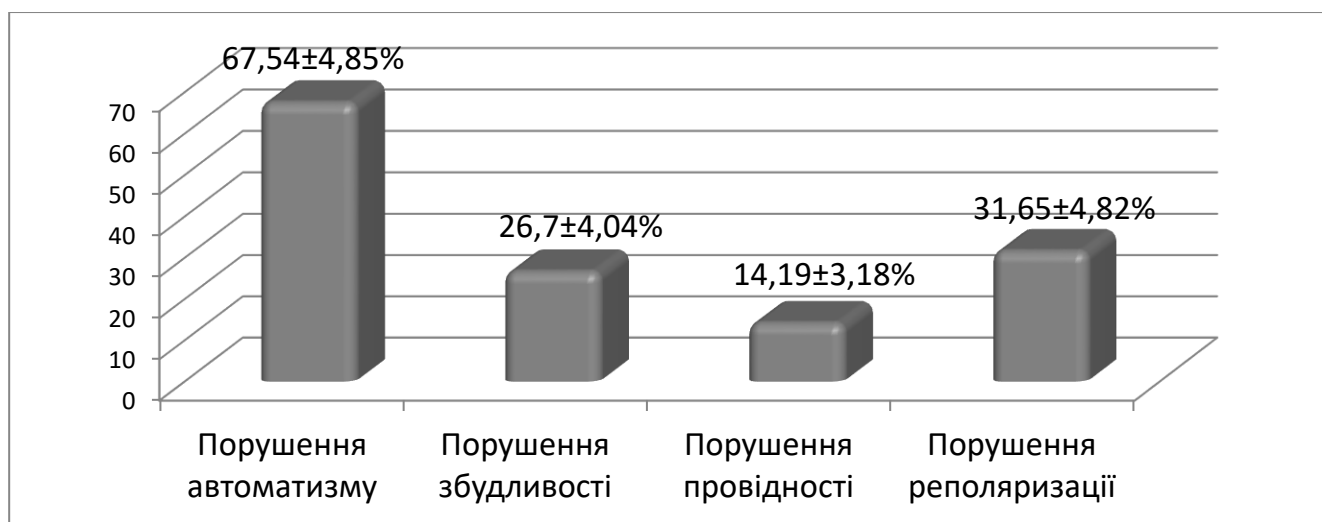


Рисунок 2 – Електрокардіографічні зміни у хворих з гострим бруцельозом.

Подібні зміни у роботі ССС знаходили і інші дослідники. Так, було показано, що пацієнтів з активною формою хронічного бруцельозу у регуляції серцевого ритму переважає вплив симпатичної вегетативної нервової системи, що може реалізуватися у різні, в тому числі, фатальні аритмії та має враховуватися при веденні таких хворих (Решетніков А.А. та ін., 2009). За даними Васюк Ю.А., 2008, у пацієнтів з гострим бруцельозом різноманітні порушення ритму та провідності реєструються частіше ніж у групи контролю.

При ехокардіографічному обстеженні (ЕхоКГ) в основній групі було виявлено мітральну регургітацію не вище I ступеня у 82 пацієнтів ($75,23 \pm 4,13\%$) та регургітацію на тристулковому клапані у межах I ступеня у 95 осіб ($87,16 \pm 3,20\%$), що відповідає частоті згаданих явищ у загальній популяції. Також виявлено мітральну регургітацію у межах II ступеня – у 5 пацієнтів ($4,58 \pm 2,00\%$), помірний аортосклероз у 11 хворих ($10,09 \pm 2,88\%$), помірні склеротичні зміни аортального клапана у 8 пацієнтів ($7,34 \pm 2,49\%$), мітрального клапана у 5 осіб ($4,58 \pm 2,00\%$). У 4 пацієнтів встановлено гіпертрофію лівого шлуночка ($3,67 \pm 1,80\%$). Порушення діастолічної функції лівого шлуночка по типу порушення релаксації знайдено у 35 хворих ($32,11 \pm 4,47\%$). У 6 осіб ($5,51 \pm 2,18\%$) зафіксовано ФВ ЛШ нижче 50%, але не менше 40%, що за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів класифікується як помірне зниження систолічної функції ЛШ. Також у 7 хворих ($6,42 \pm 2,34\%$) знайдено помірну дилатацію лівого передсердя (ЛП), у 4 пацієнтів ($3,67 \pm 1,80\%$) мінімальну легеневу гіпертензію.

В цілому середні показники структури та функції серця у групі хворих з гострим бруцельозом за даними ЕхоКГ не виходили за рамки відповідних загальноприйнятих норм. Разом з тим, середні значення окремих показників достовірно відрізнялися від таких у контрольній групі. Так у хворих з гострим бруцельозом у порівнянні з групою контролю спостерігалось збільшення ЧСС на 11,94% ($p < 0,05$), при цьому діастолічний АТ був на 18,77% нижчий ($p < 0,01$). Рівень систолічного тиску у основній групі достовірно не відрізнявся від групи контролю. Також у хворих з гострим бруцельозом знайдені достовірні відмінності у розмірах та об'ємах лівих відділів серця. Діастолічний розмір КДР та об'єм ЛШ КДІ в основній групі на відповідно 11,91% та 8,33% перевищують такі показники у контрольній групі ($p < 0,05$). Розміри лівого передсердя ЛП в основній групі на 9,51% перевищують відповідний показник у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$). Встановлено, що і стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з гострим бруцельозом достовірно змінюється. Основний показник систолічної функції лівого шлуночка ФВ в основній групі дослідження на $6,90 \pm 2,42\%$ нижчий, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Разом з тим, помірне зниження систолічної функції ЛШ зафіксоване лише у 6 пацієнтів ($5,51 \pm 2,18\%$). Стан діастолічної функції оцінювався за показниками трансмітрального кровотоку. Виявилось, що у пацієнтів з гострим бруцельозом у порівнянні з групою контролю достовірно зменшена на 21,91% швидкість Е пасивного наповнення ЛШ ($p < 0,01$), при цьому на 12,00% зростає швидкість А ($p < 0,05$) та на 24,52% час Та активного наповнення ЛШ за рахунок систоли передсердь ($p < 0,05$). Отже, порушується нормальна фазова структура діастоли, подовжується також на 13,93% час ізоволюметричного скорочення ($p < 0,05$). Вказані зміни у 35 ($32,11 \pm 4,47\%$) хворих призвели до розвитку діастолічної дисфункції серця по типу порушення релаксації. Очевидно, збільшення розмірів ЛП у порівнянні з контрольною групою, про що згадувалося вище, також є результатом порушення діастолічного наповнення ЛШ. Встановлено також, що показник середнього тиску у легеневій артерії в основній групі на 28,70% вище, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Зубарєва Л.В., 2009, також вказує на порушення систоло-діастолічної функції серця за даними ЕхоКГ, проте у хворих з хронічним бруцельозом. Інші ж дослідники при порівняльному вивченні кардіоваскулярних порушень у пацієнтів з гострою та хронічною формами хвороби встановили, що зміни у розмірах та функції лівих відділів серця достовірно частіше виявляють саме при гострому перебігові бруцельозу (Магомедова С.А. та ін., 2015).

Поширеність поліморфізму rs2243250 (С-589Т) гена ІІ-4 у хворих на гострий бруцельоз

Виявлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз зустрічається гетерозиготний генотип С/Т ($65,83 \pm 4,36\%$) в порівнянні з контрольною групою, де частота даного генотипу склала лише $16,66 \pm 6,81\%$. Тоді як, гомозиготний генотип С/С в 3,2 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих на бруцельоз ($76,67 \pm 7,71\%$ проти $24,17 \pm 3,91\%$). Мутантний алель Т, достовірно частіше, в 2,86 раз зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб ($p < 0,05$).

Встановлено, що носії алелі Т поліморфного (С-589Т) гену ІІ-4 мають

підвищений ризик щодо захворювання на гострий бруцельоз (OR=4,26, 95% CI [2,01 – 9,05]), тоді як у разі носійства алелю С, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання гострим бруцельозом (OR=0,23, 95% CI [0,11 – 0,50]; модель достовірна при $\chi^2=15,99$, $p<0,0001$).

Встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб частота гетерозиготного генотипу С/Т поліморфного (С-589Т) гену ІЛ-4 становила 0,658 та 0,167, відповідно. Тобто серед носіїв даного генотипу, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$; OR=9,63; 95% CI [3.43 – 27.03], тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, має протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,10, 95% CI 0,04–0,25) (табл. 3).

На даний момент існують поодинокі дані щодо поліморфізму гену ІЛ-4 та його експресії у хворих на бруцельоз. Так, за даними Rasouli M., Kiany S., 2007, особи, які є носіями генотипу ІЛ-4 С/С, більш стійкі до захворювання на бруцельоз. Інша група турецьких дослідників аналізували інший поліморфізм ІЛ-4, а саме VNTR, зробивши висновок, що носії алеля Р1 і генотипу Р2Р1 ІЛ-4VNTR знаходяться в групі ризику щодо розвитку бруцельозу (Gunal O. et al., 2016). Rezazadeh M. et al. встановили, що генотип С/Т гену ІЛ-4(С-589Т) асоціюється з значно більшим ризиком розвитку бруцельозу з співвідношенням шансів 4,2 (95% CI [2,7-6,6], $p<0,0001$).

