

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова**  
**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГУСЕЙНОВ ЕЛЬЧИН МАМЕД ОГЛИ**

УДК: 616.981.42-07-08-037

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

14.01.13 – інфекційні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Гусейнов Ельчин Мамед огли

Науковий консультант: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця - 2019

## АНОТАЦІЯ

*Гусейнов Ельчин Мамед огли.* Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13. «Інфекційні хвороби» (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2019.

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.

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження та лікування 120 хворих на гострий бруцельоз. Серед обстежених хворих з гострим бруцельозом переважали особи чоловічої статі –  $75,0 \pm 3,96\%$  осіб. Найбільш часто гострий бруцельоз виявлявся в віці від 20 до 39 років –  $60,0 \pm 4,47\%$  осіб. При аналізі статево-вікових особливостей було встановлено, що в 7,5 разів частіше гострий бруцельоз зустрічався серед жінок віком від 40 до 49 років ( $p < 0,05$ )

Встановлено, що в 2,5 раз частіше на гострий бруцельоз хворіли особи, які проживають в сільській місцевості в порівнянні з мешканцями міст ( $p < 0,01$ ). Вивчаючи професійну діяльність хворих на гострий бруцельоз встановлено, що вищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів, а саме у  $64,17 \pm 4,38\%$  хворих порівняно з особами, професійна діяльність яких не пов'язана з тваринництвом. В переважній більшості випадків, а саме у  $57,5 \pm 4,51\%$  осіб, джерело інфекції встановити не вдалося або воно було змішаним. Основним шляхом інфікування у  $45,0 \pm 4,54\%$  випадків був контактний. Аліментарний шлях зараження був зафіксований у

32,5±4,28% осіб, а саме при вживання термічно необробленої продукції тваринництва.

Встановлено, що серед клінічних проявів гострого бруцельозу на тлі загальноінтоксикаційних симптомів розвивався гепатолієнальний синдром з розвитком гострого гепатиту у 35,83±4,37% випадків, з переважанням в 2,5 раз цих симптомів в осіб чоловічої статі. А також сакроілеїт та периферичні артрити із значним переважанням в осіб жіночої статі – в 15,8 та у 12 разів, відповідно.

У хворих на гострий бруцельоз були виявлені біохімічні маркери, які свідчили про цитолітичний синдром. Так, 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 в сироватці крові відповідно майже в 2,5 разів. Але разом з тим, серед хворих на гострий бруцельоз достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше реєструвався нормальний рівень АЛТ, а саме у 64,17±4,38% осіб, тоді як підвищений лише у 35,83±4,37% осіб.

Виявлено асоціативні зв'язки між статтю хворих на гострий бруцельоз та маркерами синдрому цитолізу. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціювалася 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 виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ в сироватці крові (OR=14,64; 95 % CI [3,29-65,13];  $p=0,0004$ ).

При ультразвуковому дослідженні 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.

Виявлено, що в групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки, артралгії, зниження апетиту та зниження маси тіла, зустрічалися в 1,6, 6,0 та 3,3 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з гепатобіліарною системою.

Ознаки ураження серця було виявлено у 77,50±3,81% осіб, як в вигляді безпосереднього ураження міокарду, про що свідчило порушення реполяризації

та зменшення фракції викиду міокарда нижче 50-60%, так і провідної системи серця.

Найбільш частими клінічними проявами ураження серцево-судинної системи у хворих з гострим бруцельозом були: ослаблення тонів серця – у  $45,83 \pm 5,17\%$  осіб, гіпотонія – у  $40,83 \pm 5,09\%$  осіб та кардіалгія неішемічного характеру – у  $36,67 \pm 4,99\%$  осіб .

Встановлені та деталізовані дані щодо поширеності 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).

Виявлено, 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 частота носійства гетерозиготного генотипу Arg/Gln гена TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз становила 0,283, що визначало 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]). Гомозиготний генотип Gln/Gln 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];  $\chi^2 = 54,41$ ;  $p=0,002$ ).

Вперше проаналізовані та встановлені предиктори ураження серцево-судинної та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2.

Встановлено, що серед носіїв C/C 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]).

Виявлено, що рівень IL-6 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз був в 2,0 рази вищим в порівнянні з аналогічним показником серед практично здорових осіб. Встановлено, що серед носіїв генотипу C/C рівень IL-6 в 1,46 раз був вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,2 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу G/C. Отже, прозапальна відповідь, а саме підвищення рівня IL-6, була достовірно вищою серед носіїв генотипу C/C та G/C ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи (OR = 7,52, 95% CI [2.61 - 21.67]), тоді як в разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи (OR = 0,13, 95% CI [0.05 - 0.38]); модель достовірна при  $\chi^2 = 17.98$ ,  $p < 0,0001$ . В той же час доведено, що серед носіїв генотипу A/G, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи ( $\chi^2 = 30.19$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 24.29; 95% CI [5.45 - 108.37]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ураженням серцево-судинної системи (OR = 0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

Вперше встановлено зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз серед носіїв генотипу A/G гена TLR-4 в порівнянні з носіями генотипу G/G та на 56,39% серед носіїв генотипу A/A в порівнянні з носіями генотипу G/G.

Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз в 1,2 рази був нижчим в порівнянні з практично здоровими особами. В той же час рівень ШОЕ достовірно відрізнявся між хворими з гострим бруцельозом до та після терапії, а також в порівнянні зі здоровими особами, а саме, в 3,2 рази рівень ШОЕ до лікування було вищим ніж в групі пацієнтів з гострим бруцельозом після закінчення повного курсу терапії та в 7,8 разів відповідно, ніж у практично здорових осіб.

Також достовірна різниця визначалася і при аналізі показників цитолітичного синдрому, а саме рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові до лікування були в 1,7 та 1,9 разів відповідно вищими в порівнянні з даними показниками після закінчення терапії та в 1,9 і в 2,5 разів в порівнянні з здоровими особами, відповідно.

Доповнені дані щодо ефективності різних схем лікування гострого бруцельозу та динаміку про- та протизапальних інтерлейкінів, а також TLR-2(-4) до та після терапії.

Виявлено, що рівень IL-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив  $11,30 \pm 0,71$  пг/мл, а рівень IL-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.

Доведено, що рівні IL-4 та IL-6 в сироватці крові 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 практично здоровими особами

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 –  $6286 \pm 349$  пг/мл, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників після терапії

Обґрунтовано, що лікування хворих на гострий бруцельоз обома схемами терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу.

Лікування гострого бруцельозу обома схемами етіотропної терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і суттєво не модифікувалося за наявності у даних пацієнтів патології серцево-судинної системи.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

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).

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 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, ІЛ-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 ІЛ-4(C-589T).

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

Обґрунтовано доцільність впровадження у практичну діяльність закладів охорони здоров'я, у діагностичний алгоритм обстеження хворих на 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 заходів.

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

### Список публікацій здобувача:

#### *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. IL-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 IL-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. Особенность 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. АТJ. 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 иммунореабилитации (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.

## SUMMARY

*Elchin Huseynov Mammad oglu.* Clinical and epidemiological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of acute brucellosis – qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.13. «Infectious Diseases» (22 - Healthcare). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

Thesis is dedicated towards efficiency increasing of diagnostics and treatment of acute brucellosis by means of comparison of epidemiological and clinical disease with

markers of characteristics of inflammation, genes polymorphism IL-4(-6), TLR-2(-4) and of complications development.

In the thesis results of investigation and treatment of 120 sick people with acute brucellosis. Among diagnosed people with acute brucellosis male ones were dominant – 75,0±3,96% people. More often acute brucellosis is observed in the age from 20 to 39 years – 60,0±4,47% people. Because of analysis of sexual and age characteristics it was established that acute brucellosis was diagnosed in 7,5 times more often among women in the age from 40 to 49 years ( $p<0,05$ )

It was established that in 2,5 times more often people were sick of acute brucellosis, who lived in the countryside in comparison with city inhabitants ( $p<0,01$ ). Studying the professional activity of sick people with acute brucellosis it was determined that the highest level of contamination was fixed among farm workers and veterinarians (64,17±4,38% in comparison with those people whose life is not connected with cattle breeding). In the most situations in 57,5±4,51% people the source of infection could not be established or it was mixed. The main source of infection in 45,0±4,54% situations was contacting. The alimentary way of infection was detected in 32,5±4,28% people especially while eating untreated animal production.

It was established that among clinical characteristics of acute brucellosis on the basis of general intoxication symptoms hepatolyenal syndrome develops with the development of acute hepatitis in 35,83±4,37% situations with domination in 2,5 times of these symptoms in the male people. And also sacroiliac disease and peripheral arthritis with predominance in female people – in 15,8 and in 12 times.

In the sick people with acute brucellosis biochemical markers were determined that witnesses of cytolytic syndrome. Level of alanine aminotransferase in the blood serum was in 1,9 times higher in the group of sick with acute brucellosis than in the group practically healthy people, and the level of alanine aminotransferase in the blood serum is higher in 2,5 times. But among sick people of acute brucellosis ( $p<0,05$ ) more often the normal level AAT was determined, but in 64,17±4,38% people, and as higher-only in 35,83±4,37% people.

Associative bonds between the sex of sick people with acute brucellosis and markers of cytolytic syndrome were detected. It was established that male sex among sick people with acute brucellosis was associated with higher ALT level in the blood serum (OR=3,65; 95 % CI [1,28-10,41]; p=0,015). The same association was determined as for the higher ALT level in the blood serum (OR=14,64; 95 % CI [3,29-65,13]; p=0,0004).

Because of ultrasound investigation of abdominal organs it was established that hepatomegalia and splenomegaly more often are observed in the sick people with acute brucellosis in comparison with practically healthy people in 12 and 4,8 times.

It was determined that sick people with acute brucellosis with symptoms of liver involvement, arthralgia, lose of appetite and weight were met in 1,6, 6,0 and 3,3 times more often than among patients, who did not have problems with the hepato-biliary system.

Symptoms of cardiac involvement were detected in 77,50±3,81% people in the form of myocardium involvement that testified the disturbance of repolarization and decrease of ejection fraction myocardium lower than 50-60%.

The most often clinical characteristics of cardiac involvement in sick people with acute brucellosis: weakening of the cardiac tones – in 45,83±5,17% people, hypotension– in 40,83±5,09% people and nonischemic cardialgia – in 36,67±4,99% people.

Detailed information as for spreading genes polymorphism IL-4(-6), TLR-2(-4) depending on the stage of acute brucellosis and development of complications was determined. Information as for prognostic development factors of the cardiac and gastrointestinal systems in the sick people with acute brucellosis was obtained and dependent on the activity of inflammation and genes polymorphism IL-4(-6), TLR-2(-4).

It was established that among people with gene IL-4 polymorphism (S-589T) there was higher exposure to acute brucellosis ( $\chi^2=29,73$ ; p<0,0001; OR=9,63; 95% CI [3.43 – 27.03]), but homozygous genotype carrier state C/C had few defensive effects as for development of acute brucellosis (OR=0,10, 95% CI 0,04–0,25).

It was determined that homozygous genotype G/G of gene polymorphism IL-6 (-174 G/C) was more often met among sick with acute brucellosis with light severity level in comparison with sick with hard severity level (OR=17.41; 95% CI [2.11 – 143,50];  $\chi^2= 12,22$ ;  $p=0,002$ ). But among sick people with severe level of acute brucellosis the genotype was G/C (OR=0.09; 95% CI [0.02 – 0,47];  $\chi^2= 12,22$ ;  $p=0,002$ ).

It was established that frequency of heterozygous genotype gene TLR-2 carrier state Arg/Gln among sick people with acute brucellosis was 0,283 that increased the exposure to acute brucellosis ( $\chi^2 = 4,29$ ;  $p = 0,04$ ; OR = 2,57; 95% CI [0,83 — 7,92]), but homozygous genotype carrier state Arg/Arg, had less protective effect as for the development of acute brucellosis (OR = 0,34, 95% CI [0,13 - 0,89]). The homozygous genotype Gln/Gln was more often met among patients with acute brucellosis with a severe level in comparison with sick people with a light severe level (OR = 0.01; 95% CI [0,00 - 0,05];  $\chi^2 = 54,41$ ;  $p=0,002$ ).

Predictors of cardiac and gastrointestinal systems involvement were the first time analyzed and established in the sick people with acute brucellosis depending on gene polymorphism IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2.

It was defined that among polymorphous genotype IL-6 carrier C/C state (-174 G/C) the increased level of acute brucellosis with liver involvement ( $\chi^2 = 12.26$ ;  $p=0.002$ ; OR = 0.97; 95% CI [0.28 – 3.41]) was stated but homozygous genotype carrier state had less protective effect as for the development of acute brucellosis with symptoms of acute hepatitis (OR = 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

It was determined that level IL-6 in the blood serum of sick people with acute brucellosis was in 2 times higher in comparison with the same figure among healthy people. It was defined that among carriers of genotype C/C level IL-6 in 1,46 times was higher in the sick people with acute brucellosis in comparison with carriers of genotype G/G and in 1,2 times was higher comparing to carriers of genotype G/C. So, increase of level IL-6 was quite higher among carriers of genotype C/C and G/C ( $p<0,05$ ).

It was established that carrier of allelic gene G polymorphous (Asp299Gly) gene TLR-4 had the increased risk of obtaining acute hepatitis with damages of



cardiovascular system (OR = 7,52, 95% CI [2.61 — 21.67]) but in the case of allele gene A it was the decreased risk of acute hepatitis with damages of cardiovascular system (OR = 0,13, 95% CI [0.05 - 0.38]); the model is actual when  $\chi^2 = 17.98$ ,  $p < 0,0001$ . But at the same time among carriers of genotype A/G there was the increased exposure to acute brucellosis with damages of cardiovascular system ( $\chi^2 = 30.19$ ;  $p < 0,0001$ ; OR= 24.29; 95% CI [5.45 - 108.37]), but the homozygous genotype carrier state had less protective effect as for development of acute brucellosis with damages of cardiovascular system (OR = 0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

It was determined that 94,67% decrease of complications development of cardio-vascular system was in the sick people with acute brucellosis among carriers of genotype A/G gene TLR-4 in comparison with carriers of genotype G/G and 56,39% decrease among carriers of genotype A/A in comparison with carriers of genotype G/G.

It was defined that Hb level of sick people with acute brucellosis was in 1,2 times lower in comparison with almost healthy people. At the same time ESR was quite different among sick with acute brucellosis before and after therapy, and also in comparison with healthy people, who had in 3,2 times ESR before treatment was higher than in the group of patients with acute brucellosis after the ending of the full course of therapy and in 7,8 times than in practically healthy people.

Also the correct difference was defined while analysis of the figures of cytolytic syndrome, and the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the blood serum before treatment were in 1,7 and 1,9 times were higher in comparison with figures after the ending of the full course of therapy and in 1,9 and 2,5 times in comparison with healthy people.

Information as for the effectivity of different schemes of treatment of acute brucellosis and dynamics of anti-inflammatory interleukines and also TLR-2(-4) before and after therapy.

It was determined that the level IL-4 in the blood serum of sick people with acute brucellosis before treatment was  $11,30 \pm 0,71$  pg/ml, and the level was IL-6 –  $15,29 \pm 1,43$  pg/ml against  $15,29 \pm 1,43$  pg/ml and  $8,5 \pm 0,85$  pg/ml after the therapy.

It was proved that levels IL-4 and IL-6 in the blood serum were in 1,6 and in 1,8 times higher than in the sick people with acute brucellosis before treatment than after, and in 1,8 and in 2,0 higher than in comparison with healthy people.

It was defined that the level TLR-4 in the blood serum in the sick people with acute brucellosis before treatment was  $420,4 \pm 12,3$  pg/ml, and the level TLR-2 –  $6286 \pm 349$  pg/ml, that was quite different from the same results after therapy.

It was established that treatment of sick people with acute brucellosis by means of both schemes of therapy had less similar results according to the dynamics of 11 features of acute brucellosis.

The treatment of acute brucellosis with the help of both schemes of etiotropic treatment had less similar results according to the dynamics of 11 features of acute brucellosis and did not modify with the presence of cardio-vascular pathology in the patients.

### **Scientific novelty of the obtained results.**

Scientific data on the epidemiological aspects of the prevalence of acute brucellosis and the clinical course of the disease are added, taking into account the gender, age, occupational and seasonal features of the infectious process. The research and the data on the damage of the cardiovascular and hepatobiliary systems in acute brucellosis are studied in detail.

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.

Understanding of the prognostic factors for the development of complications from the cardiovascular and hepatobiliary systems in patients with acute brucellosis are expanded, depending on the activity of the inflammatory process and polymorphism of the genes IL-4 (-6), TLR-2 (-4).

It was proved that among the patients with acute brucellosis 9.44 times more often were carriers of the genotype A/G of the TLR-4 gene (Asp299Gly) compared with healthy and that the carrier of this genotype identified a significantly increased risk of brucellosis disease with CVS.

Understanding of prognostic factors for the development of complications by CVS and hepatobiliary systems in patients with acute brucellosis are expanded, depending on the activity of the inflammatory process and polymorphism of the genes IL-4 (-6), TLR-2 (-4). For the first time, a 94.67% reduction in the risk of complications from CVS 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 are added, as well as TLR-2 (-4) before and after therapy. 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.

#### **The practical significance of the results obtained.**

The results obtained during the comprehensive study became the basis for providing information to specialists dealing with the problem of assisting patients with zoonotic infections about the epidemiological and clinical features of acute brucellosis in the territory of the Republic of Azerbaijan.

The feasibility of including the definition of IL-4 (C-589T) polymorphism is substantiated in the complex of examinations of patients with acute brucellosis.

In the complex of examinations of patients with acute brucellosis, especially with comorbid diseases of the CVS and hepatobiliary systems, it is advisable to include studies of polymorphism of the IL-6 gene. Determination of the mutant genotype of which indicates a tendency to develop complications that will ensure timely delivery of specialized medical care.