Таблиця 3 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену ІЛ-4 та сприйнятливості до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на бруцельоз n = 120	Здорові особи n = 30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель С	0.571	0.850	15.99	<0,0001	0.23	0.11 – 0.50
Алель Т	0.429	0.150			4.26	2.01 – 9.05
Генотип С/С	0.242	0.767	29.73	<0,0001	0.10	0.04 – 0.25
Генотип С/Т	0.658	0.167			9.63	3.43 – 27.03
Генотип Т/Т	0.100	0.067			1.56	0.33 – 7.36

Встановлено, що комбінація генотипів С/Т + Т/Т серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 3,1 рази частіше ніж у практично здорових осіб 0,758 проти 0,233 (OR=10,31, 95% CI [1,55–19,18]; $\chi^2=29,21$, $p<0,0001$).

Виявлено, що генотип С/С гену ІЛ-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ($p<0,05$).

Встановлено, що рівень ІЛ-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз становив $11,30\pm 0,71$ пг/мл проти $6,25\pm 0,03$ пг/мл у здорових осіб. Тобто рівень ІЛ-4 у хворих на бруцельоз був в 1,8 разів вищий в порівнянні з здоровими особами. Встановлено, що серед носіїв генотипу С/С рівень ІЛ-4 в 1,44 був вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу Т/Т та в 1,2 рази вищим в порівнянні з генотипом С/Т. Отже, протизапальна відповідь, а саме підвищення рівня ІЛ-4, була достовірно нижчою серед носіїв генотипу ТТ ($p<0,05$).

Чутливість методу визначення вмісту ІЛ-4 при гострому бруцельозі складає

91,8 %, а специфічність – 69,1 % (рис. 3).

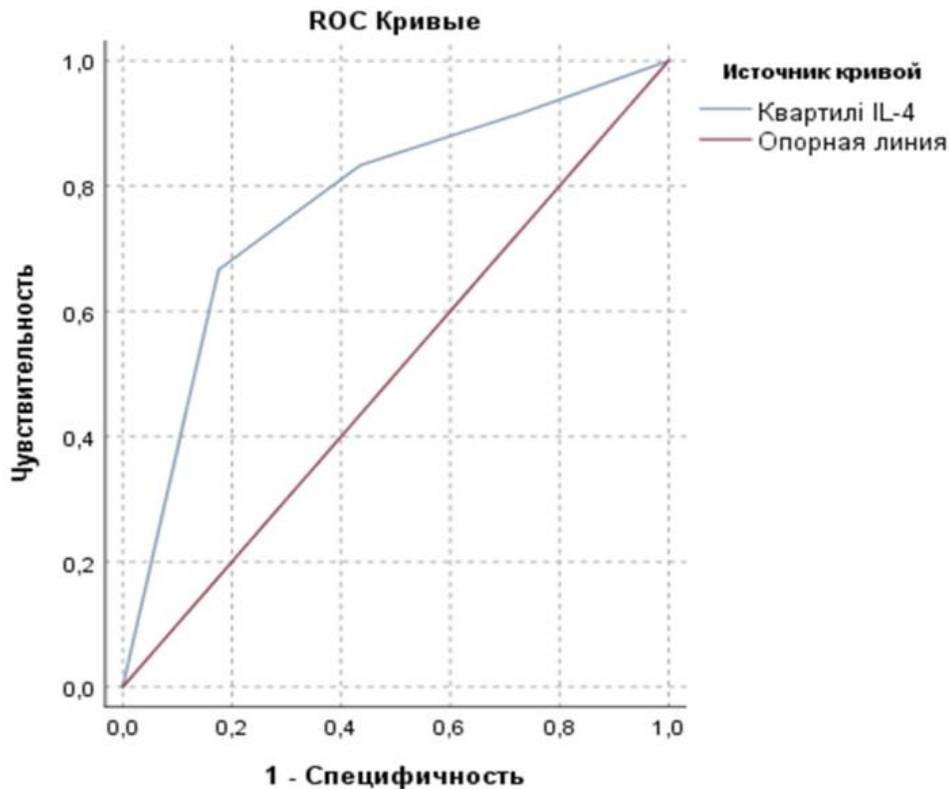


Рисунок 3 – Чутливість та специфічність визначення вмісту ІЛ-4 при Т/Т.

Встановлено, що чутливість та специфічність визначення вмісту ІЛ-4 в сироватці крові достовірна вища у пацієнтів із генотипом Т/Т (площа під кривою (AUC) 0,77 ($p=0,002$)), ніж у обстежених із генотипом С/С (площа під кривою (AUC) 0,478 ($p=0,727$)).

Поширеність поліморфізму rs2243250 (С-589Т) гена ІЛ-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної та ССС

Встановлено, що генотип Т/Т гена ІЛ-4 в 2,7 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж без ураження ($p < 0,05$). Тоді як генотип С/С частіше виявлявся у здорових осіб, а саме в 6,6 разів частіше ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом у яких є ураження печінки. Мутантний алель Т, достовірно частіше, в 3,5 разів зустрічався серед хворих на бруцельоз з ураженням печінки, ніж серед здорових осіб і в 1,4 рази частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки.

Виявлено, що носії алелі Т поліморфного (С-589Т) гену ІЛ-4 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR= 6,22, 95% CI [2.72 – 14.20]), тоді як в разі носійства алелі С, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR = 0.16, 95% CI [0.07– 0.37]); модель достовірна при $\chi^2 = 21.13$, $p < 0,0001$.

Нами встановлено, що серед носіїв генотипу Т/Т, визначався значно

підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$; $OR = 2.72$; $95\% CI [0.52 - 14.14]$), тоді як носійство гомозиготного генотипу C/C, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу ($OR = 0.04$, $95\% CI [0.01 - 0.14]$).

Встановлено, що серед хворих на бруцельоз з ураженням ССС і практично здорових осіб частота гетерозиготного генотипу C/T поліморфного (C-589T) гена IL-4 складала 0,763 і 0,167 відповідно. Тобто серед носіїв даного генотипу, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС ($\chi^2 = 45.87$; $p < 0,0001$; $OR = 16.14$; $95\% CI [5.52 - 47.17]$), тоді як носійство гомозиготного генотипу C/C, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ураженням ССС ($OR = 0.05$, $95\% CI [0.02 - 0.13]$)

Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз

Встановлено, що генотип G/C поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з важким перебігом гострого бруцельозу в порівнянні з хворими на гострий бруцельоз з легким перебігом, тоді як генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 в 7 разів частіше зустрічався у пацієнтів з легким перебігом в порівнянні з хворими на важкий перебіг ($p < 0,05$).

Гомозиготний генотип G/G достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, у порівнянні з хворими з важким перебігом ($OR = 17.41$; $95\% CI [2.11 - 143,50]$; $\chi^2 = 12,22$; $p = 0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу достовірно частіше реєструвався генотип G/C ($OR = 0.09$; $95\% CI [0.02 - 0,47]$; $\chi^2 = 12,22$; $p = 0,002$). Отже, носійство генотипу G/C може виступати в якості предиктора більш важкого перебігу гострого бруцельозу (табл. 4).

Таблиця 4 – Асоціація генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 та ступенями важкості гострого бруцельозу

Генотипи	Хворі на бруцельоз n=120		χ^2	p	OR	
	Легкий ступінь n=74	Важкий ступінь n=11			знач.	95% CI
Генотип G/G	0.635	0.091	12.22	0.002	17.41	2.11 – 143.50
Генотип G/C	0.297	0.818			0.09	0.02 – 0.47
Генотип C/C	0.068	0.091			0.72	0.08 – 6.86

Встановлено, що рівень IL-6 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз становив $15,29 \pm 1,43$ пг/мл проти $7,63 \pm 0,41$ пг/мл у здорових осіб. Тобто рівень IL-6 у хворих на бруцельоз був в 2,0 разів вищий в порівнянні з здоровими особами. Встановлено, що серед носіїв генотипу C/C рівень IL-6 в 1,46 раз був вищим у хворих на бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,2 рази вищим в порівнянні з генотипом G/C. Отже, прозапальна відповідь, а саме підвищення рівня IL-6, була достовірно вищою серед носіїв генотипу C/C та G/C ($p < 0,05$).

Виявлено, що носії алелі С поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR= 2.10, 95% CI [1.06 – 4.15]), тоді як в разі носійства алелі G, навпаки- знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR= 0.48, 95% CI [0.24 – 0.95]); модель достовірна при $\chi^2 = 4.56$, $p=0.03$.

Нами встановлено, що серед носіїв генотипу C/C, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 12.26$; $p=0.002$; OR = 0.97; 95% CI [0.28 – 3.41]), тоді як носійство гомозиготного генотипу G/G, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR= 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

Встановлено, що комбінація генотипів G/C+C/C серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 1,8 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=6.17, 95% CI [2.01 – 18.92]; $\chi^2=11.21$, $p=0.0008$).

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) у осіб з ураженням ССС та без достовірних асоціацій встановлено не було.

Роль поліморфізму IL-6 і його взаємозв'язок з бруцельоз є неоднозначним. Так, в більшості досліджень, проведених серед турецької та іранської популяції, не було встановлено асоціацій між поліморфізмом гена IL-6 і сприйнятливістю до бруцельозу. Так, Sadaf Asaei et al. 2013, проаналізували 196 пацієнтів з бруцельозом і 82 особи контрольної групи і встановили, що саме поліморфізм гена IL-8, а не IL-6 являє собою фактор чутливості до бруцельозу. Такі ж дані про відсутність взаємозв'язку між поліморфізмом гена IL-6 і бруцельоз були отримані колективом авторів Ozgur Gunal et al. 2017.

Відмінні дані отримали Budak et al. 2009, їм вдалося встановити зв'язок між поліморфізмом IL-6 (-174 C/G) і сприйнятливістю до бруцельозу. А саме, генотипи G/G і G/C IL-6 були більш поширені у пацієнтів з бруцельозом в порівнянні з контрольною групою здорових осіб. Також автори зробили висновок, що поліморфізм гена IL-6 може впливати на сприйнятливість до бруцельозу і розглядатися як генетичний фактор ризику розвитку фульмінантної форми хвороби. Işık Karaoglan et al. 2009 отримали наступні результати, а саме генотип G/C IL-6 (-174) може бути чинником ризику розвитку вогнищевих ускладнень бруцельозу, тоді як генотип G/G може виступати в якості захисного фактору проти даної інфекції.

Деякі наші результати збігаються з даними отриманими дослідниками, так ми не знайшли різницю між частотою виявлення поліморфізму IL-6 (-174 C/G) між групами хворих на бруцельоз і здоровими особами. Хоча нам вдалося встановити зв'язок між поліморфізмом IL-6 (-174 C/G) і ступенями тяжкості бруцельозу.

Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз

Виявлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз зустрічається генотип A/G (68,33±4,24%) в порівнянні з контрольною групою, де частота даного генотипу склала лише 6,67±2,27%. Тоді як, генотип A/A в 3,1 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих основної групи (90,00±5,47% проти 29,17±4,17%). Було встановлено, що генотип A/G гену TLR-4 в 1,8 раз частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з середнім ступенем важкості, ніж з легким ($p<0,05$). При інших генотипах та різних ступенях важкості

достовірних відмінностей знайдено не було.

Роль поліморфізму TLR-4 і його зв'язок з бруцельозом є неоднозначною і маловивченою проблемою. На даний момент існують поодинокі дані щодо даної проблематики, так в одному дослідженні було проаналізовано поліморфізм (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих з бруцельозом. На основі аналізу якого був зроблений висновок, що алель G був більш поширеним у пацієнтів з бруцельозом в порівнянні зі здоровими особами (33,6% проти 20,7%, $p = 0,000003$). Також встановлено, що частота алелі G гена TLR-4 була значно вище у осіб чоловічої статі хворих на бруцельоз в порівнянні з контрольною групою (36% проти 21,7%, $p = 0,00005$). Аналіз множинної логістичної регресії в цьому дослідженні показав, що пацієнти чоловічої статі з генотипом A/G мали значно вищий ризик виникнення бруцельозу. Тобто це дослідження, вперше встановило зв'язок між генетичним поліморфізмом гена TLR-4 і сприйнятливістю до бруцельозу (Rezazadeh M. et al., 2006).

Чутливість методу визначення вмісту TLR-4 при гострому бруцельозі складає 97,5 %, а специфічність – 79,4 % (рис. 4).

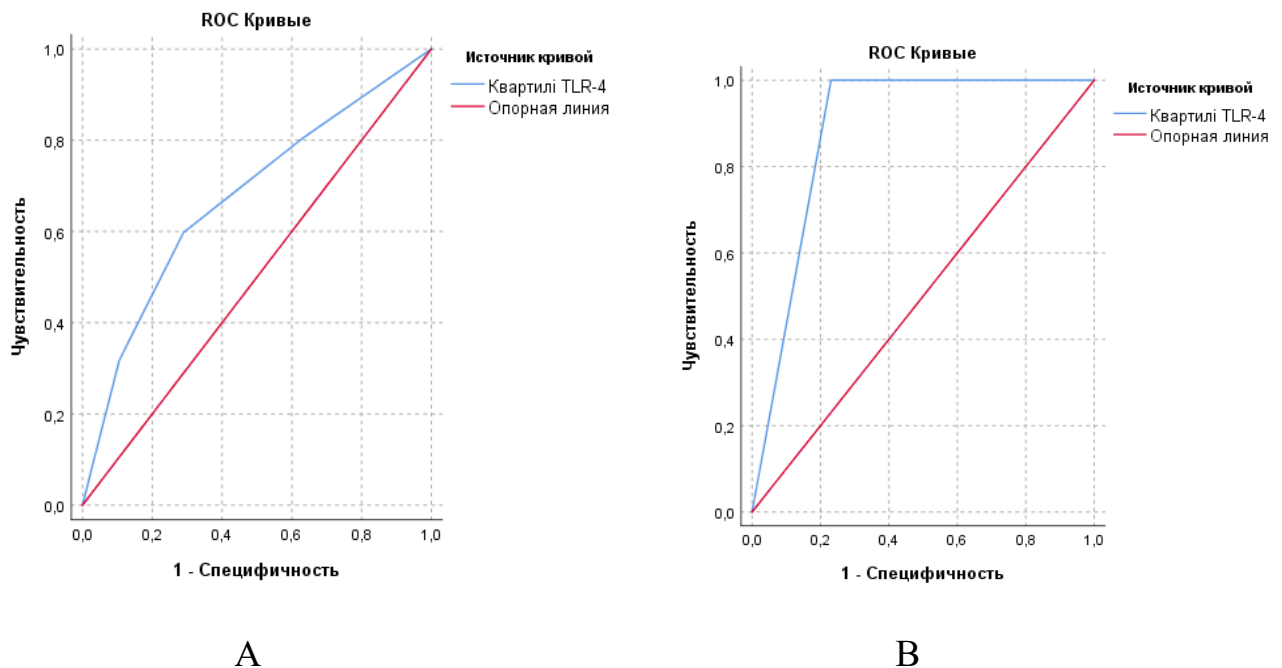


Рисунок 4 – Чутливість та специфічність визначення вмісту TLR-4 при А-генотипі А/Г, В - генотипі G/G, С.

Чутливість та специфічність визначення вмісту TLR-4 в сироватці крові є достовірно вищою як у пацієнтів із генотипом G/G (площа під кривою (AUC) 0,885 ($p=0,0001$)), так і у обстежених із генотипом A/G (площа під кривою (AUC) 0,673 ($p=0,001$)), на відміну від пацієнтів з генотипом A/A (площа під кривою (AUC) 0,273 ($p=0,01$))

Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз

Виявлено, що генотип Arg/Arg TLR-2 (Arg753Gln) в 1,4 рази частіше зустрічався серед здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз. Тоді як, генотип Gln/Gln в 2,1 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж

серед здорових осіб.

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR = 2,57, 95% CI [1,16 - 5,69], тоді як в разі носійства алелі Arg, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR = 0,39, 95% CI [0,18 - 0,86]; модель достовірна при $\chi^2 = 5,71$, $p = 0,02$).

Встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз і практично здорових осіб частота гетерозиготного генотипу Arg/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 становила 0,283 і 0,133 відповідно. Тобто серед носіїв даного генотипу, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2 = 4,29$; $p = 0,04$; OR = 2,57; 95% CI [0,83 - 7,92]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR = 0,34, 95% CI [0,13 - 0,89]) (табл.5).

Таблиця 5 – Асоціація алелей і генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на бруцельоз n=120	Здорові особи n=30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель Arg	0.717	0.867	5.71	0.02	0.39	0.18 – 0.86
Алель Gln	0.283	0.133			2.57	1.16 – 5.69
Генотип Arg/Arg	0.575	0.800	4.29	0.04	0.34	0.13 – 0.89
Генотип Arg/Gln	0.283	0.133			2.57	0.83 – 7.92
Генотип Gln/Gln	0.142	0.067			2.31	0.50 – 10.60

Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln + Gln/Gln серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 2,12 рази частіше, ніж у практично здорових осіб (OR = 2,96, 95% CI [1,13-7,76]; $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,02$).

Було встановлено, що генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з важким перебігом гострого бруцельозу в порівнянні з хворими на гострий бруцельоз з легким перебігом, тоді як генотип Arg/Arg (Arg753Gln) гена TLR-2 зустрічався тільки у пацієнтів з легким перебігом і середнього ступеня тяжкості ($p < 0,05$).

Роль поліморфізму TLR-2 і його зв'язок з бруцельозом є неоднозначною і не вивченою проблемою на сучасному етапі. Так, на даний момент в доступній літературі є лише дані щодо зв'язку поліморфізму TLR-2 та різних захворювань, викликаних інфекційними агентами. Так, було встановлено, що поліморфізм TLR-2 асоційований з септичним шоком, туберкульозом, ревматичною лихоманкою (Nguyen M. T. et al., 2018).

Поліморфізми rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 та rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження ССС

Виявлено, що генотип A/G гена TLR-4 в 12,7 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж у здорових осіб і в 9,5 разів частіше, ніж у хворих без ураження ССС ($p < 0,05$). Тоді як генотип A/A частіше виявлявся у

здорових осіб.

Встановлено, що генотип Arg/Gln гена TLR-2 в 2,4 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся у здорових осіб. Мутантний алель Gln, достовірно частіше, в 2,3 рази зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж серед здорових осіб ($p < 0,05$).