The expediency of introduction into practical activity of health care institutions, in diagnostic algorithm of examination of patients with brucellosis, studies on polymorphism of TLR-4 and TLR-2 genes, as these polymorphisms can act as predictors of the severity of the course of acute brucellosis is substantiated.

The results of the comprehensive study have led to the introduction of a more thorough study of the state of the hepatobiliary system and CVS in patients with acute brucellosis with the obligatory use of modern laboratory and instrumental methods of examination with the purpose of early detection of signs of their lesion and timely involvement of appropriate therapeutic measures.

**Key words:** acute brucellosis, polymorphism, genotype, interleukine, Toll-like receptor, complications, prognosis, treatment efficacy

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	25-27
ВСТУП .....	28-39
РОЗДІЛ 1. ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	40
1.1 Епідеміологічна характеристика гострого бруцельозу в світі та Республіці Азербайджан.....	40-49
1.2 Клінічні особливості перебігу гострого бруцельозу, в тому числі з боку гепатобіліарної та серцево-судинної систем .....	50-56
1.3 Особливості патогенезу гострого бруцельозу (цитокіновий профіль, TLR-4, TLR-2).....	56-63
1.4 Сучасні аспекти лікування гострого бруцельозу.....	63-69
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	70-88
2.2. Методи дослідження.....	89
2.2.1. Клініко-епідеміологічні методи дослідження.....	89
2.2.2. Лабораторні методи дослідження.....	89-90
2.2.3. Методи дослідження серцево-судинної системи.....	90-91
2.2.4. Методи дослідження гепатобіліарної системи.....	91-92
2.2.5. Серологічні та молекулярно-біологічні методи дослідження.....	92-96

2.2.6. Статистичні методи дослідження.....	96-98
--	-------

## РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ.....99

3.1. Особливості ураження гепатобіліарної системи.....	99-108
--	--------

3.2. Особливості ураження серцево-судинної системи.....	108-123
---	---------

## РОЗДІЛ 4. ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ІL-4 ТА ІL-6 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЯМИ ІL-4 ТА ІL-6 В СИРОВАТЦІ КРОВІ.....124

4.1. Поширеність поліморфізму rs2243250 (C-589T) гена ІL-4 у хворих на гострий бруцельоз.....	124-132
---	---------

4.2. Поширеність поліморфізму rs2243250 (C-589T) гена ІL-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи.....	132-137
--	---------

4.3. Поширеність поліморфізму rs2243250 (C-589T) гена ІL-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження серцево-судинної системи.....	137-140
---	---------

4.4. Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена ІL-6 у хворих на гострий бруцельоз.....	140-144
---	---------

4.5. Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена ІL-6 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи.....	145-148
--	---------

4.6. Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена ІL-6 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження серцево-судинної системи.....	148-154
---	---------

РОЗДІЛ 5. ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ TLR-4 ТА TLR-2 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЯМИ TLR-4 ТА TLR-2 В СИРОВАТЦІ КРОВІ.....155

5.1. Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз.....155-161

5.2. Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи.....162-165

5.3. Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження серцево-судинної системи.....165-169

5.4. Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз.....169-173

5.5. Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи.....173-176

5.6. Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження серцево-судинної системи.....177-186

РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗ ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ.....187-206

РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО БРУЦЕЛЬОЗУ.....207

7.1. Динаміка лабораторних показників до та після етіотропної терапії гострого бруцельозу.....207-209

7.2. Аналіз впливу на перебіг гострого бруцельозу різних схем лікування при різних поліморфізмах генів IL-4(-6) та TLR-2(-4).....	209-233
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	234-262
ВИСНОВКИ .....	263-266
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	267
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	268-299
ДОДАТКИ.....	300-328



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатаамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
ВТС	– відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГГТ	– гамаглутаматтрансфераза
іММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ЕКГ	– електорокардіограма
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
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лужна фосфатаза
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
ПАМС	– патоген-асоційовані молекулярні структури
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РКМТ	– котрімоксазол і рифампіцин
РХВ	– рівновага Харді-Вайнберга
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
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
А	– швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ
DG	– доксициклін і гентаміцин
DR	– доксициклін і рифампін
Е/А	– співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ
Е	– швидкість раннього діастолічного наповнення
IFN	– інтерферон
IFN $\gamma$	– інтерферон $\gamma$
Ig M	– імуноглобулін М
Ig G	– імуноглобулін G
IL	– інтерлейкін
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення ЛШ
LPS-сигнальний рецептор	– ліпополісахаридний сигнальний рецептор
NF-kB	– транскрипційний фактор kB
PAMP	– патоген асоційований молекулярний патерн
S	– фракція передньо-заднього укорочення
SD	– стрептоміцин і доксициклін
s-LPS	– гладенькі ліпополісахариди
ST	– стрептоміцин і тетрациклін
Ta	– час пізнього діастолічного наповнення ЛШ
Tdec	– час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ
Te	– час раннього діастолічного наповнення ЛШ

Th1 – Т-хелпери  
TLR – Toll-подібні рецептори

## ВСТУП

### Актуальність теми

Бруцельоз є однією з найбільш поширених зоонозних інфекцій в світі [17, 55, 274]. Щорічно реєструється приблизно 500 тис. нових випадків бруцельозу [245, 248]. Однак прогалини у офіційних даних країн Східної Європи та Середньої Азії значно обмежують розуміння реального масштабу проблеми [90, 99].

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 [99, 162], 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 [167].

Найбільш поширеними клінічними проявами бруцельозу серед людської популяції є лихоманка, пітливість, біль в опорно-руховому апараті, лімфаденопатія та гепатоспленомегалія [52, 115, 155, 269].

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 [85, 303].

Летальність при неускладненому бруцельозі коливається в межах від 1% до 5% випадків, серед хворих, які своєчасно не отримали етіотропного лікування [312].

При бруцельозі патологічні зрушення можуть виникати в будь-якому органі людського організму [232]. 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 [56, 85, 305]. Тоді як, ускладнення зі сторони серцево-судинної системи (ССС) зустрічається трохи більше ніж у 2-10% пацієнтів. Частіше всього вражається ендокард та аортальний клапан [193, 246].

Бруцельоз у пацієнтів старшого віку перебігає важче та має гірший прогноз по відношенню до одужання, оскільки у цих пацієнтів часто спостерігається вікова дисфункція імунної системи [278].

Підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові, С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові, а також підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) були найбільш частими змінами в лабораторних показниках серед хворих на гострий бруцельоз, що є свідченням активного запального процесу [85].

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 [108, 219].

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 [288]. 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 [121, 241]. 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 [177, 242].

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 [86, 93]. На даний момент доступні дані щодо обмеження продукції інтерлейкіну-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 [76].

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 [122, 311]. 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 T-клітинної активації і визначають розвиток адаптивного імунної відповіді [260].

Важливим в патогенезі гострого бруцельозу є імунологічний дисбаланс, при цьому цитокіни грають одну з ключових ролей в модуляції імунної відповіді. Рівень сироваткового інтерлейкіну (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 генотипа 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 багатофункціональний цитокін, який відіграє важливу роль у запальних реакціях. Він продукується кількома типами клітин, такими як Т-лімфоцити, макрофаги, фібробласти та ендотеліальними клітинами [299]. На даний момент накопичені відомості щодо зв'язку поліморфізму IL-6(-174 G/C) та сприйнятливості до бруцельозу. В той же час ряд досліджень спростовує ці дані [68, 83, 175].

У хворих на бруцельоз можуть проявлятися різноманітні клінічні прояви та лабораторні зміни на різних клінічних стадіях: абнормальні лабораторні результати та ураження гепатобіліарної системи частіше зустрічаються у гострих випадках бруцельозу, тоді як ураження опорно-рухового апарату частіше зустрічається серед хворих на бруцельоз в підгострій або хронічній стадії [278].

Лікування гострого бруцельозу залишається дискусійною проблемою через розвиток можливих ускладнень, широкого спектра клінічних проявів, хронічного перебігу інфекції. До основних передумов одужання і відповіді на проведене лікування відноситься фактор своєчасного призначення комбінованої антибактеріальної терапії та оптимальний термін прийому препаратів [43].

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, 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.

Вперше в Республіці Азербайджан доповнені дані щодо клінічних особливостей гострого бруцельозу 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 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 системи 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 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 розпочати

комбіновану антибактеріальну терапію з проведенням постійного моніторингу її ефективності з визначенням рівнів ІЛ-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 ІЛ-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 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 заходів.

Матеріали дисертаційного 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 та на кафедрі інфекційних хвороб Азербайджанського медичного університету.

### **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 напрямок 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 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.

# РОЗДІЛ 1

## ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Епідеміологічна характеристика гострого бруцельозу в світі та Республіці Азербайджан

У світі існують більше 100 зоонозних інфекцій, актуальність яких обумовлена їх широким повсюдним поширенням в регіонах з тваринницькою орієнтацією господарства, недосконалістю протиепідемічних і протиепізоотичних заходів, постійним супер- і реінфікуванням в осередках інфекції, труднощами лабораторної та клінічної діагностики, високим потенціалом хронізації та інвалідизації населення, зумовленої несвоєчасним виявленням інфекції, неадекватним лікуванням і відсутністю реабілітації хворих та перехворілих [18,66, 89, 249, 312, 166, 61]. Одним з найбільш небезпечних і соціально значущих зоонозів, що вносять вагомий внесок в інвалідизацію населення, є бруцельоз. Бруцельоз вважається одним з найбільш поширених в світі зоонозних інфекційних захворювань. Він як і раніше займає перше місце серед професійних захворювань інфекційної та паразитарної етіології. Щорічно реєструють близько 500 тис. нових його випадків, хоча істина частота поширення бруцельозу у людей не відома.

Дана хвороба характеризується великим поліморфізмом клінічних проявів, значною кількістю стертих форм, значним відсотком хронізації хвороби, як наслідком інвалідизації та втрати працездатності. 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 [85, 179, 106, 135, 303, 304, 186, 156].



Бруцельоз (лихоманка мальтійська, середземноморська, гібралтарська, кіпрська, тифо-малярійна, хвороба Банга) це гостра, зоонозна, мультисистемна інфекція, викликана бактеріями роду *Brucella*. Збудник хвороби належить до другої групи патогенності, шляхи і фактори передачі інфекції різноманітні. Головне джерело інфекції - сільськогосподарські тварини, в основному дрібна та велика рогата худоба. Сприйнятливі до збудника бруцельозу та приймають участь у передачі хвороби домашні тварини (собаки, коти), представники дикої фауни (вовки, зайці, кабани, лосі), синантропні гризуни та птиця, а також кровосисні комахи (зокрема, кліщі). Причому кожен вид тварини уражається певним видом збудника бруцельозу. *Brucella abortus*, що циркулює серед великої рогатої худоби, *Brucella melitensis* – серед дрібної рогатої худоби, *Brucella suis* – серед свійських і диких свиней, *Brucella ovis* – серед вівцепоголів'я, в основному статевозрілих баранів, *Brucella canis* – серед свійських і службових собак [224, 137, 144, 240, 152]. Відомо ще два види бруцел, один з яких виділили від пустельних чагарникових щурів [10], а інший від морських ссавців. Загалом відомо 32 види збудник роду бруцел, з яких 17 є актуальними для людини [82, 140, 191, 62].

Найнебезпечними для людей є збудники *Brucella melitensis* біовари 1, 2, 3 та *Brucella suis*, біовар 1 та біовар 3 [133, 134, 189, 149].

Тому при проведенні лабораторної діагностики бруцельозу важливе значення має не тільки виділення культури патогена, а й її ідентифікація з визначенням видової належності. Це має велике епідеміологічне значення, особливо в разі міграції особливо патогенного для людини *B.melitensis* на велику рогату худобу. Визначення видів і біоварів бруцелл на конкретних територіях і в осередках інфекції має важливе епідеміологічне та епізоотологічне значення з точки зору класифікації вогнищ, оцінки ступеня напруженості епідемічного і епізоотологічного процесів, встановлення фактів міграції бруцел з одного виду тварин на інший, виявлення шляхів поширення збудника, вибору тактики лікування [22, 23, 35].

Проблема бруцельозу, як правило, асоціюється з сільськогосподарськими тваринами, але спостереження показують, що природним резервуару бруцел, в т.

ч патогенних для людей, можуть бути і дикі тварини [24, 151, 159], хоча їх епідеміологічне значення в підтримці захворюваності серед людей незрівнянно менше. У літературі є вказівки на можливість інфікування бруцелами навіть морських ссавців. Всі ці дані свідчать про дуже складні взаємозв'язки у живій природі і про те, що антропогенний вплив на навколишнє середовище може істотно впливати на циркуляцію патогенних для людини мікроорганізмів в природних резервуарах.

Бруцельоз – це хвороба, яка була відома ще стародавнім єгиптянам і грекам, та не втратила своєї актуальності і в наш час. Він поширений переважно у регіонах з розвинутим тваринництвом. Але за останні десятиріччя суттєво змінилася епідеміологія цієї хвороби під впливом різних соціально-економічних чинників, серед яких важливе місце належить міграційним процесам, що дало підставу віднести його до транскордонних інфекцій [42, 49].

У неблагополучних на бруцельоз регіонах зараження великої рогатої худоби частіше виникає в весняно-літній період при поширенні контактів тварин на пасовищах та водопоях. Важливу роль у розповсюдженні збудника відіграє приховане носійство бруцел у молодняка з неблагополучних господарств, що проявляється спалахом бруцельозу після вводу в господарство тварин, які не реагують на бруцельоз [44, 50]. В Україні епізоотичне значення мають популяції диких кабанів, особливо в південних регіонах, роль яких у підтриманні епізоотичного процесу бруцельозу серед свійських свиней встановлена вітчизняними науковцями [10]. Ці ж тварини можуть слугувати джерелом інфекції і для людини, до групи ризику в цьому випадку попадають мисливці та люди, що споживають дичину. У більшості випадків люди заражаються від домашніх хворих тварин при вживанні м'ясомолочних продуктів або при контакті з ними (догляд, годування, забій і ін.). Це обумовлює поширеність бруцельозу у всьому світі, і особливо в країнах, де розвинене тваринництво [4, 1, 41, 115].

Найбільш часто людина заражається бруцельозом від дрібної худоби, збудник якого (*B. melitensis*) викликає більшість важких форм захворювання. Досить часто людина заражається *B. abortus* від великої рогатої худоби, однак

клінічно виражену інфекцію реєструють в одиничних випадках. Механізм передачі збудника різноманітний. Передача від людини до людини може відбуватися трансплацентарно, через грудне вигодовування, рідше через статевий акт, трансплантацію органів і переливання крові. Передача також може реалізуватися через безпосередній контакт з інфікованими тваринами, їх тканинами (наприклад, плацентою або перерваними тканинами) або їх продуктами (наприклад, молочними продуктами) [290].

Хоча пастеризаційне молоко є ефективним засобом для знищення бруцел і запобігання інфекції у людей, ці запобіжні заходи практично не практикується в деяких країнах з обмежених ресурсами, через багаторічну культурну практику і узагальнену відсутність розуміння громадськістю про небезпеку споживання сирого молока [298].

Проблемою є зараження продовольчих товарів зі стихійних ринків, які переважають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, і часто перешкоджають дотриманню відповідних стандартів охорони здоров'я та безпеки до досягнення споживача [142].

Бруцельоз належить до ендемічних зоонозних інфекційних захворювань, ризику зараження яким піддаються переважно професійні групи людей. У той же час, як вже неодноразово зазначалося, в сучасному суспільстві важливим фактором поширення рідкісних, ендемічних, "екзотичних" інфекційних захворювань є зростання туризму і міграції населення [30, 94, 2, 201].

Особи, які здійснюють поїздки в країни та регіони, ендемічні по бруцельозу, піддають себе ризику інфікування в разі, якщо вони вживають в їжу місцеві делікатеси - продукти з козячого, овечого або верблюжого молока, а також - сири домашнього приготування. Все це вимагає від терапевтів і лікарів загальної практики не просто настороженості щодо бруцельозу, а й базових уявлень про етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічні прояви, ускладнення і методи діагностики даного інфекційного захворювання.

Контактний шлях зараження носить яскраво виражений професійний характер, так як зараження відбувається при попаданні навколоплідної рідини на

відкриті ділянки тіла (при отеленнях, догляді за новонародженими телятами, ягнятами) також контактний шлях інфікування є пріоритетним при обробленні туш, шкур інфікованих тварин. Заражаються в основному ветеринарні працівники, чабани, телятниці, доярки, працівники боєнь і м'ясокомбінатів. Аліментарний шлях передачі бруцел можливий при вживанні продуктів тваринництва, отриманих від заражених тварин. Епідемічне значення харчових продуктів і сировини тваринного походження визначають масивність обсіменіння, вид збудника, тривалість його збереження. Найбільшу небезпеку становлять сирі молочні продукти (молоко, бринза, сир, кумис та ін.), м'ясо і сировину (шерсть, каракулеві смушки і шкіра) від кіз і овець, хворих на бруцельоз. М'ясо представляє значно меншу епідеміологічну небезпеку, так як воно вживається після термічної обробки. Однак в ряді випадків при недостатній термічній обробці м'ясо і м'ясні продукти можуть стати причиною зараження бруцельозом [34, 35].

За класичним уявленням, передача бруцел від людини до людині рідкісна, але можлива. У спеціальній літературі є клінічні спостереження з описом передачі збудника трансплацентарно, під час пологів, при годуванні новонароджених, при переливанні крові [54], трансплантації кісткового мозку [112], статевим шляхом і нозокоміальне зараження медичного персоналу [213, 217].

В літературі описуються випадки зараження бруцельозом персоналу і частого інфікування спеціалістів-мікробіологів. Багаточисельні епідемічні спостереження не підтверджують можливості передачі бруцельозу від хворого людини до здорової. У практиці не зустрічається сімейних захворювань. Не відмічена внутрішньо лікарняна передача інфекції серед великих інфекційних стаціонарів [302].