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR = 7,52, 95% CI [2.61 - 21.67]), тоді як в разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR = 0,13, 95% CI [0.05 - 0.38]); модель достовірна при $\chi^2 = 17.98$, $p < 0,0001$ (табл. 6).

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/G, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$; OR = 24.29; 95% CI [5.45 - 108.37]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR = 0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

Таблиця 6 – Асоціація алелей і генотипів по поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу з ураженням ССС

Алелі та генотипи	Хворі на бруцельоз з ураження ССС (n=93)	Здорові особи (n=30)	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.651	0.933	7.98	<0,0001	0.13	0.05 – 0.38
Алель G	0.349	0.067			7.52	2.61 – 21.67
Генотип А/А	0.333	0.900	0.19	<0,0001	0.06	0.02 – 0.20
Генотип А/G	0.634	0.067			24.29	5.45 – 108.37
Генотип G/G	0.032	0.033			0.97	0.10 – 9.66

Виявлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR = 2,95, 95% CI [1.31 - 6.60]), модель достовірна при $\chi^2 = 7.36$, $p = 0,007$.

Встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС і практично здорових осіб частота гетерозиготного генотипу Arg/Gln (Arg753Gln) гена TLR-2 становила 0,323 і 0,133 відповідно. Тобто серед носіїв даного генотипу, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС ($\chi^2 = 5.68$; $p = 0,02$; OR = 3.10; 95% CI [0.99 - 9.67]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg / Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR = 0.28, 95% CI [0.10 - 0.74]). Також було виявлено, що носії гомозиготного генотипу Gln / Gln також мали підвищений ризик захворіти гострим бруцельозом з ураженням ССС ($\chi^2 = 5.68$; $p = 0,02$; OR = 2.48; 95% CI [0.53 - 11.61]).

Поліморфізми rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 та rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження печінки

Встановлено, що генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж без ураження ($p < 0,05$). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся у здорових осіб, а саме в 2,7 разів частіше ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом у яких є ураження печінки. Мутантний алель Gln, достовірно частіше, в 3,6 разів зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($p < 0,05$).

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мають підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR= 5,92, 95% CI [2.52 – 13.94]), тоді як в разі носійства алелі Arg, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR = 0.17, 95% CI [0.07 – 0.40]); модель достовірна при $\chi^2 = 18.69$, $p < 0,0001$ (табл. 11). Виявлено, що серед носіїв генотипу Gln/Gln, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 17.52$; $p = 0.0002$; OR = 4.81; 95% CI [0.98 – 23.59]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR = 0.11, 95% CI [0.04 – 0.33]).

Таблиця 7 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу з ураженням печінки

Алелі та генотипи	Хворі на бруцельоз з ураженням печінки n = 43	Здорові особи n = 30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель Arg	0.523	0.867	8.69	<0,0001	0.17	0.07 – 0.40
Алель Gln	0.477	0.133			5.92	2.52 – 13.94
Генотип Arg/Arg	0.302	0.800	7.52	0.0002	0.11	0.04 – 0.33
Генотип Arg/Gln	0.442	0.133			5.15	1.53 – 17.30
Генотип Gln/Gln	0.256	0.067			4.81	0.98 – 23.59

Прогноз виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС

Побудова конструкції моделі прогнозу базувалася на результативних ознаках: наявність/відсутність ускладнень гострого бруцельозу з боку а) гепатобіліарної системи та б) ССС. Для прогнозу кожного ускладнення окремо традиційно застосовували логістичну чи пробіт моделі. Проте в даному випадку ситуація значно ускладнюється зв'язком між ризиками виникнення обох ускладнень. Наявність такого зв'язку обґрунтовується перебігом гострого бруцельозу. Для можливості відтворення процесу виникнення обох ускладнень з пов'язаними ризиками ми застосували біваріативну пробіт модель (bivariate probit model), яка описує можливість спільності ризику через спільну матрицю коваріацій обох наслідків. Механізм генерації двох наслідків об'єднаний таким чином в один процес через двомірний нормальний розподіл. Для цього ризику розвитку ускладнень гострого

бруцельозу з боку а) гепатобіліарної системи та б) ССС представлений латентними змінними $W[1]$ та $W[2]$ відповідно, які згідно з пробіт моделлю мають нормальний розподіл. В скрипті програмного коду імплементація здійснена на основі підходу огментованих даних. Серед предикторів виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС є як індивідуальні характеристики пацієнта, так і перебіг гострого бруцельозу в цілому, ряд з них типологічні, зустрічаються також і безперервні.

При організації даних враховували інформацію про пацієнта у вигляді двох результативних змінних: наявність (1-присутня, 0-відсутня) ускладнень з боку гепатобіліарної системи (Hepar), ускладнень з боку ССС (Card), ідентифікаційний код пацієнта (змінна ID із значеннями від 1 до 120). Предикторами були індивідуальні характеристики пацієнта (фактори), а саме: вік (Age), стать (Gender, 1-чол, 0-жін), поліморфізми IL-4 (PolyIL4, T/T=0, C/T=1, C/C=2) та IL-6 (PolyIL6, C/C=0, G/C=1, G/G=2), TLR-2 (PolyTLR2, Gln/Gln=0, Arg/Gln=1, Arg/Arg=2) та TLR-4 (PolyTLR4, G/G=0, A/G=1, A/A=2). Як предиктори також використані важливі індикатори перебігу гострого бруцельозу, а саме (з іменами змінних та межами норм):

1. АЛТ (ALT) max 40
2. АСТ (AST) max 40
3. Гемоглобін (Hb) min 120
4. Лейкоцити (L) max 10 (*10⁹)
5. Тромбоцити (Tromb) min 180
6. ШОЕ (Soe) min 10
7. С-реактивний білок (C) max 9
8. IL4 max 7
9. IL6 max 10
10. TLR-2 max 3500
11. TLR-4 max 300

Індикатори перебігу бруцельозу трансформувались у відносні показники, а саме стандартизовані індекси (Index) за формулою:

$$Index = \frac{Index_1 - lim}{lim},$$

де $Index_1$ - значення індикаторів до лікування,

lim - відповідна границя норми (верхня при перевищенні і нижня при зниженні індикаторів внаслідок гострого бруцельозу).

Таким чином утворені індекси свідчать про початкову важкість гострого бруцельозу - вищі за модулем значення свідчать про важчий стан. Іншою перевагою трансформації є співставність індикаторів внаслідок стандартизації.

Для проведення тестування прогностичної спроможності моделі був використаний найбільш потужний підхід з постеріорною крос-валідацією виду «leave-one-out» для тестування прогностичної спроможності моделі. Постеріорна щільність розподілу параметрів моделі $p(\theta|y)$ використовується як пропозиційний розподіл (proposal distribution) для апроксимації постеріорного розподілу параметрів з виключеним i -м пацієнтом $p(\theta|y \setminus i)$.

На кожній ітерації МСМС оцінюється $CV^{(t)}$. При досконалій прогностичній

спроможності моделі усереднене за ітераціями МСМС значення CV на симульованій зовнішній вибірці (CV[2,1..2] в скрипті) співпадає із усередненим за ітераціями МСМС значенням CV на спостереженій вибірці пацієнтів (CV[1,1..2]). Сама статистика позначена як PPC, її значення біля 0,5 свідчать про досконалу прогностичну спроможність моделі. Частина програмного коду скрипту, який обраховує PPC, має коментар `## Posterior predictive check with coefficients of variation (CV)`.

Потужність МСМС методології полягає в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Класично виділяються значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) і 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів. Ланцюги Маркова мали гарну конвергенцію.

Перш за все при аналізі впливає, що кореляція між ризиками виникнення двох ускладнень ($\rho=0,163$) недостовірна.

Але поряд з цим із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів впливає достовірність найбільш важливих за результатами моделювання предикторів ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС:

- IL6 (ефект $bIL6[2]$), так як 0 знаходиться у межах 95% інтервалу, а саме [0,286; 2,353]. Позитивний знак ефекту свідчить, що більші відхилення показника IL-6 від верхньої границі норми провокують вищий ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи.
- Достовірні негативні значення $bPolyTLR4[2,2]$ та $bPolyTLR4[2,3]$ свідчать про достовірно нижчі ризики виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмах TLR-4 A/G проти G/G і A/A проти G/G
- Достовірні негативні значення $bPolymIL6[1,2]$, $bPolymIL6[1,3]$, $bPolymIL6[2,2]$, і $bPolymIL6[2,3]$ свідчать про достовірно нижчі ризики виникнення ускладнень з боку як з боку гепатобіліарної, так і з боку ССС при поліморфізмах IL6 G/C проти C/C та G/G проти C/C.
- Вік (ефект $bAge[2]$). Негативний ефект свідчить про вищий ризик розвитку ускладнень з боку ССС у пацієнтів старшого віку.

Встановлено зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі TLR-4 A/G проти менш сприятливого G/G. Коефіцієнт $bPolyTLR4[2,2]$ (його середнє значення постеріорного розподілу) складає -4.6, тобто $-4.6\phi(LP_2) = -4.6*0.2058 = -0.9467$, тобто ризик зменшується на 94,67%. Отже, ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмах TLR-4 A|G проти G|G зменшується на 94,67%.