Вплив клімато-географічних факторів на захворюваність бруцельозом носить, швидше за все, опосередкований характер, обумовлений їх впливом на господарську діяльність людини і, зокрема, процес обслуговування сільськогосподарських тварин. Особливої уваги заслуговує час отелень, окотів, догляд за тваринами в післяпологовий період, після самовільних абортів у інфікованих тварин, а також час стрижки овець. Максимальне число захворювань

на бруцельоз козяче-овечого типу доводиться на весняно-літній період. При зараженні бруцельозом від великої рогатої худоби сезонність виражена слабше, що пояснюється тривалим періодом лактації і зараженням в основному через молоко і молочні продукти. Проте поєднане вплив природних і економічних умов може сприяти укоріненню бруцельозу на тій чи іншій території [31, 98, 150, 212].

Отож, ризик передачі через внутрішньоматкове, грудне вигодовування, переливання крові, трансплантації кісткового мозку та статевий контакт все ще існують [213].

Основні передумови активізації механізму передачі інфекції, наявність яких може привести до виникнення бруцельозу на конкретній території, сформульовані в роботах Калиновського А.І. (2006): епізоотологічне ситуація в динаміці; професійний фактор; вікові групи населення; річне розподіл захворюваності (сезонний фактор); біологічні властивості і вірулентність бруцелл; міграція збудника на нетипового носія і ефективність системи інтеграції між зацікавленими організаціями. У сучасних умовах бруцельоз продовжує представляти високу епідемічну небезпеку, пов'язану з величезним поширенням. Незважаючи на обширний комплекс проведених у всьому світі заходів по ліквідації бруцельозу, він до цього часу залишається ендемічним для багатьох регіонів земної кулі [32].

Таким чином, не зважаючи на стабільне епізоотичне благополуччя щодо бруцельозу на території України існують потенційні ризики виникнення захворювання людей та сільськогосподарських тварин, джерелом інфекції в цих випадках можуть слугувати дикі та синантропні тварини, механічним переносником збудника – кровосисні комахи.

Ця інфекція поширена на всіх континентах світу, крім Антарктиди, але її вплив більше відчувається в країнах, що розвиваються, де він є ендемічним у тварин і людей. У деяких розвинених країнах, де хвороба була ліквідована, виникає повторне виникнення захворювання, оскільки захворювання, як видається, вимагає більшої території. Фактори ризику захворювання можуть відрізнятися в різних країнах і регіонах, але більшість факторів ризику схожі [2].

За останніми даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється приблизно 500 тис. нових випадків захворювання бруцельозом людей. Соціально-медична проблема бруцельозу характеризується особливостями клінічного перебігу цієї інфекції з досить частим розвитком хронічних рецидивних форм та інвалідизації, а також ураженням працездатного контингенту населення у віці від 20 до 50 років, що можливо пов'язано з професійним фактором [90, 57]. При цьому офіційні статистичні дані, що публікуються ВООЗ, нижче справжніх приблизно в 5 разів, так як іноземними дослідниками ці показники пояснюються відсутністю достатніх лабораторних досліджень [210, 214].

Не дивлячись на широке розповсюдження даної інфекції, виділяють території з вираженою ендемічністю щодо бруцельозу. Це насамперед країни в Середземноморському басейні, Аравійському півострові, індійському субконтиненті, западинах Мексики, Центральної і Південної Америки [265, 162]. В колишньому Радянському Союзі захворюваність становила 1,3 на 100000 населення, а в високо ендемічних районах Кавказу і Середньої Азії 3,6 на 10000 населення.

У Російській Федерації основне епізоотолого-епідеміологічне неблагополуччя по бруцельозу визначає Північно-Кавказький (Республіки Дагестан, Калмикія, Північна Осетія, Карачаєво-Черкеська, Кабардино-Балкарська і Ставропольський край) і Сибірський (р.Тива) Федеральні Округу, на які припадає понад 70% хворих людей бруцельоз (вперше встановленим), і велика частина пунктів, неблагополучних по бруцельозу тварин: більше 95% по бруцельозу великої та дрібної рогатої худоби.

Глобальна поширеність бруцельозу визначається як 500000 випадків на рік в 100 країнах і варіює від <0,01 до> 200 на 100,000 населення, але в цілому бруцельоз не реєструється в співвідношенні 1:26 (на один зареєстрований випадок припадає 26 незареєстрованих). Незважаючи на невисокий рівень офіційно реєстрованої захворюваності людей на бруцельоз протягом останніх 10-15 років в Російській Федерації (0,3 - 0,4, не вище 0,5 на 100 тис. населення), справжні показники набагато вище. При цьому, реєструють тільки вперше діагностовані

(свіжі) випадки, в той час як облік хронічних форм не ведеться. Відповідно, відсутні дані про справжню поширеність бруцельозу серед населення Росії [5]. У Республіках Середньої Азії і Казахстані, в тому числі і в Узбекистані, де розвинене тваринництво, щорічно реєструють випадки вперше діагностованого бруцельозу як серед дорослих, так і серед дітей. При цьому відсоток захворюваності у дітей набагато нижчий, ніж у дорослих [6, 109, 229]. Сім держав, що входили до складу колишнього Радянського Союзу, знаходяться у списку 25 країн з найвищою кількістю випадків захворювання людей на бруцельоз. Ця недуга є ендемічною у всіх країнах двох субрегіонів, де національні органи (влади) боролися із захворюванням протягом багатьох років (країни Центральної Азії та Східної Європи).

У країнах Східної Європи число випадків захворювання людей коливається від 21 до 64 на 1 млн осіб, за винятком колишньої Югославської Республіки Македонія, де цей показник склав 148. Показники країн Центральної Азії, у цілому, у десять разів вище (Казахстан – 116, Киргизстан – 362) за винятком Узбекистану (18 випадків). Ці дані значно вищі, ніж в інших країнах: Російська Федерація (РФ) – 4,1 випадку на 1 млн осіб, Греція – 21, Німеччина і Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії – 0,3, Канада – 0,09 [218, 261, 55]. Щорічно реєструється приблизно 500000 нових випадків інфікування серед людей [238, 58, 64, 164].

За даними Об'єднаного комітету експертів ВООЗ з бруцельозу, ця хвороба серед тварин реєструється у 155 країнах. Найвищий рівень захворюваності відмічається у країнах Середземноморського басейну (Греція, Італія, Португалія, Іспанія), Близького Сходу, Південно-Східної Азії, Африки, а також у Центральній та Південній Америці. В ендемічних регіонах захворюваність коливається від 0,01 і менше до 200 і більше на 100 тис. населення [13, 285]. В даний час, незважаючи на значні успіхи, досягнуті в боротьбі з бруцельозом, його вважають соціальною проблемою [3].

У 2006 р. в країнах ЄС зареєстровано 1313 випадків захворюваності на бруцельоз (0,20 на 100 тис. населення) [12]. У Німеччині, Данії, Швеції більшість

випадків пов'язана з інфікуванням за межами держави – «хвороба мандрівників» [17]. В Омані, Ізраїлі, Кувейті та Саудівській Аравії бруцельоз віднесено до хвороб, що повернулися [12]. На теренах близького зарубіжжя високий рівень захворюваності на бруцельоз реєструється у Республіці Казахстан, РФ, Азербайджані. В останній щорічно реєструються приблизно 450 нових випадків бруцельозу [238, 48].

Незважаючи на проведення протиепідемічних, протиепізоотичних і санітарно-гігієнічних профілактичних заходів, у Казахстані висока захворюваність на бруцельоз відмічається багато років – від 11,3 у 1990 до 13,2 на 100 тис. населення у 2010 рр. Найвищі показники визначалися у 2003 (21,5), 2004 (23,9), 2005 рр. (20,1). На епідеміологічну ситуацію з бруцельозу впливає існування активних торгівельних комунікацій у південних областях Республіки Казахстан як міжобласних, так і міждержавних, які зумовлюють розповсюдження інфекції внаслідок продажу та перегону худоби. Ці області й відіграють провідну роль у формуванні осередків бруцельозу [18]

Найбільш несприятливий працездатний прогноз формується в осіб, які перебувають в осередках бруцельозу великої рогатої худоби і осередках змішаного типу. Стертий, непомітний початок захворювання, повільне формування вогнищевих проявів хвороби, властиве первинно-хронічній формі бруцельозу при інфікуванні *B. abortus*, визначає виявлення таких хворих, як правило, тільки в період диспансеризації з лабораторним обстеженням професійних контингентів на бруцельоз [45, 211, 165].

Поширення бруцельозу на сучасному етапі пов'язане з одного боку з розвитком приватного тваринництва, безконтрольним завезенням великої і дрібної рогатої худоби з неблагополучних територій та з іншого боку - зі зниженням реальних можливостей здійснювати облік та вакцинопрофілактику поголів'я худоби приватного сектора, ослабленням ефективного санітарного нагляду за реалізацією продуктів тваринництва.

Широке поширення бруцельозу, виражена тенденція до зростання захворюваності, можливість несприятливих наслідків, що призводять до тривалої



втрати працездатності, а іноді і інвалідності визначають соціально-економічну значимість і актуальність цієї проблеми [35].

Неповна інформація щодо захворюваності пов'язана не тільки зі зниженням зверненнями сільських жителів за медичною допомогою, зменшенням обсягів планових диспансерних обстежень людей, що працюють в тваринництві, в тому числі власників худоби, а й з недосконалістю лабораторної діагностики бруцельозу, особливо його хронічних форм. Разом з тим, швидко і правильно поставлений діагноз, а також своєчасно розпочате лікування, значно скорочують частоту хронізації інфекційного процесу та інвалідності хворих.

У плані підвищення ефективності моніторингу бруцельозу велике значення має вибір оптимальних методів для якісного тестування хворих людей і тварин.

Широко відомі діагностичні методи не завжди можуть виявити всіх інфікованих, крім того мають місце випадки бруцельозу, що представляють особливі труднощі для діагностики. Розширення діагностичного арсеналу за рахунок нових методів імунодіагностики дозволить отримати нові відомості про особливості інфекційного і вакцинального процесів при бруцельозі.

Методичною основою епідеміологічного процесу служить ретроспективний епіданаліз, що дозволяє виявити пріоритетні фактори ризику, оцінити ефективність протиепідемічних заходів та встановити передумови ускладнення епідеміологічної ситуації по бруцельозу.

Також велике значення має оперативне обстеження за захворюваністю людей на бруцельоз з встановленням особливостей прояву захворюваності на різних адміністративних територіях, вдосконалення тактики епізоотологічного та епідеміологічного обстеження вогнищ бруцельозу з метою своєчасного внесення коректив в існуючу систему епіднагляду за бруцельоз. Епідеміологічний анамнез відіграє певну роль при підозрі на бруцельоз. Необхідно враховувати належність до групи ризику, перебування у регіонах, ендемічних щодо цієї хвороби.

## **1.2. Клінічні особливості перебігу гострого бруцельозу, в тому числі з боку гепатобіліарної та серцево-судинної систем**

Епідеміологічний анамнез може служити важливою підказкою при підозрі на бруцельоз. Оскільки інкубаційний період при бруцельозі може становити кілька тижнів, при зборі анамнезу потрібно звертати увагу на поїздки або відвідування регіонів, ендемічних по бруцельозу, слід активно цікавитись, які ласощі і делікатеси пацієнт там вживав. В будь-якому випадку слід пам'ятати, що епідеміологічні дані слід розглядати виключно як підказку, але не як підтвердження діагнозу.

Як показують багаточисельні клінічні спостереження [295], бруцельоз демонструє різноманіття своїх клінічних масок, що стає все більш і більш очевидним в міру розробники і клінічного використання сучасних методів діагностики [244].

Саме це актуалізує дану проблему з урахуванням особливостей сучасної епідеміологічної ситуації і поширеності бруцельозу в світі [247, 248, 146, 147, 46].

Бруцельоз є мультисистемним захворюванням, що проявляється великим поліморфізмом клінічних симптомів та ускладнень [84, 25].

Для сучасного бруцельозу характерна висока варіабельність клінічних симптомів. Це системне захворювання, при якому можливе ураження різних органів і систем, що зумовлено патогенезом – наявністю бактеріємії при гострому бруцельозі, та ендотоксикозу і системного запалення з втягненням у процес кістково-суглобової, серцево-судинної, сечостатевої, нервової, ендокринної систем, значним зниженням якості життя хворого [27, 28, 29, 30, 11, 19, 38, 246]

Хвороба має клінічно маніфестний і субклінічний перебіг. Клінічно маніфестний бруцельоз за перебігом буває гострим, підгострим і хронічним. Для гострого бруцельозу характерна гарячка – ремітуюча або хвилеподібна, озноб, пітливість, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, міалгії, артралгії, фіброзити. Клінічна картина гострого бруцельозу характеризується неспецифічними ознаками, внаслідок бактеріємії можливе ураження будь-якого органу. Для

клініки хронічного бруцельозу характерні вогнищеві ураження з боку різних органів і систем. Типова форма бруцельозу, при якій тривалість захворювання становить до 8 тижнів, характеризується неспецифічними проявами. Найбільш частою ознакою захворювання є підвищення температури тіла, яка більш ніж у 85% хворих перевищує 38,5°C. У разі якщо захворювання розвивається природним шляхом і хворі не приймають ніяких лікарських препаратів, гарячкова крива може мати хвилеподібний характер, що і стало одним з оригінальних назв бруцельозу на початку його вивчення [39, 40, 185, 187, 192, 268, 269]. Супутніми ознаками є слабкість, нездужання, пітливість, головний біль, анорексія, міалгії, артралгії, біль в спині. У хворих можуть відзначатися озноб, зниження маси тіла. У 6-35% пацієнтів виявляється гепато- і спленомегалія. При гострій формі захворювання в процес може залучатися будь-який орган, але найбільш часто (майже в половині випадків) відзначається ураження суглобів. У сучасній західній літературі залучення окремих органів в патологічний процес при гострій формі бруцельозу розглядається як ускладнення, тоді як при хронічній формі це може бути єдиним проявом хвороби [145, 193, 232, 233].

Багато дослідників, які спостерігали хворих в ендемічних країнах, відзначають, що клінічні прояви гострої форми бруцельозу можуть зазнавати істотних змін з огляду на самостійний і неконтрольований прийом пацієнтами антибактеріальних і нестероїдних протизапальних лікарських засобів [70].

У незначній кількості хворих на бруцельоз можуть виникнути ускладнення, включаючи артрит, ендокардит, спондиліт, остеомієліт і менінгоенцефаліт [274, 195, 291].

Geyik et al. показали, що сакроілеїти і поліартрити були частішими ускладненнями в гострих випадках [128].

Хронічність і рецидивні гарячкові стани з болями в суглобах є поширеними наслідками у пацієнтів [168, 71, 73, 278].

Еволюція бруцельозу в сучасних умовах відбувається в бік збільшення частоти гострого бруцельозу з раннім розвитком вогнищевих метастатичних і інфекційно-алергічних уражень, які збільшують важкість перебігу хвороби, що

свідчить про ранній розвиток сенсibiliзації у хворих в ендемічних регіоні вже в гостру фазу бруцельозу [18,72].

Поряд з цим спостерігаються більш ранні ураження опорно-рухового апарату (в перші 2-3 місяці від початку захворювання), а також більш часте ураження судин (склерит, кон'юнктивіт, позитивний симптом джгута і ін.), що автори також пояснюють ранньою алергічною перебудовою організму [37].

У клінічних оглядах, присвячених проблемі бруцельозу, мало уваги приділяється патології дихальної системи, оскільки вважається, що ураження органів дихання не типово для даної патології. Проте, згідно з даним одного дослідження, ураження органів дихання при бруцельозі зустрічається в 1-5% випадків [196].

Однією з найважливіших передумов ураження дихальної системи при бруцельозі є наявність аерогенного механізму зараження шляхом інгаляції інфекційних частинок аерозолу. Такий погляд спрощує наші уявлення про патогенетичні механізми бруцельозної інфекції. Бруцельоз є системною інфекцією, в силу чого можливість надходження бруцел в органи дихання не обов'язково повинно залежати від механізму інфікування. За деякими спостереженнями, такі клінічні прояви, як задишка і кашель, можуть виявлятися у 15% хворих на бруцельоз. Уточнення можливого характеру ураження органів дихання при бруцельозі показує, що у хворих може виявлятися збільшення прикореневих і паратрахеальних лімфатичних вузлів, в легеневій тканині можуть формуватися гранульоми і поодинокі вузлики, випіт в плевральній порожнині, інтерстиціальна пневмонія, емпієма і пневмоторакс. При цьому бруцели дуже рідко виділяються з мокротиння, але можуть виявлятися в плевральній рідині і біопсійних зразках [169]. В окремих випадках може виникнути необхідність диференціальної діагностики з туберкульозом [287].

Подібно до інших незвичайних клінічних проявах гострого бруцельозу ознаки ураження органів дихання дуже швидко купуються при застосуванні адекватної антибактеріальної терапії.

Поєднання ознак генералізованої інфекції (лихоманка, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія) з метастатичними запальними процесами свідчить про суперінфікування в осередках бруцельозу, що, на думку Дуйсенової А.К., робить необхідним і доцільним уніфікувати класифікацію бруцельозу з обов'язковим включенням форми «Повторний бруцельоз. Супер- і / або реінфекція» з метою офіційної реєстрації і подальшим проведенням епідрозслідування та санації вогнищ бруцельозу [18, 113].

Попов П.М. і співавт. (2007, 2009) на підставі багаторічного вивчення проблеми бруцельозу вважали за необхідне переглянути і виключити з класифікації поняття первинно-хронічного бруцельозу, який є невиявленою субклінічною формою гострого бруцельозу, що протікає під маскою інших діагнозів через відсутність патогномонічних ознак і настороженості лікаря, чи не призначити специфічні лабораторні дослідження на бруцельоз. Тобто, по суті, це вторинний хронічний бруцельоз як результат гострого бруцельозу з замаскованим перебігом [20, 37].

В зв'язку з труднощами диференційної діагностики гострого і підгострого бруцельозу, пов'язаної з більш ранньою появою вогнищ і відсутністю відмінності в імунологічних реакціях при даних клінічних формах, автори пропонують об'єднати їх в одну і ідентифікувати як гострий бруцельоз [33].

Хронічні форми бруцельозу на сьогоднішній день складають особливу групу патології людини. Як це ні парадоксально, але єдиних, загальноприйнятих і зрозумілих критеріїв їх діагностики не існує [5, 6].

За формальною ознакою хронічна форма бруцельозу встановлюється в разі тривалості захворювання понад 12 місяців. У той же час багато авторів відзначають неоднорідність даної групи хворих, що вимагає проведення спеціальних досліджень. При хронічній формі бруцельозу крім типових і характерних вражень органів і систем можливі також рідкісні варіанти перебігу захворювання, однак це утруднює діагностику, при якій рідко виділяються бруцели з крові. У літніх пацієнтів хронічна форма бруцельозу може імітувати клінічну картину синдрому хронічної втоми. Лихоманка у таких хворих

зустрічається рідко, виявляються психоневротичні прояви, підвищена стомлюваність, пітливість, зниження маси тіла. При диференціальній діагностиці слід враховувати і той факт, що у літніх людей досить часто при хронічній формі можуть виявлятися ознаки ураження органу зору (епісклерит, увеїт та ін.)

На думку вчених, наявність в класифікації субклінічної форми стимулюватиме у практичних лікарів настороженість щодо бруцельозу, особливо на ендемічних територіях. Також в даній класифікації, з урахуванням ранньої хронізації сучасного бруцельозу, початковий термін хронічної форми скорочені до 3 місяців (замість 6 місяців по Г.П. Рудневу). Незважаючи на дискусійний характер даної роботи, запропонована класифікація заслуговує великої уваги в плані комплексного підходу з урахуванням епідеміологічних, клінічних та лабораторних даних до діагностики бруцельозу.

Аналізуючи дані спеціалізованої літератури, слід зазначити, що бруцельоз в різні вікові періоди має особливі клінічні прояви. Велике значення в клініці мають питання, пов'язані з вивченням патогенезу бруцельозної інфекції, зокрема імуногенезу, які визначають перебіг і результат захворювання [131, 88].

В цілому, поширеність бруцельозу може виникнути в будь-якому віці у дорослих і молодих людей [309]. У одному дослідженні найбільш поширеною віковою групою була 21 - 40 років, 421 хворий (44,1%), що було схоже з іншими дослідженнями [117]. З цієї вікової групи 312 (44,2%) були гострими, 95 (44,2%) підгострими і лише 14 (40%) були хронічними формами. Більш того, зазвичай у випадках гострого бруцельозу виявляються такі ознаки, як лихоманка, стомлюваність, озноби, млявість [85].

Клініка бруцельозу у дітей наближається до клініки цього захворювання у дорослих, але, в той же час, має деякі відмінні риси. Основні з них в тому, що у дітей значно частіше в патологічний процес втягується лімфатична система, зміни з боку опорно-рухового апарату не настільки виражені, порівняно рідко відзначаються ураження периферичної нервової (у вигляді люмбаго, радикулітів, ішалгії) і сечостатевої системи [194]. У порівнянні з дорослими у дітей рідше діагностують хронічні форми бруцельозу [225, 204]. Практично відсутні роботи

по взаємозв'язку клінічних проявів і перебігу гострого бруцельозу у дітей і імунологічного статусу.

Особливості клінічної картини у дітей з гострим бруцельозом: захворювання зберігає характерний симптомокомплекс, зокрема, провідними клінічними симптомами були температурна реакція (100%), збільшення лімфатичних вузлів (73,8%) і наявність гепатоспленомегалії (68%) [3, 183, 292].

Основним симптомом бруцельозу є лихоманка з невідомим походженням; отже, його можна диференціювати з подібними патологіями, такими як всі лихоманки невідомого походження, які можуть бути викликані інфекційними захворюваннями, злоякісними захворюваннями, колагеновими судинними захворюваннями, включаючи туберкульоз, малярію, ревматичну лихоманку і лейшманіоз [91].

Поряд з найбільш частими ураженнями внутрішніх органів, необхідно проявляти настороженість щодо можливого враження гепатобіліарної системи у хворих на бруцельоз. Частота вражень печінки та селезінки значно варіює, за даними різних дослідників. Так за даними Dean A. S.etal. спленомегалія реєструється у 15-60% випадків [99, 186].

Печінка, як найбільший орган ретикулоендотеліальної системи, вражається практично у всіх хворих на бруцельоз. Враження печінки може супроводжуватись підвищенням ферментів печінки від легкого до помірного [56, 63, 118.].

Проте не всі випадки з підвищеним рівнем ферментів слід оцінювати як залучення печінки у патологічний процес. Згідно літературних даних частота враження печінки коливається в межах від 2-3% до 40%. Наприклад, за даними Luluetal. частота гепатиту, обумовленого гострим бруцельозом, в їхньому дослідженні становила 40% [197].

Тоді як в дослідженні турецьких дослідників цей показник становив лише 2,7% [85.].

Також ураження гепатобіліарної системи може проявлятися абсцесами в печінці та селезінці, хоча частота таких ускладнень не висока і складає за даними різних дослідників від 1% до 3% [157, 116].

Більшість хворих із гострим бруцельозом демонструють ознаки ураження серцево-судинної системи, які можна виявити під час рутинного клінічного обстеження. Особливої уваги потребують хворі у віковій групі старше 45 років, у якій ознаки ураження серцево-судинної системи зустрічаються вірогідно частіше. Електрокардіографічні зміни з порушенням автоматизму, збудливості можуть стати підґрунтям для розвитку фатальних аритмій у пацієнтів із гострим бруцельозом [14].

Ураження серцево-судинної системи у хворих на бруцельоз характеризується розвитком кардіоміопатій, міокардитів, ендокардиту, перикардитів, аортитів, васкулітів з геморагічними проявами, що нагадують ДВЗ-синдром, що проявляється капіляропатією, кровоточивістю ясен, носовими кровотечами, геморагічним висипом.

До числа можливих локалізованих варіантів бруцельозу можуть відноситись міокардити, перикардити, ендокардити. В такому хронічний бруцельоз зустрічається не так часто [104], однак саме він в переважній більшості випадків призводить до летального результату. Аналіз літературних даних і спостереження багатьох авторів показують, що хворі бруцельозним ендокардитом підлягають абсолютно обов'язковому хірургічному втручанні.

Завдяки різноманіттю клінічних проявів, стертий перебіг і недостатній ефективності існуючих методів лікування, бруцельоз веде до хронізації захворювання з подальшою інвалідизацією хворих, що значно погіршує якість життя людини [26, 198].

### **1.3. Особливості патогенезу гострого бруцельозу (цитокіновий профіль, TLR-4, TLR-2)**

Патогенез бруцельозу у людини визначається особливостями збудника, зокрема, відсутністю у бруцелл таких класичних факторів вірулентності як ендотоксини або екзотоксини, фімбрії і здатність пригнічувати апоптоз. Передбачається, що саме S-LPS сприяють блокаді вродженого імунітету на ранніх



стадіях інфекційного процесу і бактерицидної активності імунної системи. Бруцела перешкоджає розпізнаванню TLRs і комплементу, що також визначає неадекватний протимікробний ефект імунітету при бруцельозі. Основні фактори патогенності бруцелл: фермент агресії гіалуронідаза, низькомолекулярні протеїни, які пригнічують фагосомально-лізосомальне злиття [250, 207].

Значну роль відіграє активація перекисного окислення ліпідів з накопиченням в крові ліпідних гідроперекисів у вигляді дієнових і трієнових кон'югатів, малонового діальдегіду і зниження активності антиоксидантного захисту ферментативної (активність супероксиддисмутази, каталази) і неферментативної (вміст вітаміну Е) природи, вираженість яких зменшується в процесі переходу активної форми в неактивну. У хворих виявляється наявність системного запалення, відмінною рисою якого є різне співвідношення циркулюючих в крові хворих цитокінів з про- та протизапальну дію при активній і неактивній формах захворювання. Хронічний активний бруцельоз характеризується значним збільшенням рівня прозапальних цитокінів [29, 131, 243].

Неспецифічність клінічної картини гострого бруцельозу, що виражається в об'єктивних і суб'єктивних проявах синдрому інтоксикації, є наслідком провідної ланки патогенезу - розвитку бактеріємії [215, 16, 310, 254]. Проте інтоксикаційний синдром за механізмом свого розвитку і тривалості клінічних проявів відрізняється від синдрому інтоксикації при захворюваннях, обумовлених збудниками, нездатними до тривалого внутрішньоклітинного паразитування [34].

Патогенетичною основою практично закономірної трансформації гострої стадії інфекції в хронічну є неспроможність вродженого і адаптивного імунітету щодо бруцел зі створенням умов для незавершеного фагоцитозу і довгострокового внутрішньоклітинного паразитування [282, 253].

Тривала персистенція бруцел супроводжується вираженою імунологічною перебудовою організму з розвитком таких імунопатологічних реакцій, як гіперчутливість уповільненого типу і підвищення рівнів імунних комплексів, які

можуть лежати в основі таких клінічних проявів, як гломерулонефрити, гепатити, артрити, шкірні васкуліти [94, 158].

Даний аспект патогенезу дуже важливий для розуміння механізмів розвитку можливих незвичайних проявів бруцельозної інфекції на різних стадіях процесу. Крім цього внутрішньоклітинне збереження бруцел сприяє утворенню в уражених органах вогнищ гранулематозного запалення, що в подальшому може проявлятися формуванням абсцесів [101].

Стратегія внутрішньоклітинного виживання і розмноження бруцел з формуванням тривалої бактеріємії забезпечує інфікування все нових і нових клітин, що проявляється клінічним прогресуванням захворювання з високим ризиком формування хронічної форми.

Індукторами фагоцитозу є різні медіатори запалення - ІФ, ІЛ-1, ІЛ-12 та ін. Бруцели можуть зберігатися в фагоцитуючих клітинах невизначено тривалий час. При високій активності макрофагів процес може завершитися повним звільненням (очищенням) організму протягом перших тижнів хвороби (гострий бруцельоз). Гострий процес стихає, але спровокувати його загострення і повернення проявів хвороби може будь-який фактор, що знижує захисні сили організму: стрес, перенесене захворювання (особливо інфекційне).

В патогенезі бруцельозу значне місце посідає імуноалергічний компонент. При цьому особливе значення приділяється цитокінам, які є важливим компонентом імунопатогенезу бруцельозу, виконуючи протективну роль шляхом активації як природньої так і адаптивної імунної відповіді. Серед цитокінів основне значення надається інтерлейкінам з прозапальною активністю – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та протизапальною – ІЛ-4 та ІЛ-18 [95, 120, 122, 123, 124, 281].

Особливої уваги заслуговує ІЛ-6, який приймає участь в реалізації імунної відповіді та запаленні при патологічних процесах, а також станах різного генезу, в тому числі і при бруцельозі [262].

Th1 має вирішальне значення для знешкодження бруцел. Елімінація збудника обумовлена продукцією цитокінів Th1. Встановлено, що при бруцельозній інфекції ключовим цитокіном в формуванні відповідної запальної

реакції IFN $\gamma$ , продуцентами якого є активовані Т-лімфоцити і природні кілери, а індуктором синтезу є інтерлейкін-12 (IL-12). Дисбаланс субпопуляцій Th1 і цитокінів, що продукуються ними, асоціюється з тривалою персистенцією бруцел в організмі людини і результатом інфекції (одужання або рецидив).

IL-6 – це багатофункціональний цитокін, який відіграє важливу роль у запальних реакціях. Він продукується кількома типами клітин, такими як Т-лімфоцити, макрофаги, фібробласти та ендотеліальними клітинами [68, 121, 125, 299, 107].

Попередні дослідження показали, що рівні IFN- $\gamma$ , IL-6 і TNF- $\alpha$  підвищуються у пацієнтів з бруцельозом [262]. Вони відіграють центральну роль у відповідь на потрапляння ліпополісахариду (ЛПС) грамнегативних бактерій шляхом міцного їх зв'язування. На сьогоднішній день доведена роль поліморфізму гену IL-6 в патогенезі різних захворювань. Зокрема, різні генотипи гену IL-6 можуть бути асоційовані з більш частим враженням серцево-судинної системи, а також більш високим ризиком розвитку ускладнень при цукровому діабеті [184, 266, 203, 52].

Подібні дослідження були також проведені і серед пацієнтів з бруцельозом у різних етнічних групах рядом дослідників. Є дані щодо взаємозв'язку поліморфізму IL-6(-174 C/G) та сприйнятливості до бруцельозу. В той же час ряд досліджень спростовує ці дані [68].

Поряд з цим бруцельоз характеризується дисбалансом клітинного та гуморального імунітету, при якому відбувається зниження показників Т- і В-клітинної ланки імунітету, що супроводжується активацією імуноглобулінів (А, М, G) та істотними порушеннями цитокінової регуляції у вигляді підвищення прозапальних цитокінів (IL-1, IL6) та TLR-2. При гострому бруцельозі на тлі комбінованого імунодефіциту відзначені істотні порушення цитокінової регуляції у вигляді статистично значущого збільшення про- (IL-1 $\beta$ , IL-6) та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10), а також достовірного зниження  $\gamma$ -інтерферонів, що свідчить про розвиток запального процесу [3, 83, 86, 175, 258, 259, 279].

IL-4 стимулює В-клітини для продукування IgE і посилює продукування клітин МНС класу II. Дослідження показали, що IL-4 знижує або інгібує продукцію клітин Th1, макрофагів, IFN- $\gamma$  і IL-12 дендритних клітин. Вимірювання рівня IFN- $\gamma$  і IL-4 до і після лікування може допомогти нам краще зрозуміти механізми виживання клітин і відповідь імунної системи на ці мікроорганізми, і це також може бути корисним для визначення відповідей пацієнтів з бруцельозом на лікування. Таким чином, вимірювання рівня продукування цих двох цитокінів може бути прекрасним інструментом для оцінки імунної відповіді на патогени, вакцини та проблеми з імунітетом [283, 81, 80, 87, 180, 241, 242, 284].

Toll-подібні рецептори (TLR) відіграють ключову роль у протимікробному захисті господаря. Компоненти клітинної стінки бактерій і ліпополісахариди (LPS) розпізнаються макрофагами за допомогою TLR, що призводить до активації професійних антиген-презентуючих клітин, ініціації придбаних імунних відповідей і подальшої елімінації інвазивних бактерій. Показано, що TLR2 і TLR4 розпізнають бактеріальні компоненти. TLR2 необхідний для передачі сигналів численними лігандами з грамнегативних і грампозитивних бактерій, таких як ліпoteйхоева кислота, пептидоглікан і ліпопротеїни. [280, 297]. На відміну від цього, TLR4 не дає реагувати на грампозитивні бактерії та їх компоненти, але це головний LPS-сигнальний рецептор. LPS є основною складовою зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, таких як *Brucella*, і, як відомо, активує нейтрофіли, моноцити, макрофаги та інші типи клітин для підвищення регуляції експресії молекул адгезії та отримання ряду про- і протизапальні цитокіни [268, 76, 126, 129, 172, 173, 176, 177, 251, 260].

Система вродженого імунітету розрізняє консервативні патоген-асоційовані молекулярні структури (ПАМС) мікроорганізмів, які розпізнаються спеціальними рецепторами tlrs (Toll-like receptors). Всі види бруцел виробляють особливу форму ліпіда А в структурі ліпополісахариду (ЛПС), що дозволяє їм ухилятися від розпізнавання через TLR-4. Ліпід А бруцел містить набагато більший залишок жирних кислот в порівнянні з ЛПС ентеробактерій, і ця модифікація значно

знижує його ендотоксичний властивості, зменшуючи активність TLR-4 [96, 97, 130, 226, 241, 242, 264, 125].

Надмірна активація TLR і вироблення неконтрольованої кількості прозапальних цитокінів можуть сприяти розвитку системної запальної реакції, подальшого пошкодження тканин, формуванню ускладнень основного захворювання [7, 108, 234, 307].

Таким чином, протягом останнього десятиліття спостерігався значний прогрес у нашому розумінні молекулярних механізмів, лежать в основі активації вродженого імунітету. Структурний аналіз декількох TLRs дозволив ідентифікувати і охарактеризувати механізми PAMP (патоген асоційований молекулярний патерн, PAMP - patogen-associated molecular patterns) розпізнавання TLR гомо- або гетеродімери, багатьма сигнальними молекулами, залученими в активацію білкових транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B, активатора протеїну 1 і регуляторного фактора інтерферону [138,139, 93].

При бруцельозній інфекції TLR4 є найбільш важливим серед інших TLR в активації імунної системи господаря, виявлення рецепторів господаря, які розпізнають патоген-похідні нуклеїнові кислоти показало важливу роль зондування нуклеїнових кислот в запуску імунітету до внутрішньоклітинних патогенів, залучених в активацію вродженого імунітету господаря. Встановлено ад'ювантна роль нуклеїнових кислот, які активують систему вродженого імунітету через TLRs і / або інші розпізнаючі рецептори і відіграють ключову роль в посиленні адаптивного імунітету до внутрішньоклітинних патогенів.

Також в розвитку і перебігу бруцельозу важлива роль належить цитокінам. З їх допомогою реалізується широка взаємодія на субклітинному, клітинному, органному, системному рівнях, формування комплексної захисної реакції, спрямованої на нейтралізацію патогенних агентів, їх руйнування, елімінацію з організму, збереження його структурної і функціональної цілісності. В організмі цитокіни тісно взаємодіють між собою, утворюють універсальну комунікаційну біологічну мережу, яка запускає і регулює цілий каскад запальних, імунних, метаболічних процесів. Прозапальні цитокіни підсилюють запалення, явища

альтерації, деструкції, стимулюють синтез гострофазних білків. Тривалий, підвищений синтез цитокінів може стати, фактором прогресування патологічного процесу, надаючи пряму шкідливу дію на клітини і тканини, індукуючи альтерацію, порушення цілісності судинної стінки, посилення і хронізації запального процесу. Комплексна оцінка цитокінового статусу (IL-8, IL-12) і білків гострої фази запалення (неоптерину ЛПС-білка) дозволяє отримати цінну інформацію для моніторингу ефекту терапії гострого бруцельозу [21, 257].