Виявлено зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі TLR-4 A/A проти G/G. Коефіцієнт $bPolyTLR4[2,3]$ (його середнє значення постеріорного розподілу) складає -2,741, тобто $-2.74\phi(LP_2) = -2.74*0.2058 = -0.563892$, тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмах TLR-4 A/A проти G/G зменшується на 56,39%.

Встановлено зниження ризику виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі IL-6 G/C проти C/C, так як коефіцієнт регресії $bPolymIL6[1,2] = -0,500$ мав негативне значення і був достовірним.

Вираховуємо $-0.5\phi(LP_1)=-0.5*0.215=-0.1075$, тобто ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі ІІ-6 G/C проти C/C зменшується на 10,75%.

Також виявлено зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі ІІ-6 G/C проти C/C, так як коефіцієнт регресії $bPolymII6[2,2] = -0,998$ мав негативне значення і був достовірним. Вираховуємо $-0.998\phi(LP_2)=-0.998*0.2058=-0.2054$, тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі ІІ-6 G/C проти C/C зменшується на 20,54%.

Встановлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмі ІІ-6 G/G проти C/C зменшується лише на 2,92%.

Виявлено зростання ризику виникнення ускладнень з боку ССС при збільшенні значень ІІ-6 на 100% понад верхню границю норми. Коефіцієнт регресії $bII6[2] = 1,327$ мав позитивне значення і був достовірним. Вираховуємо $1.327\phi(LP_2)=1.327*0.2058= 0.2731$, тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при збільшенні значень ІІ-6 на 100% понад верхню границю норми збільшується на 27,31%.

Динаміка основних лабораторних показників до та після лікування гострого бруцельозу

Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз в 1,2 рази був нижчим в порівнянні з контрольною групою. Тоді як рівень ШОЕ достовірно відрізнявся між хворими з гострим бруцельозом до та після лікування, а також в порівнянні з здоровими особами, а саме в 3,2 рази рівень ШОЕ до лікування був вищим ніж в групі після терапії та в 7,8 разів ніж у здорових осіб.

Також достовірна різниця визначалася і при аналізі показників цитолітичного синдрому, а саме рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові до лікування були в 1,7 та 1,9 разів відповідно вищими в порівнянні з даними показником після терапії та в 1,9 і в 2,5 разів в порівнянні з контрольною групою (табл. 8).

Таблиця 8 – Лабораторні показники у хворих на гострий бруцельоз в динаміці терапії

Хворі на гострий бруцельоз Показники	Хворі на гострий бруцельоз n=120		Здорові особи n=30	p
	До лікування	Після лікування		
Гемоглобін (г/л)	117,19±2,84*	121,22±2,28	130,20±9,36*	<0,05
Тромбоцити (x10 ⁹ /л)	249,19±5,67	252,67±3,19	265,06±12,48	>0,05
Лейкоцити (x10 ⁹ /л)	6,35±3,19	5,59±2,21	5,53±0,21	>0,05
ШОЕ (мм/год)	40,60±1,82*	12,73±2,62*	5,21±0,21*	<0,05
Загальний білірубін (мкмоль/л)	13,32±1,78	13,11±2,54	12,46±0,87	>0,05
Лужна фосфатаза (од/л)	73,02±8,70	70,26±4,11	68,94±2,41	>0,05
АЛТ (од/л)	54,58±4,04*	32,14±4,89*	28,43±1,21*	<0,05
АСТ (од/л)	60,54±6,92*	31,75±4,12*	24,56±1,65	<0,05
ЛДГ (од/л)	313,49±18,42*	190,42±10,34*	145,78±2,12*	<0,05

Примітка. * – $p < 0,05$ – між групами хворих з гострим бруцельозом до та після лікування та здоровими особами.

Встановлено, що рівень ІЛ-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив $11,30 \pm 0,71$ пг/мл, а рівень ІЛ-6 - $15,29 \pm 1,43$ пг/мл проти $15,29 \pm 1,43$ пг/мл та $8,5 \pm 0,85$ пг/мл після терапії відповідно. Виявлено, що рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 були в 1,6 та в 1,8 разів вищими у хворих на гострий бруцельоз до лікування ніж після та в 1,8 та в 2,0 рази вищими в порівнянні з здоровими особами (табл.9).

Таблиця 9 – Показники ІЛ-4(-6), TLR-2(-4) у хворих на гострий бруцельоз до та після лікування

Показники	Хворі на гострий бруцельоз n=120		Здорові особи n=30
	До лікування	Після лікування	
ІЛ-4, пг/мл	$11,30 \pm 0,71$	$7,15 \pm 0,71^*$	$6,25 \pm 0,03^{**}$
ІЛ-6, пг/мл	$15,29 \pm 1,43$	$8,5 \pm 0,85^*$	$7,63 \pm 0,41^{**}$
TLR-4, пг/мл	$420,4 \pm 12,3$	$315,5 \pm 9,4^*$	$280,1 \pm 7,8^{**}$
TLR-2, пг/мл	6286 ± 349	$3826 \pm 285^*$	$2982 \pm 230^{**}$

Примітки:

- 1.* $p < 0,05$ – різниця достовірна між хворими з гострим бруцельозом до та після лікування.
2. ** $p < 0,01$ – різниця достовірна в порівнянні з контрольною групою.

Встановлено, що рівень TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив $420,4 \pm 12,3$ пг/мл, а рівень TLR-2 - 6286 ± 349 пг/мл, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників після терапії. А саме рівень TLR-4 в 1,33 рази зменшився після лікування, а рівень TLR-2 – в 1,6 раз відповідно.

Ефективність різних схем лікування гострого бруцельозу

Дані організовані в панельний масив, кожний клінічний чи інструментальний вимір повторений на початку і через 6 тижнів після проведеного повного курсу антибіотикотерапії для кожного пацієнта. Дані містили інформацію про пацієнта у вигляді ідентифікаційного коду (змінна ID із значеннями від 1 до 120), порядкового у часі номеру виміру (змінна time із значеннями 1, 2), застосований метод лікування (змінна Treatment із значеннями 1, 2 відповідно методам (1), (2)), індивідуальні характеристики пацієнта (фактори), а саме: вік (Age), стать (Gender, 1-чол, 0-жін), наявність (1-присутня, 0-відсутня) збільшення печінки (Hepar), наявність збільшення селезінки (Splen), наявність CCC (Card), поліморфізми ІЛ-4 (PolyIL4, T/T=0, C/T=1, T/T=2) та ІЛ-6 (PolyIL6, C/C=0, G/C=1, G/G=2), TLR-2 (PolyTLR2, Gln/Gln=0, Arg/Gln=1, Arg/Arg=2) та TLR-4 (PolyTLR4, G/G=0, A/G=1, A/A=2). Результативні ознаки представлені концентраціями важливих індикаторів перебігу гострого бруцельозу, а саме (з іменами змінних та межами норм):

1. АЛТ (ALT) max 40
2. АСТ (AST) max 40
3. Гемоглобін (Hb) min 120
4. Лейкоцити (L) max $10 \cdot 10^9$
5. Тромбоцити (Tromb) min 180
6. ШОЕ (Soe) min 10

7. С-реактивний білок (С) max 9
8. IL4 max 7
9. IL6 max 10
10. TLR-2 max 3500
11. TLR-4 max 300

Індикатори перебігу гострого бруцельозу трансформувались у відносні показники, а саме темпи приросту (*Index*) за формулою:

$$Index = \frac{Index_2 - Index_1}{lim}$$

де *Index1* та *Index2* - значення індикаторів до і після лікування,

lim - відповідна границя норми (верхня при перевищенні і нижня при зниженні індикаторів внаслідок бруцельозу).

Таким чином утворені індекси свідчать про стабілізацію процесу - вищі за модулем значення свідчать про кращу стабілізацію (динаміку) процесу, тобто одужання. Іншою перевагою трансформації є співставність індикаторів внаслідок стандартизації.

Основою при виборі моделі була організація і властивості даних та поставлені гіпотези. Ми мали 11 безрозмірних виміряних в безперервній шкалі результативних показників, які свідчали про нормалізацію стану в процесі видужання. Серед предикторів динаміки одужання виступали як індивідуальні характеристики пацієнта, так і процесу лікування, ряд з них типологічні, зустрічаються також і безперервні. Такі особливості обґрунтовують застосування багатомірного багатofакторного аналізу ковариацій (MANCOVA).

Особливості специфікації ефектів, які підлягали оцінюванню:

- Ефект лікування (*bTreatment*)
- Модифікація ефектів лікування за наявності серцево-судинної патології (*bTrCard*)
- Модифікація ефектів лікування за наявності гепатобіліарної патології (*bTrHepar*)
- Ефекти поліморфізмів IL-4 (*bPolymIL4*) та IL-6 (*bPolymIL6*)
- Ефекти поліморфізмів TLR-2 та TLR-4 (*bPolyTLR2*) та (*bPolyTLR4*)

Нестандартність для оцінки професійними пакетами аналізу даних полягала у кореляції елементів вектору коефіцієнтів *bTreatment*, що унеможливило їх застосування. Так як динаміка 11 результативних показників є співнаправленою, відповідно значніший вплив фактору модифікує одночасно 11 темпів приросту.

Так як гіпотези стосуються тестування достовірності одночасної модуляції динаміки 11 респонсивних ознак перебігу гострого бруцельозу певними факторами, виникає ситуація, коли лише окремі елементи векторів є суттєвими, тобто фактор суттєво впливає на динаміку лише деяких ознак. Виникає питання про достовірність впливу фактору в цілому на процес одужання.

Для цього нами був застосований тест Хотеллінга. Якщо елементи вектору **b** розмірності *m* мають багатомірний нормальний розподіл з ковариаційною матрицею

Σ , квадратичний вираз $Q=m(\mathbf{b}^* \Sigma^{-1} \mathbf{b})$ має розподіл Хотеллінга - Hotelling $T^2(p,m)$.
Тоді:

$$\frac{(m-p+1)}{mp} * Q \sim F_{p,m-p+1}$$

Тобто шкальований Q має F -розподіл зі ступенями свободи p та $m-p+1$. У нашому випадку $m=p=11$. Тест реалізовано в скрипті: # Hotelling T-squared test

Потужним сучасним драйвером імплементації ієрархічних мікст моделей, до яких відноситься і наша модельна структура, є MCMC алгоритми. Було обрано найбільш відпрацьований і потужний Гіббс семплер (Gibbs sampler).

Аналітичний програмний модуль написано мовою WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету WinBUGS версії 1.4. Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет GRAPHICS).

Потужність MCMC методології полягає в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Були виділені значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) і 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів.

Отже, лікування обома схемами дає схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і суттєво не модифікується за наявності ССС.

Поліморфізми IL-4 C/T і C/C порівняно з T/T сприяли пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL4. Натомість, поліморфізм T/T порівняно з C/T і C/C сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, С-реактивного білку, IL-6, TLR-2, TLR-4.

Поліморфізм IL-6 G/G порівняно з C/C сприяв пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL-4. Натомість, поліморфізм C/C порівняно з G/G сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, I-L6, TLR-2, TLR-4.

Встановлено, що поліморфізми IL-4 C/T і C/C обумовлюють достовірно відмінну від поліморфізму T/T динаміку 11 респонсивних показників перебігу бруцельозу; поліморфізм IL-6 G/G обумовлює достовірно відмінну від поліморфізмів G/C і C/C динаміку 11 респонсивних показників перебігу бруцельозу; модель динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу при поліморфізмах IL-4 C/T і C/C проти T/T співпадає з такою контрасту поліморфізму IL-6 G/G порівняно з C/C і стосується пришвидшеної нормалізації рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL-4.

Контрасти ефектів Arg/Gln гена TLR-2 (Arg753Gln) порівняно з Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln співнаправлені. Так, поліморфізми Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, IL-6, TLR-2, TLR-4.

Натомість, поліморфізм Gln/Gln гена TLR-2 (Arg753Gln) порівняно з поліморфізмами Arg/Gln і Arg/Arg сприяв пришвидшеній нормалізації гемоглобіну,

тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, ІЛ-4.

Не було встановлено переконливих доказів щодо достовірно відмінної динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу за поліморфізмів гена TLR-4 (Asp299Gly) A/A і G/G, але виявлялися часткові докази достовірно відмінної динаміки ряду респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу за поліморфізмів A/G і G/G, а саме поліморфізм A/G порівняно з G/G сприяв пришвидшеній нормалізації: ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4.

ВИСНОВКИ

1. Гострий бруцельоз залишається актуальною проблемою для багатьох країн світу, в тому числі і для Республіки Азербайджан. За оціночними даними ВООЗ, щорічно в світі налічується від 400 000 до 500 000 випадків бруцельозу. Дана хвороба характеризується великим поліморфізмом клінічних проявів, значною кількістю стертих форм, високим відсотком хронізації хвороби, як наслідком інвалідизації та втрати працездатності. Не дивлячись на постійне вдосконалення підходів до ранньої діагностики та питань лікування гострого бруцельозу, рівень захворюваності бруцельозом, особливо на ендемічних територіях невпинно зростає. Залишаються не вивченими питання впливу генетично детермінованої схильності до бруцельозу, важкості його перебігу та імунологічних зрушення в організмі зараженої людини.

2. Серед обстежених хворих на гострий бруцельоз переважали чоловіки, які склали (75,0±3,96)% осіб, (середній вік - 35,9±2,8 років). В 2,5 рази частіше гострий бруцельоз зустрічався серед мешканців сільської місцевості, найвищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів (у 64,17±4,38)% осіб. Основними шляхами інфікування бруцельозом були контактний у (45,0±4,54)% випадків та аліментарний (32,5±4,28)%. Встановлено, що чоловіки в 8,7 разів частіше інфікувалися при прямому контакті з інфікованими тваринами, тоді як жінки в 4,8 рази частіше інфікувалися при вживанні термічно не обробленої продукції тваринництва.

3. Основними клінічними симптомами у хворих на гострий бруцельоз були загальна слабкість, лихоманка, пітливість, артралгії, лімфаденопатія (у 87,50-42,50)% пацієнтів, частіше зустрічалася анемія (у 53,33% хворих), підвищення ШОЕ (у 72,50% хворих) та рівня СРБ. Сакроілеїт та периферичні артрити в 15,8 та в 12 разів відповідно частіше зустрічалися серед жінок, ніж серед чоловіків (p<0,01).

4. У 77,50% хворих з гострим бруцельозом були ознаки ураження серцево-судинної системи, серед яких найчастіше зустрічалися ослаблення I тону на верхівці (45,83±5,17)%, гіпотонія (40,83±5,09)% та кардіалгія неішемічного характеру (36,67±4,99)%, порушення автоматизму (67,54±4,85)% та процесів реполяризації шлуночків (31,65±4,82)%. Діастолічний розмір КДР та об'єм ЛШ КДІ у хворих на 11,91% та 8,33% перевищували такі показники у здорових осіб.

5. Рівні АЛТ, АСТ та ЛДГ у хворих на бруцельоз перевищував аналогічний показник у здорових осіб в 1,9 раз, відповідно в 2,5 раз, в 2,2 рази, відповідно. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим виявленням підвищеного рівня АЛТ (OR=3,65; 95 % CI [1,28-10,41]; p=0,015). Така сама асоціація виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ (OR=14,64; 95

% СІ [3,29-65,13]; $p=0,0004$). Гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляється у хворих на бруцельоз в порівнянні з практично здоровими особами.

6. Серед хворих на гострий бруцельоз в 3,95 рази частіше ніж у здорових осіб виявлялися носії гетерозиготного генотипу С/Т гену ІL-4(C-589Т), у яких був значно вищий ризик захворювання на бруцельоз ($\chi^2 = 29,73$; $p < 0,0001$; OR=9,63; 95% СІ [3.43 – 27.03]), тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR=0,10, 95% СІ 0,04–0,25). Встановлено, що генотип С/С гену ІL-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ($p < 0,05$). Серед носіїв генотипу Т/Т, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$; OR = 2.72; 95% СІ [0.52 – 14.14]). Рівень ІL-4 в сироватці крові у хворих на бруцельоз був в 1,8 разів вищий в порівнянні з здоровими особами, а серед носіїв С/С поліморфного генотипу (С-589Т) гену ІL-4 його рівень був в 1,2 - 1,44 рази вищим ніж у носіїв генотипу С/Т та Т/Т, відповідно. Чутливість та специфічність визначення вмісту ІL-4 в сироватці крові достовірна вища у пацієнтів із генотипом Т/Т (площа під кривою (AUC) 0,77 ($p=0,002$)), ніж у обстежених із генотипом С/С (AUC 0,478 ($p=0,727$)).

7. Гомозиготний генотип G/G гена ІL-6 (-174 G/C) достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, у порівнянні з хворими з важким перебігом (OR=17.41; 95% СІ [2.11 – 143,50]; $\chi^2 = 12,22$; $p=0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом бруцельозу достовірно частіше реєструвався генотип G/C (OR=0.09; 95% СІ [0.02 – 0,47]; $\chi^2 = 12,22$; $p=0,002$). Серед носіїв С/С поліморфного (-174 G/C) гену ІL-6, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 12.26$; $p=0.002$; OR = 0.97; 95% СІ [0.28 – 3.41]), тоді як носійство гомозиготного генотипу G/G, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0.16, 95% СІ [0.05 – 0.50])

8. Серед хворих на гострий бруцельоз в 9,44 рази частіше в порівнянні зі здоровими зустрічалися носії генотипу A/G гена TLR-4 (Asp299Gly), яких було також майже в 2 рази більше при середньому ступеню важкості захворювання та ніж при легкому. Серед носіїв генотипу A/G, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$; OR = 24.29; 95% СІ [5.45 - 108.37]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0.06, 95% СІ [0.02 - 0.20]) Чутливість та специфічність визначення вмісту TLR-4 в сироватці крові була достовірно вищою у пацієнтів із генотипом G/G ((AUC 0,885 ($p=0,0001$)), та генотипом A/G (AUC- 0,673 ($p=0,001$)).