Деякі дослідження показали, що цитокіни, що продукуються Th-1 клітинами, є ключовими медіаторами як для захисту від цієї інфекції, так і для підвищення рівня інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) при гострому бруцельозі людини [148]. IFN- $\gamma$  є фізіологічним активатором макрофагів для отримання прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (IL-6) і інтерлейкін-8 (IL-8) [119,163].

Деякі поліморфізми в генах цитокінів і рецепторів цитокінів можуть мати функціональне значення, як безпосередньо, так і опосередковано змінюючи рівень експресії генів та / або його функції [181].

Незважаючи на тривалу історію вивчення бруцельозу багато питань, що стосуються патогенезу захворювання і клінічної діагностики, залишаються невирішеними. Так, аналіз робіт, присвячених розвитку запального процесу, формуванню ендогенної інтоксикації при бруцельозній інфекції [170, 171, 174], свідчить про фрагментарність та суперечливість поглядів на найважливіші ланки патогенезу захворювання, що часто пов'язано з відсутністю комплексних досліджень, які дозволяють оцінити клініко-лабораторні паралелі і взаємозв'язок виявлених порушень, визначити механізми, що лежать в основі формування клінічних синдромів і зниження якості життя пацієнтів.

Прогноз при бруцельозі визначається насамперед станом саме клітинного імунітету, так як інфекція часто протікає на тлі досить високого рівня циркулюючих антитіл, які не забезпечують захист макроорганізму і не перешкоджають формуванню бактеріоносійства [9, 36].

Найбільш несприятливий прогноз формується в осіб, які перебувають в осередках бруцельозу великої рогатої худоби і осередках змішаного типу. Стертий, непомітий початок захворювання, повільне формування вогнищевих проявів хвороби, властиве первинно-хронічній формі бруцельозу при інфікуванні *B. abortus*, визначає виявлення таких хворих, як правило, тільки в період диспансеризації з лабораторним обстеженням професійних контингентів на бруцельоз [8, 100, 80, 77].

#### **1.4. Сучасні аспекти лікування гострого бруцельозу**

Лікування бруцельозу залишається дискусійною проблемою через розвиток можливих ускладнень, широкого спектра клінічних проявів, хронічного перебігу інфекції. До основних передумов одужання і відповіді на проведене лікування відноситься фактор своєчасного призначення комбінованої антибактеріальної терапії, що проникають всередину клітини і достатньої тривалості. Етіотропна терапія найбільш ефективна при гострому бруцельозі, в меншій мірі при підгострій формі і декомпенсації хронічного бруцельозу.

Тактика лікування пацієнтів з бруцельозом визначається фазою, формою захворювання і станом реактивності організму, підтверджуються результатами клініко-лабораторного та інструментального обстеження.

Спірним в реальній практиці залишається питання призначення антибактеріальної терапії, яка не відображена при хронічному неактивному і резидуальному бруцельозі, а також для профілактики рецидивів. Показаннями для призначення антибактеріальної терапії недостатньо наявність тільки позитивних серологічних тестів і алергопроб, а найголовніше є клінічне загострення хронічної інфекції [43, 220].

Для успішної терапії бруцельозу необхідні антибіотики, що проникають у макрофаги, а також активні в кислому середовищі [256]. Бруцельоз - це захворювання, яке досить рідко призводить до смерті, і при якому організм пацієнта добре реагує на різні терапевтичні схеми [286]. Однак монотерапія

антибіотиками є недостатньою при бруцельозі, оскільки це призводить до рецидиву захворювання [247]. Аналогічно, терапія наприклад: окситетрацикліном, рифампіцином або доксицикліном, викликає високу частоту рецидивів (9–25%), а продовження терапії не дає задовольняючих ефектів. Лікування триметоприм-сульфаметоксазолом або ципрофлоксацином призводить до рецидиву у 30% і 83% випадків відповідно [256].

Лікування має запобігати рецидиву захворювання, виникненню подальших ускладнень, таких як артрит, спондиліт, сакроїліт тощо і дає можливість швидкого зникнення симптомів [306].

Комбінація двох антибіотиків у терапії є більш ефективною, ніж монотерапія. ВООЗ у 1986 році для лікування гострого бруцельозу у дорослих рекомендувала терапевтичну схему, що включає: рифампіцин 600-900 мг плюс доксициклін 100 мг протягом 6 тижнів [205, 206]. Деякі дослідження показали, що комбінація таблетованого доксицикліну протягом 45 днів з внутрішньом'язовим гентаміцином протягом 7 днів має той же вплив, що і доксициклін протягом 45 днів зі стрептоміцином протягом 14 днів [153,154].

Альтернативні препарати: ко-тримоксазол всередину по 0,96 г + рифампіцин всередину 10-20 мг / кг / добу (але не більше 0,6 г / добу) або стрептоміцин в/м 1,0 г/добу. Тривалість терапії: не менше 1,5 міс. При ендокардиті необхідне застосування комбінації антибіотиків протягом 6 місяців.

Деякі дослідження продемонстрували, що пацієнтам з бруцельозом у віці до 60 років з симптомами периферичного артриту, сакроїліту і епідіміорхіту можна застосовувати такі схеми як, стрептоміцин з доксицикліном або комбінацію гентаміцину і доксицикліну [155].

В даний час застосовуються комбінації інших антибіотиків або хіміотерапевтичних засобів при терапії бруцельозу, таких як фторхінолони або ко-тримоксазол з рифампіцином, доксициклін-стрептоміцин і доксициклін-рифампіцин [282].

Під час лікування бруцельозу стрептоміцином і доксицикліном (SD) відзначали невдачу в лікуванні і частоту рецидивів 7,4% і 4,8% відповідно. Майже



подібні результати терапії спостерігалися під час терапії доксицикліном і рифампіном (DR) або стрептоміцином разом з тетрацикліном (ST); однак частота рецидивів була вищою, ніж у пацієнтів з SD . Інша подвійна терапія бруцельозу така як, наприклад, доксициклін і гентаміцин (DG) із середньою частотою відмов 5,2% і частотою рецидивів 5,9%, або котрімоксазол і рифампіцин (PKMT) використовувалися у пацієнтів з бруцельозом з невдачею лікування і частотою рецидивів у 0–16,4% та 3,1–10% відповідно [56].

При наявності таких ускладнень як менінгоенцефаліт або ендокардит, рекомендовано проводити комбіновану терапію рифампіцином, тетрацикліном, аміноглікозидами. Тетрациклін та аміноглікозида можуть не досягати до цереброспинального рівня, доксициклін проникає через гематоенцефалічний бар'єр краще, ніж генеричний тетрациклін, і використовується успішно з триметоприм-сульфаметоксазол і рифампіцином при бруцельозному менінгіті.

Цефалоспорины третього покоління також досягають високих концентрацій у спинномозковій рідині, але чутливість до них різних штамів бруцел неоднакова.

Численні експериментальні та клінічні дослідження дозволяють емпірично використовувати ефективні антибактеріальні засоби при лікуванні бруцельозу, в тому числі препарати тетрациклінового ряду, аміноглікозида, цефалоспорины III покоління, фторхінолони, рифампіцин, ко-тримоксазол [306].

Тим не менш, здається, що потрійна медикаментозна терапія є більш ефективною в запобіганні рецидивів, але менш успішна при короткочасному лікуванні, ніж терапія з двома лікарськими засобами [286].

Дослідження Alavi S.M. and L. Alavi. (2013) запропонували потрійну терапію протягом восьми тижнів у складних випадках (зі спондилітом або артритом) через меншу частоту неврологічних терапій. Доксициклін і аміноглікозида рекомендуються при неускладнених хронічних або гострих випадках і в складних випадках без ендокардиту, спондиліту, артриту. У неускладнених випадках застосовують також стрептоміцин і доксициклін, або гентаміцин [60, 67]

Доксициклін використовують у поєднанні з стрептоміцином, рифампіцином, гентаміцином або сульфаметоксазолом/триметопримом для лікування бруцельозу; оскільки бактерії перебувають у клітинах, потрібно кілька тижнів терапії [210, 216].

Оптимальним вважають призначення двох антибіотиків, один з яких повинен проникати через клітинну мембрану.

При лікуванні хворих на бруцельоз типовою помилкою є призначення антибіотиків у вигляді коротких курсів (7-10 днів), що призначаються повторно з інтервалами в 5-10 днів, що призводить до переходу гострого бруцельозу в хронічні форми у 30-70% пацієнтів. При використанні рекомендованих антибіотиків одним тривалим курсом (не менше 3 тижнів) рецидиви бруцельозу відзначаються у 6-12% пацієнтів. Пролонгована комбінована терапія антибіотиками обґрунтована в зв'язку з труднощами в ерадикації збудника, його локалізації в РЕМ і необхідності адекватного проникнення антибіотика в фагоцити.

В комплексній терапії при гострій, підгострій формах бруцельозу, декомпенсації хронічного перебігу застосовують дезінтоксикаційну терапію за загальними принципами їх застосування. До патогенетично обґрунтованих препаратів для лікування бруцельозу відносяться антигістамінні препарати, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), адаптогени рослинного походження, вітаміни груп С і В.

На різних стадіях інфекційного процесу широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (бруфен та ін.). Вибір препарату НПЗП, курсу, способу введення визначається цілями (знеболюючий ефект, протизапальна дія), особливостями дії препарату, можливостями застосування у дорослих і дітей, виразністю протизапальної активності, супутніми захворюваннями пацієнта. Терапія НПЗП повинна бути чітко індивідуалізована. [190, 47].

Застосування глюкокортикоїдів слід проводити з великою обережністю. Їх призначення показано при ураженнях ЦНС (менінгіт, менінгоенцефаліт), і так

само при виражених запальних змінах (орхіти, неврити та ін.), а також при відсутності ефекту від інших протизапальних засобів.

При вогнищевих ураженнях суглобів широко застосовують фізіотерапевтичні процедури - електрофорез, УВЧ-терапію, УФ-опромінення, ультразвук, електрофорез, різні види рефлексотерапії, лікувальну фізкультуру. На санаторно-курортне лікування направляють не раніше ніж через 3 міс. Після припинення активності процесу. Бальнеологічні процедури в основному показані хворим з наслідками бруцельозу.

Лікувальна (вбита) бруцельозна вакцина в даний час не використовується в зв'язку з відсутністю доведеного ефекту її терапевтичної ефективності, збільшення ризиком виникнення рецидивів, аутоімунних реакцій і побічних ефектів [300, 143, 92, 69].

Таким чином, бруцельоз залишається актуальною проблемою в охороні здоров'я всіх держав світу, в тому числі і Республіки Азербайджан.

Це обумовлює актуальність ґрунтовного вивчення бруцельозу з урахуванням сучасних особливостей діагностики, лікування та профілактики. Тому важливе значення має вивчення не тільки особливостей епідемічного процесу, клінічного перебігу та ранньої діагностики даної патології, а також вивчення імунологічних показників, що дозволяє прогнозувати тяжкість перебігу захворювання та підібрати адекватну фармакотерапію.

У зв'язку із соціальною небезпекою бруцельоз включений в список карантинних хвороб. Це ендемічне захворювання, що вражає переважно професійні групи хворих.

Однак зростання туризму, розширення міжнародної торгівлі створюють передумови до виникнення захворювання в неендемічних країнах і регіонах, що вимагає настороженості лікарів щодо даної патології.

Оскільки клінічна картина захворювання, особливо в гострому періоді, характеризується вираженим поліморфізмом, в неясних випадках бруцельоз слід включати в коло диференціальної діагностики, особливо якщо є відповідні епідеміологічні передумови для підозри.

Зміна клінічного перебігу бруцельозу, як і будь-якого іншого інфекційного захворювання, пов'язане з мінливістю мікро-і макроорганізмів, параметрів навколишнього середовища, вимагає своєчасної реєстрації для аналізу особливостей і проведення ефективної клінічної діагностики як самої хвороби, так і її форм, що є необхідною умовою адекватної терапії.

Залишається проблемою рання діагностика і виявлення бруцельозу у людей, яка багато в чому визначається скороченням лабораторного скринінгу на бруцельоз, професійно пов'язаних з ризиком зараження бруцельозом, а також збільшенням частки хворих, які не пов'язані з громадським тваринництвом. У той же час своєчасно поставлений діагноз, а також адекватна терапія дозволять уникнути хронізації інфекції та стійкої втрати працездатності.

Щодо лікування бруцельозу в реальній практиці - завдання складне і визначається рівнем захворюваності в регіоні як серед тварин, так і серед людей, професійної підготовленості практичних лікарів та іншими чинниками.

Майбутні відкриття в розумінні того, як і чому патогени націлюють конкретні білки, не тільки продемонструють їхню важливість в імунітеті, але також допоможуть нам зрозуміти, як бактерії активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи і мають потенціал для виявлення нових цілей для лікування або профілактики інфекції.

Різні підходи до вирішення проблеми бруцельозу вимагають проведення комплексних і координованих заходів, виходять за рамки однієї держави. У зв'язку з цим розробка і проведення адекватних науково обґрунтованих заходів щодо нагляду за бруцельозом забезпечує передумови для поліпшення громадського здоров'я, економічного зростання і насичення ринку безпечними продуктами тваринництва. Виділення ресурсів для дослідження та розробки вдосконалених вакцин проти бруцел та діагностичних інструментів є важливим аспектом вирішення проблеми бруцельозу у світі.

Таким чином, актуальним є комплексне дослідження епідеміологічних, клініко-патогенетичних особливостей сучасного бруцельозу з виявленням існуючих взаємозв'язків між численними проявами захворювання і лежать в їх

основі індивідуальними фізіологічними і патологічними реакціями організму на дану інфекцію, які б дозволили не тільки об'єктивізувати критерії активності інфекційного процесу, але і оптимізувати лікування.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконувалася на базі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (зав. кафедрою, д.мед.н., професор Мороз Л.В.) та на базі Азербайджанського медичного університету протягом 2012-2018 років.

Набір пацієнтів та необхідний комплекс лабораторних та інструментальних досліджень здійснювалися на базі «Ваку Clinic» (головний лікар Абдуллаєва Л.А), Клінічного медичного центру м. Баку (головний лікар Дадашов А.), Клініко-епідеміологічної лабораторії при Азербайджанському медичному університеті (завідуюча лабораторією к.мед.н. Агаєва А.І).

Біохімічні та молекулярно-генетичні методи досліджень були виконані на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії (зав. кафедри біологічної та загальної хімії, д.мед.н., професор Заїчко Н.В.) та в навчально-науковій клініко-діагностичній лабораторії ПЛР (завідуюча лабораторією Людкевич Г.П.) відповідно.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась дисертантом на кафедрі соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова під керівництвом д.мед.н, професора О.М. Очередька.

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.

Матеріали дисертації були розглянуті на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, про що свідчить протокол №7 від 05.09.2019 року. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам

Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

Усі хворі були проінформовані про мету та можливі наслідки проведення процедур досліджень. Усі пацієнти перед маніпуляціями підписали інформовану письмову згоду для участі в дослідженні. Суб'єктивні, об'єктивні дані, а також результати лабораторних та інструментальних методів досліджень заносилися в спеціально розроблені реєстраційні карти.

Методологія дослідження ґрунтувалася на використанні системного підходу до цілого комплексу досліджень для пацієнтів, які зверталися до лікувальних установ зі скаргами, які притаманні пацієнтам з підозрою на гострий бруцельоз. Першочерговим завданням було досягнення максимальної однорідності досліджуваних груп пацієнтів з гострим бруцельозом та виключення з дослідження пацієнтів, яким було встановлена підгостра чи хронічна стадія 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, 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.

Діагноз встановлювався на основі клінічних даних, анамнезу, в тому числі і епідеміологічного, даних об'єктивного обстеження, результатів специфічної та неспецифічної лабораторної діагностики (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, генетичних).

Для оцінки стану печінки всім пацієнтам були проведені біохімічні дослідження з обов'язковим визначенням рівнів загального білірубіну, АЛТ, АСТ,

ЛФ, ГГТ, ЛДГ в сироватці крові. А також проведена ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

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

Для оцінки стану серцево-судинної системи всім пацієнтам було виконано електрокардіографія та ультразвукове дослідження серця.

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, Республіка Азербайджан. 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 [40].

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 процедур обстеження.



## 2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження та лікування 120 хворих на гострий бруцельоз. При встановленні гендерних особливостей було виявлено, що серед обстежених пацієнтів з гострим бруцельозом переважали особи чоловічої статі, що склало 90 ( $75,0 \pm 3,96\%$ ) осіб. У той же час жінок було в 3 рази менше, що становило лише 30 ( $25,0 \pm 3,95\%$ ) осіб (рис. 2.1).