9. Носії генотипу Gln/Gln гена TLR-2 (Arg753Gln) в 2,1 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб. Частота носіїв гетерозиготного генотипу Arg/Gln гена TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз становила 0,283, що визначало значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз ($\chi^2 = 4,29$; $p = 0,04$; OR = 2,57; 95% СІ [0,83 - 7,92]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0,34, 95% СІ [0,13 - 0,89]). Гомозиготний генотип Gln/Gln достовірно частіше зустрічався серед хворих на бруцельоз з важким перебігом, в

порівнянні з хворими з легкої ступенем тяжкості (OR = 0.01; 95% CI [0,00 - 0,05]; $\chi^2 = 54,41$; $p = 0,002$). Носії мутантного гомозиготного генотипу Gln/Gln мали підвищений ризик захворіти гострим бруцельозом з ураженням серцево-судинної системи ($\chi^2 = 5.68$; $p = 0,02$; OR = 2.48; 95% CI [0.53 - 11.61]) та з ураженням печінки ($\chi^2 = 17.52$; $p = 0.0002$; OR = 4.81; 95% CI [0.98 – 23.59])

10. Проведений за допомогою постеріорної крос-валідації* leave-one-out* для тестування прогностичної спроможності моделі аналіз встановив зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу A/G гена TLR-4 в порівнянні з носіями генотипу G/G та на 56,39% носіїв генотипу A/A в порівнянні з носіями генотипу G/G. Ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи при генотипі G/C гена IL-6 при порівнянні з генотипом C/C зменшується на 20,54% та збільшується на 27,31% при збільшенні вмісту IL-6 в сироватці крові на 100% понад верхню границю норми

11. Не було виявлено достовірної різниці в ефективності обох схем лікування гострого бруцельозу за динамікою 11 ознак перебігу, що суттєво не модифікувалося за наявності серцево-судинної патології. Спостерігалось зниження рівнів АЛТ, АСТ в сироватці крові в 1,7-1,9 разів, рівнів IL-4 та IL-6 в сироватці крові в 1,6 - 1,8 рази та TLR-4, TLR-2 в 1,33- 1,6 рази після проведеної терапії. Багатофакторний аналіз коваріацій (MANCOVA) встановив, що контрасти ефектів Arg/Gln порівняно з Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln співнаправлені. Поліморфізми Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, рівнів АЛТ IL6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові та СРБ.

Практичні рекомендації

1. Хворі з гострим бруцельозом потребують більш прискіпливого дослідження стану гепатобілярної та серцево-судинної систем з обов'язковим застосуванням інструментальних методів обстеження з метою раннього виявлення ознак їх ураження та вчасного залучення відповідних лікувальних заходів.

2. В практичну діяльність лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики-сімейної медицини в діагностичний алгоритм у хворих на бруцельоз доцільно включати дослідження на поліморфізм TLR-4 (Asp299Gly) та TLR-2 (Arg753Gln), оскільки дані поліморфізми можуть слугувати предикторами тяжкості бруцельозу та розвитком ускладнень.

3. В алгоритм діагностичних процедур хворих на гострий бруцельоз, особливо з коморбідними захворюваннями ССС та гепатобілярної систем доцільно включати дослідження поліморфізму (-174 G/C) гену IL-6. Оскільки хворі гострим бруцельозом з мутантним гомозиготним C/C генотипом мають схильність до розвитку ускладнень з боку ССС та гепатобілярної систем.

4. У комплекс обстежень хворих на гострий бруцельоз доцільно включати дослідження поліморфізму IL-4(C-589T). Хворим з мутантним гомозиготним T/T генотипом або гетерозиготним генотипом C/T, які є предикторами схильності до розвитку гострого бруцельозу, слід вчасно розпочати комбіновану антибактеріальну терапію і проводити постійний моніторинг її ефективності з визначенням рівнів IL-4 в сироватці крові у динаміці.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гусейнов Е.М. Клініко-імунологічні особливості гострого бруцельозу. Вісник морфології. 2016. № 1. Т. 22. С. 158-160.
2. Huseynov E.M. The features of acute brucellosis in the Republic of Azerbaijan. «EUREKA: Health Sciences». 2016. №. 6. С. 10-15.
3. Гусейнов Е.М. Клініко-епідеміологічні особливості гострого бруцельозу. Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Української військово-медичної академії. 2016. № 45(2). С. 83-86.
4. Huseynov E.M. Peculiarities of TLR-2 (Arg753Gln) and TLR-4 (Asp299Gly) polymorphism prevalence in patients with acute brucellosis with cardiovascular lesions. Journal of Education, Health and Sport. 2018. № 8 (10). P. 513–520.
5. Huseynov E.M. Epidemiological features of brucellosis in the Republic of Azerbaijan at the present stage. Journal of Education, Health and Sport. 2018. № 8 (11). P. 887–895.
6. Мороз Л.В., Гусейнов Е.М., Андросова, О.С. Ураження печінки при гострому бруцельозі. Гепатологія. 2018. № 3 (41). С. 30-36. *(Дисертант сформулював ідею, здійснив підбір пацієнтів, провів аналіз та статистичну обробку даних, підготував роботу до друку).*
7. Гусейнов Е.М. Роль поліморфізму гену ІЛ-6 (-174С/Г) у хворих на гострий бруцельоз. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 7 (27). С. 19-22.
8. Huseynov E.M. ІЛ-4 polymorphism in patients with acute brucellosis in the Republic of Azerbaijan. «EUREKA: Health Sciences». 2018. №. 6. С. 10-14.
9. Гусейнов Е.М., Старжинська О.Л. Особливості ураження серцево-судинної у хворих з гострим бруцельозом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018. № 4. Т. 22. С. 616-620. *(Дисертант узгодив ідею, провів огляд літератури, виконав підбір пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготував роботу до друку).*
10. Гусейнов Е.М. Особливості поширеності поліморфізму (С-589Т) гену ІЛ-4 у хворих з ураженням печінки при гострому бруцельозі. Гепатологія. 2019. № 2 (44). С. 21-27.
11. Гусейнов Э.М. Динамика показателей TLR-2 и TLR-4 у пациентов с острым бруцеллезом до и после лечения. Sağlamlıq. 2019. № 4, С. 216-222.
12. Гусейнов Э.М. Полиморфизм TLR-4 у больных острым бруцеллезом в Республике Азербайджан. Sağlamlıq. 2019. № 2, С. 91-96.
13. Гусейнов Э.М. Особенности распространенности полиморфизма (С-589Т) гена ІЛ-4 у больных с поражением сердечно-сосудистой системы. Современные аспекты азербайджанской медицины. 2019. № 2, С. 57-62.
14. Huseynov E.M. Prognosis of complications of acute brucellosis from hepatobiliary and cardiovascular systems. Journal of Education, Health and Sport. 2019. № 9 (2). P. 607–614.
15. Huseynov E.M. Prevalence of polymorphism (-174 G/C) of ІЛ-6 gene in patients with acute brucellosis and hepatobiliary system damage. Journal of Education,

Health and Sport. 2019. № 9 (4). P. 618–626.

16. Гусейнов Э.М. Особенности распространенности полиморфизма (-174 G/C) гена IL-6 и его связь с уровнем IL-6 в сыворотке крови у больных с острой формой бруцеллеза в Азербайджане. АТЖ. 2019. №. 1. С. 127-132.

17. Гусейнов Е.М. Поширеність поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих з гострим бруцельозом з ураженням печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. № 2. Т. 23. С. 226-222.

18. Гусейнов Э.М., Мороз Л.В., Андросова О.С. Особенности распространенности полиморфизма (С-589Т) гена IL-4 и его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови у больных с острым бруцеллезом в Республике Азербайджан. Georgian medical news. 2019. № 3 (288). С. 120-125. *(Здобувачем проведений аналіз літератури за темою публікації, відбір хворих, клінічні спостереження, сформульовані висновки, підготовлена стаття до друку).*

19. Гусейнов Е.М. Клінічні, епідеміологічні та лабораторні особливості гострого бруцельозу в Республіці Азербайджан. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. № 1. Т. 23. С. 167-171.

20. Гусейнов Э.М. Особенности распространенности полиморфизма (Arg753Gln) гена TLR-2 у больных с острым бруцеллезом в Азербайджанской республике //Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology. 2019. № 1. Т. 7. – С. 29-34.

21. Гусейнов Е.М. Динаміка біохімічних показників, IL-4 та IL-6 при гострому бруцельозі під впливом лікування. Інфекційні хвороби. 2019. №. 2. С. 29-33.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Мороз Л.В., Гусейнов Е.М. Функціональні зміни печінки у хворих на бруцельоз. Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України (Алушта, 3-4.10.2013 р.). Алушта, 2013. С. 267-268. *(Здобувачем проведений відбір групи хворих, проаналізовані отримані результати, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).*

23. Гусейнов Е.М. Клінічні особливості та зміни імунологічних показників у хворих на гострий бруцельоз. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Вінниця, 29-30 вересня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 53-54.

24. Гусейнов Е.М. Епідеміологічні особливості гострого бруцельозу. Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчя створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 12-13 травня 2016 р.). Львів, 2016. С. 91-93.

25. Гусейнов Э.М. Клинико-эпидемиологические особенности и изменения иммунологических показателей у больных острым бруцеллезом. Материалы V национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и

иммунореабілітації (Баку, 21 октября 2016 г.). Баку, 2016. С. 62-63.