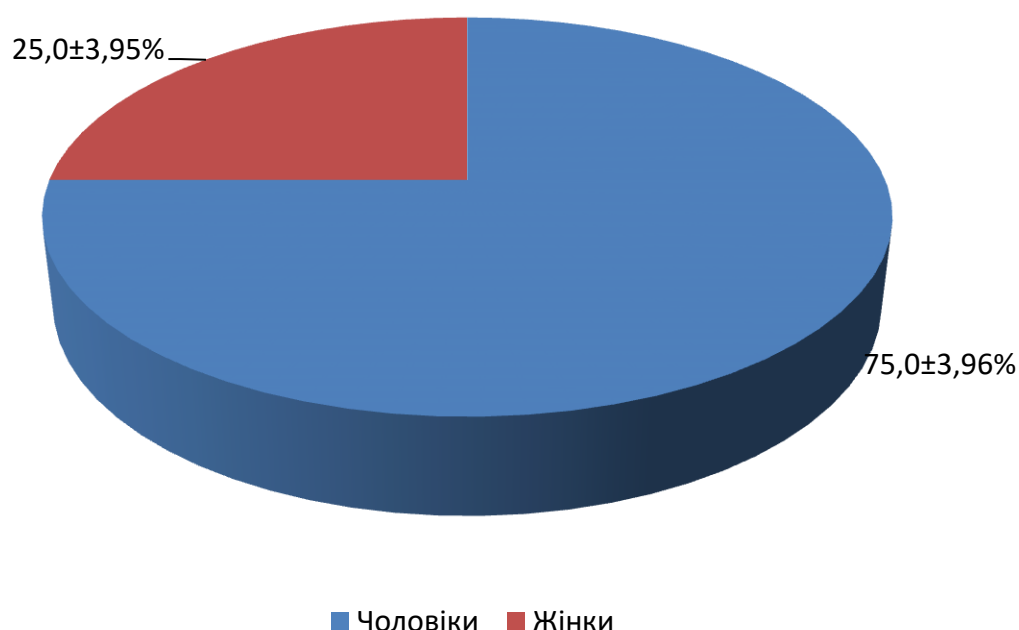


Рисунок 2.1 – Статева структура хворих на гострий бруцельоз.

Серед пацієнтів переважали особи працездатного віку. Структура хворих на гострий бруцельоз за віком була розподілена наступним чином: частіше на гострий бруцельоз хворіли особи в віці від 20 до 39 років –  $60,0 \pm 4,47\%$ . Найменша кількість пацієнтів знаходились в віці молодше за 19 років –  $5,0 \pm 1,99\%$  осіб. Пацієнти старше 50 років становили  $17,5 \pm 3,47\%$  (рис.2.2).

При аналізі статево-вікових особливостей було встановлено, що в 7,5 разів частіше гострий бруцельоз зустрічався серед жінок віком від 40 до 49 років ( $p < 0,05$ ), тоді як в групі до 19 років випадків гострого бруцельозу серед жінок

зафіксовано не було. В інших вікових групах достовірної різниці між чоловіками та жінками знайдено не було (табл. 2.1).

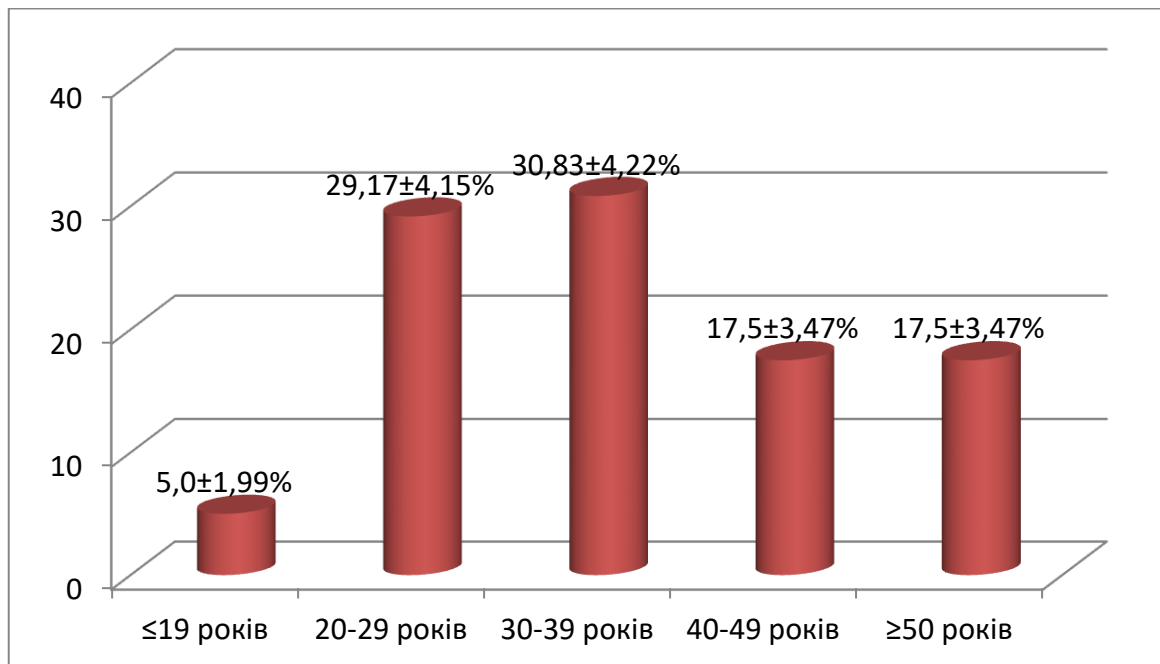


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від віку.

Таблиця 2.1- Статтєво-вікова характеристика хворих на гострий бруцельоз

Стать		Вік	≤19 років	20-29 років	30-39 років	40-49 років	≥50 років
		Абс.	%	%	%	%	%
Чоловіки (n=90)	Абс.	6	30	31	6	17	
	%	6,67± 2,63	33,33± 4,97	34,44± 5,01	6,67± 2,63	18,89± 7,15	
Жінки (n=30)	Абс.	0	5	6	15	4	
	%	0	16,67± 6,81	20,00± 7,30	50,00± 9,13*	13,33± 6,21	
Всього (n=120)	Абс.	6	35	37	21	21	
	%	5,0± 1,99	29,17± 4,15	30,83± 4,22	17,5± 3,47	17,5± 3,47	

Примітка \* -  $p < 0,01$  – статистично значима різниця показників між різними віковими групами.

При ретельному зборі епідеміологічного анамнезу було 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 серед обстежених з гострим бруцельозом сільські мешканці склали  $71,67 \pm 4,12\%$  проти  $28,33 \pm 4,11\%$  осіб, які проживають в містах (рис.2.3).

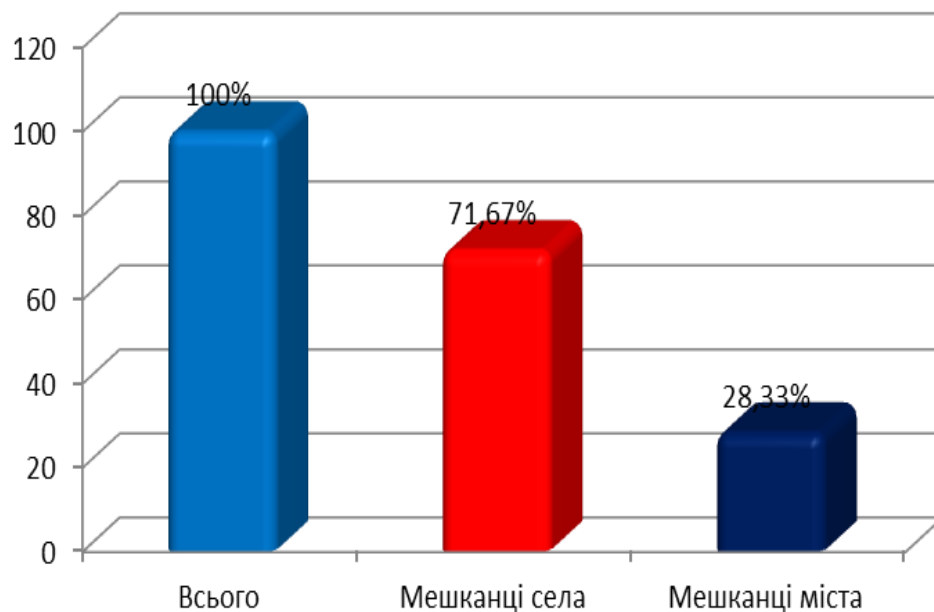


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз за місцем проживання.

Вивчаючи професійну діяльність хворих на гострий бруцельоз встановлено, що вищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів, а саме у  $64,17 \pm 4,38\%$  хворих. Особи, професійна діяльність, яких не пов'язана з доглядом за тваринами склали  $35,83 \pm 4,37\%$  осіб (рис .2.4).



Рисунок 2.4 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від виду трудової діяльності.

При встановленні джерела інфекції було виявлено, що в переважній більшості, у  $57,5 \pm 4,51\%$  осіб, джерело інфекції встановити не вдалося або воно було змішаним. Доведена роль великої рогатої худоби (ВРХ) в якості джерела інфекції у  $29,17 \pm 4,15\%$  осіб, тоді як мала рогата худоба (МРХ) лише у  $13,33 \pm 3,10\%$  хворих на гострий бруцельоз була джерелом зараження (рис.2.5).

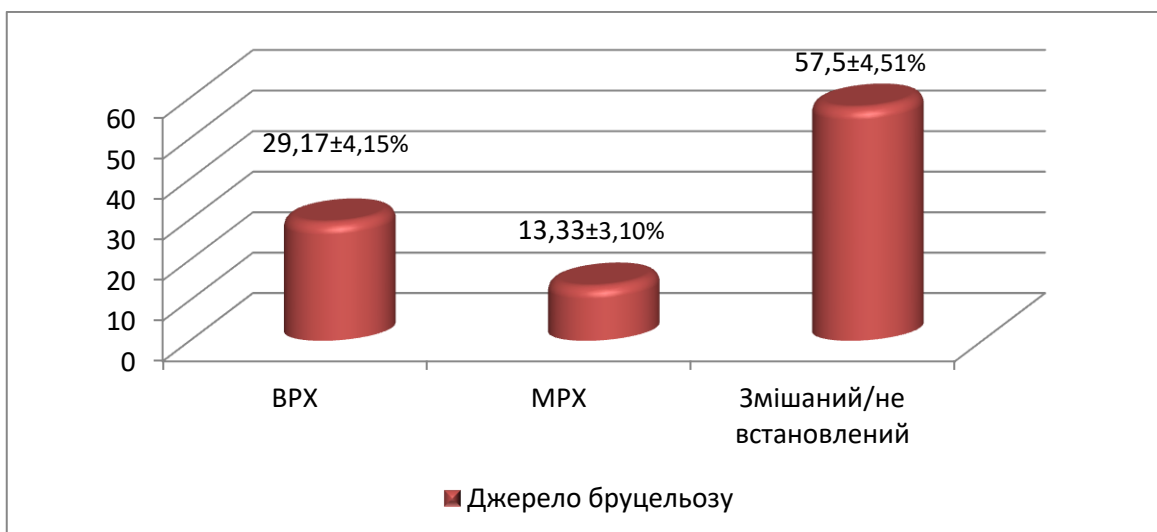


Рисунок 2.5 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз за джерелом інфекції.

При аналізі ймовірних шляхів інфікування пацієнтів гострим бруцельозом було встановлено, що основний шлях інфікування у  $45,0 \pm 4,54\%$  випадків був контактний. Аліментарний шлях зараження був зафіксований у  $32,5 \pm 4,28\%$  осіб, а саме при вживання термічно необробленої продукції тваринництва. І лише у  $7,5 \pm 2,4\%$  осіб шлях інфікування виявився змішаним. У  $15,0 \pm 3,26\%$  хворих на гострий бруцельоз джерело і шлях передачі інфекції встановити не вдалося (рис.2.6).

Було встановлено достовірну різницю між частотою інфікування різними шляхами в залежності від статі. Так, чоловіки в 8,7 разів частіше інфікувалися при прямому контакті з інфікованими тваринами, що становило  $57,77 \pm 5,21\%$  випадків. Тоді як серед жінок найбільш часто реалізовувався аліментарний шлях зараження у  $80,00 \pm 7,30\%$  випадків. Тобто жінки в 4,8 рази частіше інфікувалися при вживанні термічно не обробленої продукції тваринництва в порівнянні з особами чоловічої статі (табл. 2.2).

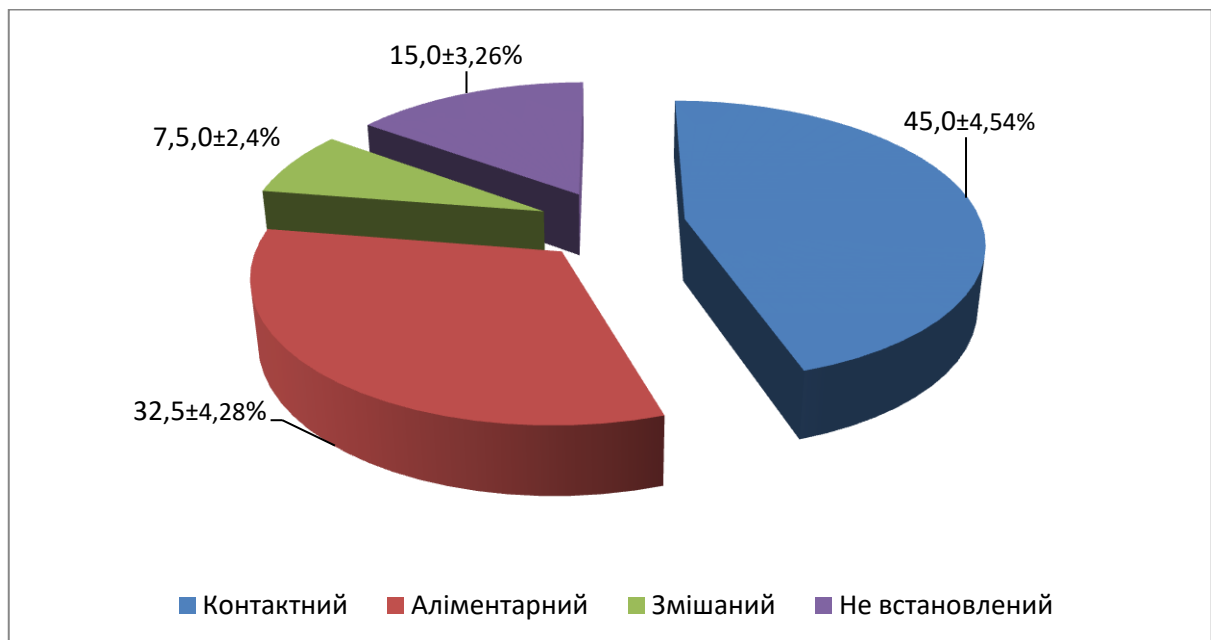


Рисунок 2.6 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від шляху передачі.

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз залежно від шляху передачі

Шляхи інфікування	Хворі на бруцельоз		Всього (n=120)		Чоловіки (n=90)		Жінки (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Контактний	54	45,00±4,54	52	57,77±5,21	2	6,67±4,56*	<0,05		
Аліментарний	39	32,50±4,28	15	16,67±3,93	24	80,00±7,30*	<0,05		
Змішаний	9	7,50±2,40	8	8,89±2,99	1	3,33±3,27	>0,05		
Не встановлений	18	15,00±3,26	15	16,67±3,93	3	10,00±5,48	>0,05		

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

При аналізі сезонних особливостей гострого бруцельозу виявлено, що найбільша частка хворих на гострий бруцельоз реєструвалася влітку та восени, тобто переважно в 3, 4 кварталах, що становило  $69,17 \pm 4,22\%$  випадків в порівнянні з 1, 2 кварталами весняно-зимового періоду. А саме кількість хворих в цей період становила  $30,83 \pm 4,21\%$  осіб (рис. 2.7).

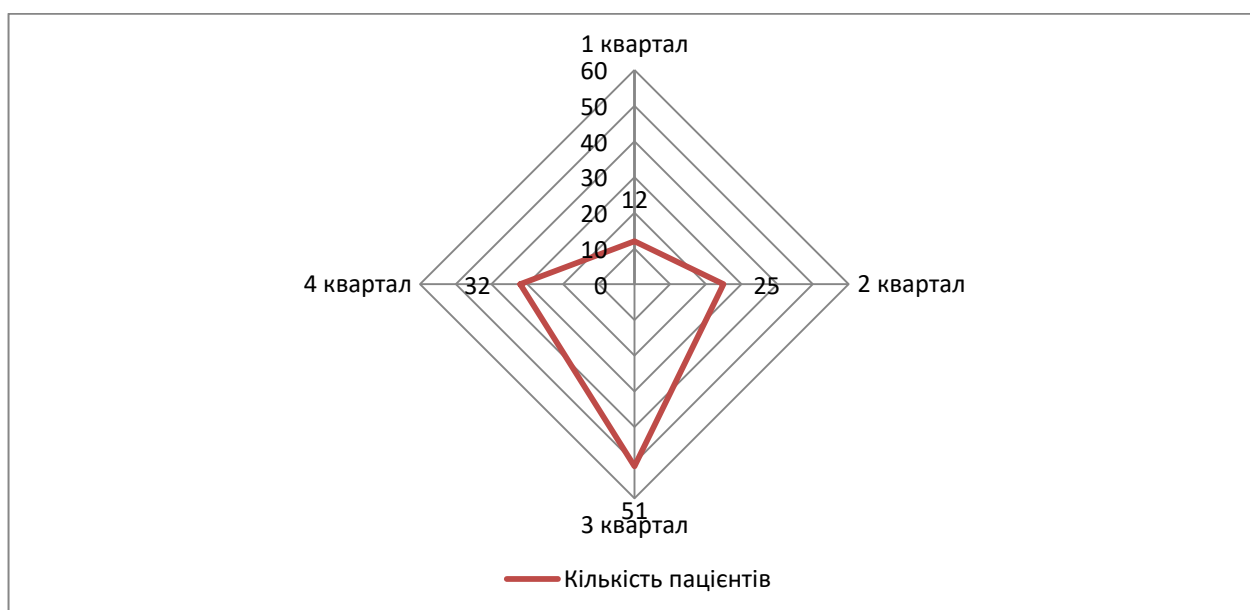


Рисунок 2.7 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від сезонності.

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.

Серед досліджуваної групи хворих на гострий бруцельоз найбільш частими клінічними симптомами 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 хворі на гострий бруцельоз вказували на наявність міалгій – у  $35,00 \pm 4,35\%$  осіб та втрату маси тіла – у  $25,83 \pm 3,99\%$  осіб. На знижений апетит та біль в спині скаржились однакова кількість пацієнтів –  $40,00 \pm 4,47$  осіб. Головний біль турбував  $38,33 \pm 4,44\%$  хворих на гострий бруцельоз.

Нами не було знайдено достовірних відмінностей у частоті виявлення різних симптомів між чоловіками та жінками (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Основні клінічні прояви у хворих на гострий бруцельоз

Хворі на бруцельоз Клінічні дані	Всього (n=120)		Чоловіки (n=90)		Жінки (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	105	$87,50 \pm 3,02$	80	$88,88 \pm 3,31$	25	$83,33 \pm 9,05$
Лихоманка	104	$86,67 \pm 3,09$	81	$90,00 \pm 3,16$	23	$76,67 \pm 7,72$
Пітливість	84	$70,00 \pm 4,18$	68	$75,56 \pm 4,53$	16	$53,33 \pm 9,11$
Артралгії	77	$64,17 \pm 4,38$	58	$64,44 \pm 5,05$	19	$63,33 \pm 8,80$
Озноб	75	$62,50 \pm 4,42$	58	$64,44 \pm 5,05$	17	$56,67 \pm 9,05$
Зниження апетиту	48	$40,00 \pm 4,47$	34	$37,78 \pm 5,11$	14	$46,67 \pm 9,11$
Біль в спині	48	$40,00 \pm 4,47$	33	$36,67 \pm 5,08$	15	$30,00 \pm 8,37$
Головний біль	46	$38,33 \pm 4,44$	36	$40,00 \pm 5,16$	10	$33,33 \pm 8,61$
Міалгії	42	$35,00 \pm 4,35$	34	$37,78 \pm 5,11$	8	$26,67 \pm 8,07$
Зниження маси тіла	31	$25,83 \pm 3,99$	24	$26,67 \pm 4,66$	7	$23,33 \pm 7,72$

Проаналізувавши дані об'єктивного огляду хворих на гострий бруцельоз нами було виявлено, що найбільш часто зустрічалися 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 зустрічалися 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 ураження ССС серед осіб старше 45 років ( $p < 0,05$ ).

При аналізі об'єктивних даних, враховуючи гендерні особливості, нами було встановлено, що сакроілеїт та периферичні артрити в 15,8 та в 12 разів відповідно частіше зустрічалися 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  $42,50 \pm 4,51\%$  хворих на гострий бруцельоз (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Об'єктивні дані у хворих на гострий бруцельоз

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

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



Всі пацієнти основної групи були поділені за ступенем тяжкості. Так, легкий ступінь зустрічався найбільш часто, 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 (рис. 2.8).

Встановлено, що в 3,6 рази частіше серед жінок гострий бруцельоз перебігав в тяжкій формі на відміну від хворих на гострий бруцельоз чоловічої статі, а саме у 20,00±7,30% осіб проти 5,55±2,41 осіб (табл. 2.5).

Тоді як достовірних відмінностей між хворими на гострий бруцельоз у яких хвороба мала перебіг середнього ступеня важкості в залежності від статі виявлено не було. Так серед осіб жіночої статі гострий бруцельоз перебігав середньоважко у 36,67±8,80% випадків, а серед чоловіків – у 26,67±4,66% пацієнтів з гострим бруцельозом. Аналогічно достовірних відмінностей між різними статями та легким перебігом бруцельозу виявлено не було.

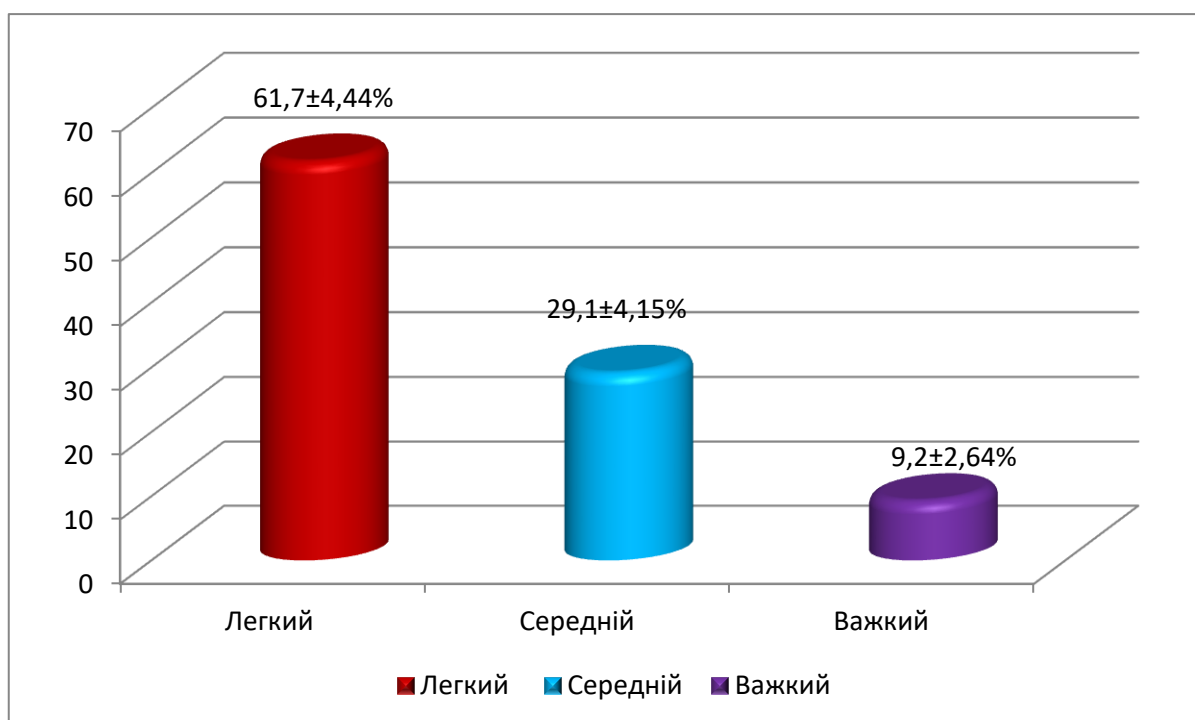


Рисунок 2.8 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від ступеня важкості.

Таблиця 2.5 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз залежно від статі та ступеня важкості

Хворі на гострий бруцельоз Ступені важкості	Чоловіки (n=90)		Жінки (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Легкий (n=74)	61	67,78±4,93	13	43,33±9,05
Середній (n=35)	24	26,67±4,66	11	36,67±8,80
Важкий (n=11)	5	5,55±2,41	6	20,00±7,30*

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

Усім 120 хворим на гострий бруцельоз був виконаний розгорнутий аналіз крові з визначенням кількості гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули та ШОЕ. Нами були виявлені достовірні зміни гематологічних показників у дослідній групі в порівнянні з групою здорових осіб.

Так, 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 на гострий бруцельоз, ніж у групи практично здорових осіб (табл. 2.6).

Тобто рівень ШОЕ серед хворих на гострий бруцельоз становив  $40,60 \pm 1,82$  мм/год проти  $5,21 \pm 0,21$  мм/год серед практично здорових осіб, тоді як рівень гемоглобіну був  $117,19 \pm 2,84$  г/л серед хворих, відповідно у здорових осіб становив  $130,20 \pm 9,36$  г/л. Лімфоцитоз був характерний для осіб з гострим бруцельозом, у яких рівень лімфоцитів склала  $42,85 \pm 6,74\%$  проти  $25,70 \pm 1,12\%$  у здорових осіб.

Таблиця 2.6 – Гематологічні показники у хворих на гострий бруцельоз

Показники	Здорові особи (n=30)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	p
Гемоглобін (г/л)	130,20±9,36	117,19±2,84*	<0,05
Еритроцити ( $\times 10^{12}$ /л)	4,12±0,27	3,92±0,09	>0,05
Тромбоцити ( $\times 10^9$ /л)	265,06±12,48	249,19±5,67	>0,05
Лейкоцити ( $\times 10^9$ /л)	5,53±0,21	6,35±3,19	>0,05
ШОЕ (мм/год)	5,21±0,21	40,60±1,82*	<0,05
Нейтрофіли (%)	68,22±1,01	62,90±0,86	>0,05
Лімфоцити (%)	25,70±1,12	42,85±6,74*	<0,05

Примітка. \* -  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами.

Були проаналізовані рівні біохімічних показників у пацієнтів з гострим бруцельозом та здоровими особами. Так достовірно відрізнялися показники цитолітичного синдрому, а саме АЛТ, АСТ та ЛДГ у сироватці крові хворих та здорових осіб.

Тобто, рівень АЛТ у сироватці крові 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.

Також суттєва різниця спостерігалася при аналізі С-реактивного білку (СРБ) в сироватці крові в обох групах, так рівень СРБ у хворих на гострий бруцельоз перевищував даний показник у практично здорових людей в 3,8 разів (табл. 2.7).

Так, рівень АЛТ в сироватці хворих на гострий бруцельоз становив  $54,58 \pm 4,04$  Од/л проти  $28,43 \pm 1,21$  Од/л серед практично здорових осіб, рівень АСТ у сироватці крові хворих на бруцельоз був  $60,54 \pm 6,92$  Од/л проти  $24,56 \pm 1,65$  Од/л у здорових осіб відповідно.

Таблиця 2.7 – Біохімічні показники в сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз

Показники	Здорові особи (n=30)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	p
Заг. білірубін (мкмоль/л)	12,46±0,87	13,32±1,78	>0,05
Лужна фосфатаза (Од/л)	68,94±2,41	73,02±8,70	>0,05
ГГТ (Од/л)	40,09±0,73	46,43±5,62	>0,05
АЛТ (Од/л)	28,43±1,21	54,58±4,04*	<0,05
АСТ (Од/л)	24,56±1,65	60,54±6,92*	<0,05
ЛДГ (Од/л)	145,78±2,12	313,49±18,42*	<0,05
СРБ, мг/л	11,28±2,12	43,26±2,56*	<0,05

Примітка. \* -  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами.

На основі виявленої різниці між абсолютними середніми значеннями проаналізованих лабораторних показників, наступним кроком нашого дослідження було визначення частоти відхилень від референтних норм даних показників. 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 в сироватці крові у 35,83±4,37% та у 40,00±4,47% осіб відповідно (табл. 2.8).

Також встановлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз збільшувався СРБ у сироватці крові, який є маркером запалення, що підвищується у відповідь на потрапляння збудника в організм людини. Даний показник у 74,17±3,99% хворих на гострий бруцельоз був підвищений в порівнянні з здоровими особами, де СРБ у сироватці крові лишався в межах референтної межі норми.

Таблиця 2.8 – Частота відхилень від референтного інтервалу контролю основних лабораторних показників у хворих на гострий бруцельоз

Показники \ Групи	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові особи (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Анемія <sup>a</sup>	64	53,33±4,55	3	10,00±5,47*	<0,05
Лейкоцитоз <sup>b</sup>	31	25,83±3,99	2	6,67±4,55	>0,05
Підвищення ШОЕ <sup>c</sup>	87	72,50±4,07	4	13,33±6,21*	<0,05
Підвищення АЛТ <sup>d</sup>	43	35,83±4,37	1	3,33±3,10*	<0,05
Підвищення АСТ <sup>e</sup>	48	40,00±4,47	2	6,67±4,55*	<0,05
Підвищення ЛДГ <sup>f</sup>	13	10,83±2,84	1	3,33±3,10	>0,05
Підвищення СРБ <sup>g</sup>	89	74,17±3,99	2	6,67±4,55*	<0,05

Примітки: <sup>a</sup> – гемоглобін > 120 г/л; <sup>b</sup> – лейкоцити < 10x10<sup>9</sup>/л; <sup>c</sup> – ШОЕ < 20мм/год; <sup>d</sup> – АЛТ > 40 ОД/л; <sup>e</sup> – АСТ > 40 ОД/л; <sup>f</sup> – ЛДГ > 285 од/л; <sup>g</sup> – СРБ > 5,0 мг/л  
\* – між групами хворих з гострим бруцельозом та здоровими.

При проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення генетичного матеріалу бруцели встановлено позитивну реакцію лише у 34,2±4,33%, тоді як у 65,8±4,33% осіб, результат був негативний (рис.2.9).

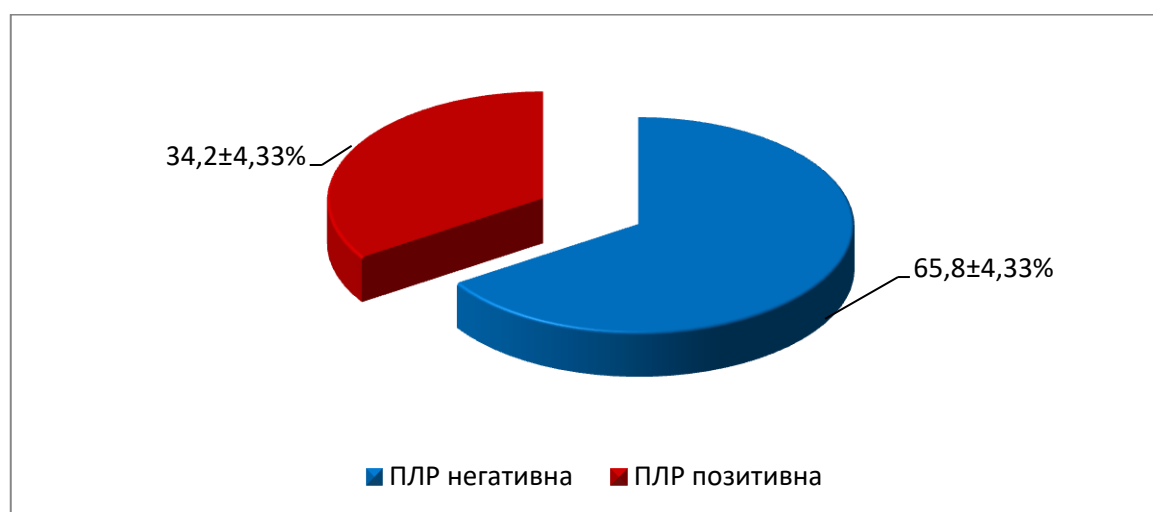


Рисунок 2.9 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від результату ПЛР.

Всі хворі на гострий бруцельоз отримували специфічну антибактеріальну терапію. А саме,  $57,5 \pm 4,50\%$  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  $42,5 \pm 4,50\%$  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 (рис.2.10).

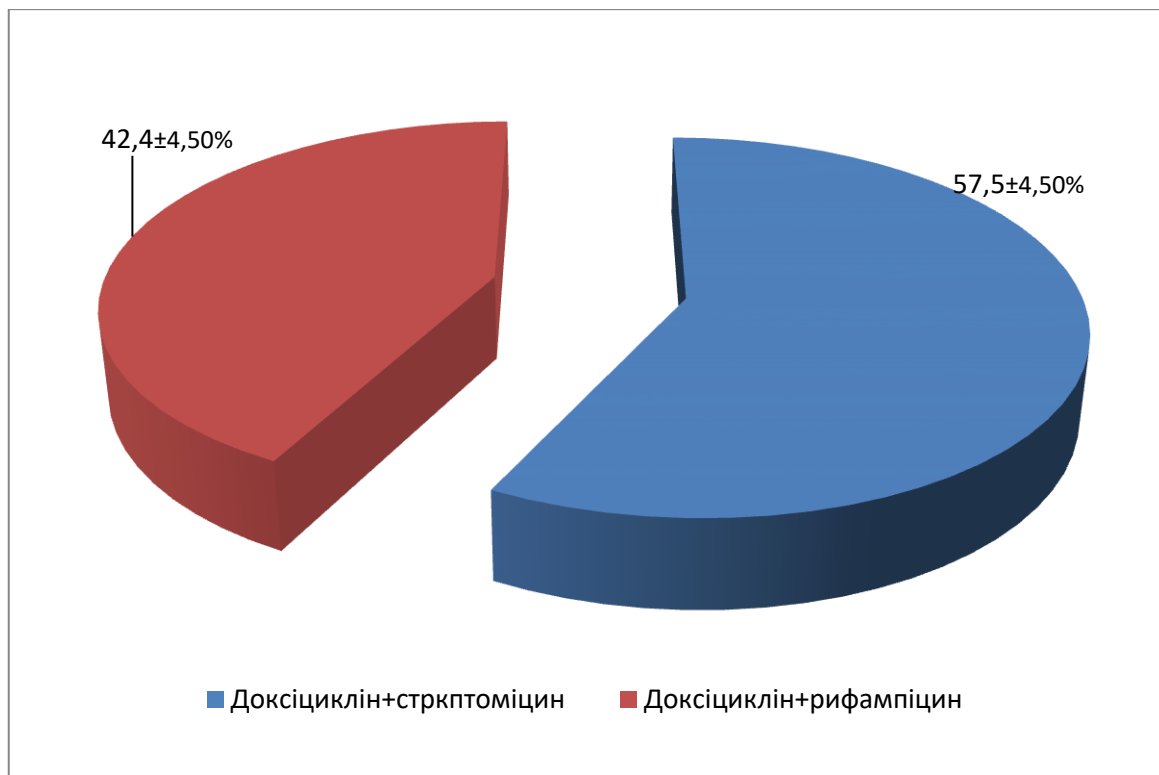


Рисунок 2.10 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від схеми терапії.

### Резюме

Таким чином, встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз переважали чоловіки, які склали  $75,0 \pm 3,96\%$  осіб. Середній вік хворих становив  $35,9 \pm 2,8$  років. Частіше на гострий бруцельоз хворіли особи в віці від 20 до 39 років –  $60,0 \pm 4,47\%$  осіб. В 2,5 рази частіше гострий бруцельоз зустрічався серед мешканців сільської місцевості в порівнянні з міськими мешканцями.

Найвищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів, а саме у  $64,17 \pm 4,38\%$  осіб. Основними шляхами інфікування бруцельозом були: у  $45,0 \pm 4,54\%$  випадків – контактний шлях, у  $32,5 \pm 4,28\%$  - аліментарний.