26. Мороз Л.В., Гусейнов Е.М. Сучасний стан проблеми гострого бруцельозу в Республіці Азербайджан. Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 99-101. *(Здобувачем проведений огляд літератури за темою публікації, проведений збір матеріалу, сформульовані висновки).*

27. Зміни імунологічних показників у хворих на гострий бруцельоз/ Л.В. Мороз, Е.М. Гусейнов, Д.Ф. Кириченко, О.Ф. Шкондіна, Т.В. Кириленко. Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ. 25-26 травня 2017 р., м. Суми: СДУ. 2017. С. 187-189. *(Дисертантом проведений збір, аналіз та узагальнення матеріалу).*

28. Гусейнов Е.М. Епідеміологічні особливості гострого бруцельозу в Республіці Азербайджан. Матеріали терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ ім. М.І. Пирогова клініки МКЛ №1 м. Вінниці (Вінниця, 10 лютого 2017 р.). Вінниця, 2017. С. 15-16.

29. Гусейнов Е.М. Особливості ураження серцево-судинної системи у хворих з гострим бруцельозом. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (4–5 квітня 2019 р., м. Київ, Україна). Актуальна інфектологія. 2019. № 7 (2). С. 89-90.

АНОТАЦІЯ

Гусейнов Ельчин Мамед огли. Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування гострого бруцельозу шляхом співставлення епідеміологічних та клінічних особливостей захворювання з маркерами запалення, поліморфізмом генів IL-4(-6), TLR-2(-4) та розвитком ускладнень.

Доповнені наукові дані про епідеміологічні аспекти поширеності гострого бруцельозу та клінічний перебіг захворювання враховуючи гендерні, вікові, професійні та сезонні особливості інфекційного процесу. Детально дослідженні та проаналізовані дані щодо ураження серцево-судинної та гепатобіліарної систем при гострому бруцельозі.

Встановлено поширеність поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4) в залежності від ступеня важкості перебігу гострого бруцельозу та розвитку ускладнень. Розширені уявлення про прогностичні чинники розвитку ускладнень з боку серцево-судинної та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від активності запального процесу та поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4).

Доповнені дані щодо ефективності різних схем лікування гострого бруцельозу

та динаміку про- та протизапальних інтерлейкінів, а також TLR-2(-4) до та після терапії.

Ключові слова: гострий бруцельоз, поліморфізм, генотип, інтерлейкін, Toll-подібний рецептор, ускладнення, прогнозування, ефективність лікування.

АННОТАЦИЯ

Гусейнов Эльчин Мамед оглы. Клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика, лечение и прогноз острого бруцеллеза. – на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики и лечения острого бруцеллеза путем сопоставления эпидемиологических и клинических особенностей заболевания с маркерами воспаления, полиморфизмом генов IL-4 (-6), TLR-2 (-4) и развитием осложнений.

Дополнены научные данные об эпидемиологических аспектах распространенности острого бруцеллеза и клинического течения заболевания, учитывая гендерные, возрастные, профессиональные и сезонные особенности инфекционного процесса. Подробно исследованы и проанализированы данные по поражению сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем при остром бруцеллезе.

Установлена распространенность полиморфизма генов IL-4 (-6), TLR-2 (-4) в зависимости от степени тяжести течения острого бруцеллеза и развития осложнений. Дополнены представления о прогностических факторах развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у больных острым бруцеллезом в зависимости от активности воспалительного процесса и полиморфизма генов IL-4 (-6), TLR-2 (-4).

Дополнены данные об эффективности различных схем лечения острого бруцеллеза и динамику про- и противовоспалительных интерлейкинов, а также TLR-2 (-4) до и после терапии.

Ключевые слова: острый бруцеллез, полиморфизм, генотип, интерлейкин, Toll-подобный рецептор, осложнения, прогнозирование, эффективность лечения.

SUMMARY

Elchin Huseynov Mammad oglu. Clinical and epidemiological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of acute brucellosis. – As Manuscript.

The dissertation for a scientific degree of Doctor of Medical Sciences on the specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to increase of efficiency of diagnostics and treatment of acute brucellosis by comparison of epidemiological and clinical features of the disease with markers of inflammation, polymorphism of IL-4 (-6), TLR-2 (-4) genes and development of complications.

Scientific data on the epidemiological aspects of the prevalence of acute brucellosis and clinical course of the disease, taking into account the gender, age, occupational and

seasonal features of the infectious process are supplemented. It is established that among clinical manifestations of acute brucellosis on the background of general intoxication symptoms hepatolytic syndrome develops with the development of acute hepatitis in $35,83 \pm 4,37\%$ cases with a prevalence of 2.5 times of these symptoms in men and sacroileitis and peripheral arthritis in female is 15.8 and 12 times prevalence, respectively.

The research and the data on the defeat of the cardiovascular and hepatobiliary systems in acute brucellosis are studied in detail. In $77.50 \pm 3.81\%$ of persons, there were signs of heart damage, both directly in the myocardium, as evidenced by impaired repolarization and a decrease in the myocardial ejection fraction below 50-60%, and the cardiac system. It was found that the ALT level in serum was 1.9 times higher in the main group of patients with acute brucellosis than in the control group of almost healthy persons, and the level of AST in the serum was almost 2.5 times, respectively.

The prevalence of IL-4 (-6), TLR-2 (-4) gene polymorphism was determined depending on the severity of acute brucellosis and the development of complications. Expanded understanding of the prognostic factors for the development of complications from the cardiovascular and hepatobiliary systems in patients with acute brucellosis, depending on the activity of the inflammatory process and polymorphism of the genes IL-4 (-6), TLR-2 (-4). It was found that among carriers of C/T polymorphic (C-589T) gene IL-4, a significantly increased risk of acute brucellosis was detected ($\chi^2 = 29.73$; $p < 0.0001$; OR = 9.63; 95% CI [3.43 - 27.03]), whereas the carrier of the homozygous genotype C/C, on the contrary, had a protective effect on the development of acute brucellosis (OR = 0.10, 95% CI 0.04–0.25). The homozygous G/G genotype of the IL-6 polymorphic gene (-174 G/C) was found to be significantly more common among patients with acute brucellosis with mild severity compared with patients with severe (OR = 17.41; 95% CI [2.11 - 143.50]; $\chi^2 = 12.22$; $p = 0.002$). Whereas among patients with severe brucellosis, the G / C genotype was significantly more frequently determined (OR = 0.09; 95% CI [0.02 - 0.47]; $\chi^2 = 12.22$; $p = 0.002$). Carriers of the Gln/Gln genotype of the TLR-2 gene (Arg753Gln) were 2.1 times more likely to be found in patients with acute brucellosis than in healthy individuals. The frequency of carriers of the heterozygous Arg/Gln genotype of TLR-2 gene among patients with acute brucellosis was found to be 0.283, which determined a significantly increased risk of brucellosis disease ($\chi^2 = 4.29$; $p = 0.04$; OR = 2.57; 95% CI [0.83 - 7.92]), whereas the carrier of the homozygous Arg/Arg genotype, on the contrary, had a protective effect on the development of brucellosis (OR = 0.34, 95% CI [0.13 - 0.89]). The homozygous genotype Gln/Gln was significantly more common among patients with severe brucellosis compared with patients with mild severity (OR = 0.01; 95% CI [0.00 - 0.05]; $\chi^2 = 54.41$; $p = 0,002$).

Predictors of cardio-vascular and hepatobiliary systems lesions in patients with acute brucellosis were first analyzed and established depending on the polymorphism of IL-4, IL-6 and TLR-4, TLR-2 genes. It was found that among carriers of C/C polymorphic (-174 G/C) gene IL-6, a significantly increased risk of acute brucellosis with liver damage was determined ($\chi^2 = 12.26$; $p = 0.002$; OR = 0.97; 95% CI [0.28 - 3.41]), whereas the carrier of the homozygous genotype G / G, on the contrary, had a protective effect on the development of acute brucellosis with signs of acute hepatitis (OR = 0.16, 95% CI [0.05 - 0.50]).

For the first time, a 94.67% reduction in the risk of cardio-vascular complications in

patients with acute brucellosis of TLR-4 genotype A/G gene compared to G/G genotype carriers and 56.39% A/A genotype carriers compared to carriers of the G/G genotype.

Data on the efficacy of various treatment regimens for acute brucellosis and the dynamics of pro- and anti-inflammatory interleukins, as well as TLR-2 (-4) before and after therapy are completed. For the first time, using multivariate covariance analysis (MANCOVA), it was found that Arg/Gln and Arg/Arg polymorphisms of TLR-2 gene compared to Gln/Gln contributed to the accelerated normalization of ESR, CRP, ALT, IL-6, TLR-2, TLR-4 levels in the serum.

Key words: acute brucellosis, polymorphism, genotype, interleukin, Toll-like receptor, complications, prognosis, treatment effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІФА – імуноферментний аналіз

КДІ – індекс кінцевого діастолічного об'єму

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСІ – індекс кінцевого систолічного об'єму

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцевий систолічний розмір

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

СІ – серцевий індекс

ССС – серцево-судинна система

СРБ – С-реактивний білок

ТЗЛШ – товщина задньої стінки ЛШ

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УІ – ударний індекс

УЗД – ультразвукове дослідження

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ХОК – хвилинний об'єм кровотоку

А – швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ

Е/А – співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ

Е – швидкість раннього діастолічного наповнення

ІЛ – інтерлейкін

ІVRT – час ізоволуметричного розслаблення ЛШ

S – фракція передньо-заднього укорочення

Та – час пізнього діастолічного наповнення ЛШ

Tdec – час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ

Te – час раннього діастолічного наповнення ЛШ

TLR – Toll-подібні рецептори

Підписано до друку 15.11.2019 р. Замовл. №412.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 1,1 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