Було встановлено достовірну різницю між частотою інфікування різними шляхами в залежності від статі. Так, чоловіки в 8,7 разів частіше інфікувалися при прямому контакті з інфікованими тваринами, що становило  $57,77 \pm 5,21\%$  випадків. Тоді як серед жінок найбільш часто реалізовувався аліментарний шлях зараження у  $80,00 \pm 7,30\%$  випадків. Тобто жінки в 4,8 рази частіше інфікувалися при вживанні термічно не обробленої продукції тваринництва в порівнянні з особами чоловічої статі

Виявлено, що найбільша частка хворих на гострий бруцельоз реєструвалася влітку та восени, тобто переважно в 3, 4 кварталах, що становило  $69,17 \pm 4,22\%$  випадків в порівнянні з 1, 2 кварталами весняно-зимового періоду. А саме кількість хворих в цей період становила  $30,83 \pm 4,21\%$  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 хворі на гострий бруцельоз вказували на наявність міалгій – у  $35,00 \pm 4,35\%$  осіб та втрату маси тіла – у  $25,83 \pm 3,99\%$  осіб. На знижений апетит та біль в спині скаржились однакова кількість пацієнтів –  $40,00 \pm 4,47$  осіб. Головний біль турбував  $38,33 \pm 4,44\%$  хворих на гострий бруцельоз.

При об'єктивному огляді хворих, нами було виявлено, що найбільш часто зустрічались зміни з боку ССС, а саме у  $77,50 \pm 3,81\%$ . Встановлено, що сакроілеїт та периферичні артрити в 15,8 та в 12 разів відповідно частіше зустрічались серед жінок, ніж серед чоловіків ( $p < 0,05$ ). В 3,6 рази частіше серед жінок гострий бруцельоз перебігав в тяжкій формі на відміну від хворих чоловічої статі.

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 на гострий бруцельоз, ніж у групи практично здорових осіб.

Тобто рівень ШОЕ серед хворих на гострий бруцельоз становив  $40,60 \pm 1,82$  мм/год проти  $5,21 \pm 0,21$  мм/год серед практично здорових осіб, тоді як рівень гемоглобіну був  $117,19 \pm 2,84$  г/л серед хворих, відповідно у здорових осіб становив  $130,20 \pm 9,36$  г/л. Лімфоцитоз був характерний для осіб з гострим бруцельозом, у яких рівень лімфоцитів склала  $42,85 \pm 6,74\%$  проти  $25,70 \pm 1,12\%$  у здорових осіб.

Достовірні відмінності були виявлені між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами щодо показників АЛТ, АСТ та ЛДГ в сироватці крові. Так, рівень АЛТ у сироватці крові у хворих на 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. Рівень СРБ в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз перевищував даний показник у практично здорових осіб в 3,8 раз.

Встановлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз збільшувався СРБ у сироватці крові, який є маркером запалення, що підвищується у відповідь на потрапляння збудника в організм людини. Даний показник у  $74,17 \pm 3,99\%$  хворих на гострий бруцельоз був підвищений в порівнянні з здоровими особами, де СРБ у сироватці крові лишався в межах референтної межі норми.

Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом достовірно частіше зустрічалася анемія у  $53,33 \pm 4,55\%$  осіб, підвищення ШОЕ у  $72,50 \pm 4,07\%$  осіб, а також підвищення АЛТ та АСТ в сироватці крові у  $35,83 \pm 4,37\%$  та у  $40,00 \pm 4,47\%$  осіб відповідно

При проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення генетичного матеріалу бруцели встановлено позитивну реакцію лише у  $34,2 \pm 4,33\%$ , тоді як у  $65,8 \pm 4,33\%$  осіб, результат був негативний.



## **2.2. Методи дослідження**

### **2.2.1. Клініко-епідеміологічні методи дослідження**

Серед епідеміологічних методів дослідження в роботі застосовувались оперативний та ретроспективний епідеміологічний аналіз. Детальне вивчення епідеміологічного анамнезу дозволило встановити ймовірні джерела інфікування, шляхи передачі та фактори ризику передачі гострого бруцельозу, а також оцінити сезонні особливості захворюваності на гострий бруцельоз.

У всіх хворих було ретельно зібрані скарги та проведено комплексне об'єктивне обстеження за загальноновизнаною методикою. Враховувались наявність чи відсутність загальної слабкості, вираженої пітливості, лихоманки, ознобу, артралгій, міалгій, болю в спині, головного болю, зниження апетиту та зниження маси тіла, а також змін з боку ССС та гепатобіліарної системи. Також були оцінені і всі інші клінічно значимі симптоми.

### **2.2.2. Лабораторні методи дослідження**

Всім пацієнтам основної групи, хворим на гострий бруцельоз та практично здоровим особам був виконаний загальноклінічний аналіз крові. При вивченні гематологічного аналізу, особливу увагу звертали на кількість гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та рівень ШОЕ. Так, підвищення кількості лейкоцитів та підвищення ШОЕ є відображенням активності запального процесу при гострому бруцельозі. А зниження гемоглобіну та еритроцитів може свідчити про прогресування захворювання та розвиток ускладнень [195].

Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження аналогічних показників у практично здорових осіб.

Враховуючи поставлені задачі, всім пацієнтам було проведено визначення цілого ряду біохімічних показників. Так, для оцінки характеру та глибини ураження печінки використовували низку біохімічних аналізів, які вказували на розвиток цитолітичного або холестатичного синдромів.

Для оцінки синдрому цитолізу визначали активність трансфераз - АЛТ, АСТ

в сироватці крові кінетичним методом на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Активність ЛДГ в сироватці крові також визначали кінетичним методом на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Оцінка синдрому холестазу включала визначення активності в сироватці крові ГГТ, білірубину і його фракцій 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) за латекс-турбидиметричною методикою на апараті Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

### **2.2.3. Методи дослідження серцево-судинної системи**

Усім пацієнтам виконувалась реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях із застосуванням діагностичної автоматизованої системи Неасо 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 гемодинамики застосовувалось ультразвукове дослідження серця, яке виконувалось на ехокардіографі Siemens Acuson X300 з використанням датчика Р5-1.

Основними доступами для обстеження були парастернальний та апікальний, у разі необхідності використовували субкостальний та супрастернальний доступи. Виконувалося В-модальне дослідження та М-модальне дослідження.

Аналізувались наступні показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий систолічний розмір (КСР, см), кінцевий діастолічний розмір (КДР, см), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) у кінці діастоли, товщина задньої стінки ЛШ (ТЗЛШ, см) у кінці діастоли.

Наступні показники розраховувалися за стандартними загальноприйнятими формулами: кінцевий систолічний об'єм ЛШ (КСО, мл), індекс кінцевого

систоличного об'єму ЛШ (КСІ, мл/м<sup>2</sup>), кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (КДО, мл), індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (КДІ, мл/м<sup>2</sup>), ударний об'єм (УО, мл), ударний індекс (УІ, мл/м<sup>2</sup>), серцевий індекс (СІ, л/хв.·м<sup>2</sup>), хвилинний об'єм кровотоку (ХОК мл/хв.), фракція викиду ЛШ (ФВ, %), фракція передньо-заднього укорочення (S, %), відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТС, ум.од.), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г; розраховувалась за формулою Penn Convention), індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ г/м<sup>2</sup>).

Стан діастолічної функції серця оцінювали за допомогою імпульсної доплер-ехокардіографії з апікального доступу у чотирикамерній позиції із розміщенням контрольного об'єму на рівні кінців стулок мітрального клапану. Визначали такі параметри: швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с), швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с), співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А), час раннього діастолічного наповнення ЛШ (Те, мс), час пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Та, мс), час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (Тdec, мс), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс). Стан систолічної функції міокарду лівого шлуночка оцінювався за показником фракції викиду ЛШ. Систолична функція вважалась помірно зниженою у випадках, коли ФВ складала менше 50%, та зниженою при ФВ менше 40% (за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, 2016).

#### **2.2.4. Методи дослідження гепатобіліарної системи**

Всім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті Voluson E8 General Electric з використанням об'ємного 4D конвексного мультисистотного 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, алкогольний гепатити.

Комп'ютерна томографія (за показаннями) здійснювалась для диференціювання кіст, абсцесів печінки, селезінки та неопроцесів в печінці.

Обстеження проводилися на комп'ютерному томографі MX8000IDT, Виробник: Philips Medical Systems (Cleveland), Inc., USA.

### **2.2.5. Серологічні та молекулярно-біологічні методи дослідження**

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 визначення генетичного матеріалу бруцел використовували систему ПЛП в реальному часі m2000rt Instrument System фірми Abbott Molecular Inc., USA.

**Визначення вмісту прозапального інтерлейкіну-6 в сироватці крові.** Вміст інтерлейкіну-6 (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.

**Методика дослідження.** В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ІЛ-6, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІЛ-6), 100 мкл проб, 50 мкл біотинового кон'югату, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 120 хвилин при 22°C. Далі лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази), перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 60 хв. при 22°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 10 хв. при 22°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

**Визначення вмісту протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові.** Вміст інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору “IL-4 ELISA” фірми “Diaclone”, Франція (у відповідності до інструкції фірми-виробника).

**Методика дослідження.** В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла ІL-4, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІL-4), контрольних проб та проб сироватки крові. Інкубували 2 год. при 18-25<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 50 мкл біотинолових антитіл, інкубували 1 год. при 18-25<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензиму (стрептавідин–пероксидазу) та інкубували упродовж 30 хв. при 18-25<sup>0</sup>С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ТМВ-субстрату, інкубували 15 хв. при 18-25<sup>0</sup>С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

**Визначення вмісту TLR-2 в сироватці крові.** Вміст toll-подібних рецепторів **TLR-2** в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору “**TLR-2 (CD282) Human ELISA Kit**” (Abcam, Англія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

**Методика дослідження.** В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до TLR-2 (CD282), додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями TLR-2), 100 мкл проб сироватки крові, інкубували 90 хв при 18-25<sup>0</sup>С. Ретельно видаляли вміст лунок, вносили по 100 мкл біотинильованих антитіл людських TLR-2, закривали лунки адгезивною плівкою, інкубували 60 хв. при 37<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, додали 100 мкл авідин-біотин-пероксидазу і інкубували 30 хв. при 37<sup>0</sup>С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 25 хв. при 37<sup>0</sup>С. Реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

**Визначення вмісту TLR-4 в сироватці крові.** Принцип методу: Вміст toll-подібних рецепторів **TLR-4** в сироватці крові визначали імуноферментним

методом з використанням набору “**TLR-4 Human ELISA Kit**” (Abnova, Китай) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

**Методика дослідження.** В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до TLR-4, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями TLR-4), 100 мкл проб сироватки крові, інкубували 120 хв при 37°C. Ретельно видаляли вміст лунок, вносили по 100 мкл біотинильованих антитіл людських TLR-4, закривали лунки адгезивною плівкою, інкубували 60 хв. при 37°C. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, додавали 100 мкл авідин-біотин-пероксидазу і інкубували 60 хв. при 37°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 30 хв. при 37°C. Реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

**Молекулярно-генетичне дослідження по визначенню поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Asp299Gly TLR-4.** Біологічний матеріал для дослідження: проби крові, що зберігались при -20°C у пробірках з ЕДТА.

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. Для ідентифікації поліморфних алелей використовували ампліфікацію з подальшим електрофоретичним розділенням продуктів ампліфікації відповідного гену. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «iCycler IQ5» (BioRad, США).

Режим ампліфікації: 93°C, 1 хв; 35 циклів: 93°C, 10 сек; 64°C, 10 сек, 72°C, 20 сек; 72°C 1 хв.

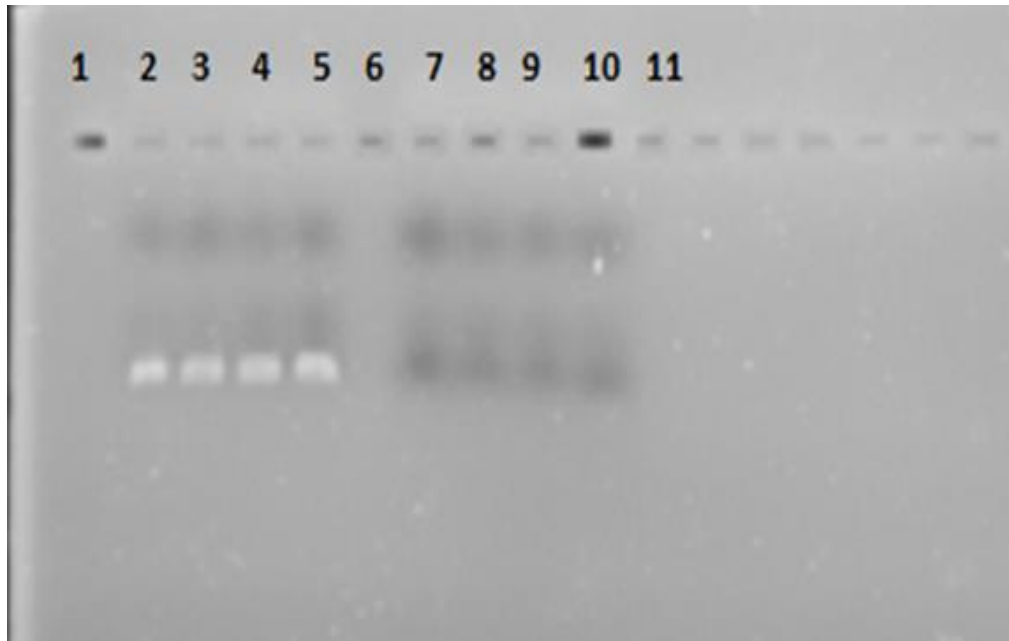


Рис. 2.11 – Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР-продукту гена TLR4 rs4986790 (Asp299Gly) A>G в 2%-ому агарозному гелі.

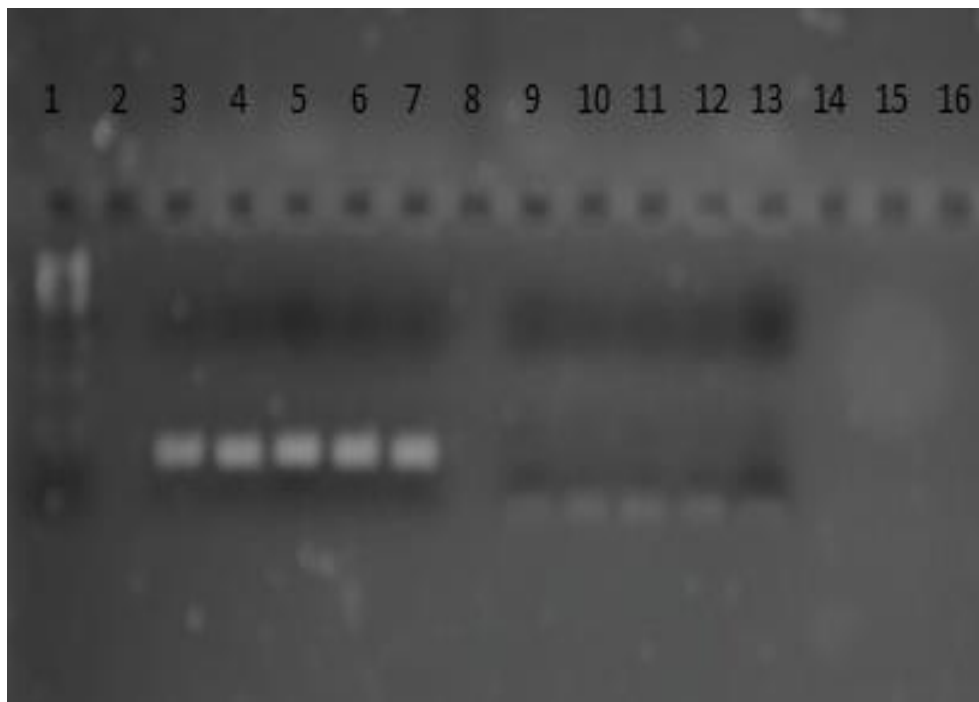


Рис. 2.12 – Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР-продукту гена TLR2 rs5743708 (Arg753Gln) G>A в 2%-ому агарозному гелі.

**Молекулярно-генетичне дослідження по визначенню поліморфізму гену IL-4(C-589T).** Ампліфікацію ДНК досліджуваних локусів проводили в

автоматичному режимі, використовуючи наступні праймери: 5' AACACCTAAACTTGGGAGGA3' та 5' CTGTCATGGAAAAGCTGATCT3'. Після початкової денатурації при 94°C протягом 5 хвилин кожна стадія відбувалася в 3 етапи: денатурація - 94°C (30 с), відпалювання праймерів (30-45 с), елонгація - 72°C (30-40 с). Фінальна елонгація тривала 7 хвилин при 72°C. Для ідентифікації алелей гену IL-4 застосовували рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою ендонуклеази рестрикції *AvaII*. Продукти гідролізу ампліфікованих послідовностей аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі.

**Молекулярно-генетичне дослідження по визначенню поліморфізму гену IL-6(-174C/G).** Ампліфікацію ДНК досліджуваних локусів проводили в автоматичному режимі, використовуючи структуру наступних праймерів: F 5'-TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT-3' та R 5'-CTGATTGGAAACCTTATTAAG-3'. Після початкової денатурації при 94°C протягом 5 хвилин кожна стадія відбувалася в 3 етапи: денатурація - 94°C (30 с), відпалювання праймерів (30-45 с), елонгація - 72°C (30-40 с). Фінальна елонгація тривала 7 хвилин при 72°C. Для ідентифікації алелей гену IL-6 застосовували рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою ендонуклеази рестрикції *NlaIII* та проводили рестрикцію протягом 12 годин при температурі 37°C. Продукти гідролізу ампліфікованих послідовностей аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі.

#### 2.2.6. Статистичні методи дослідження

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. 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 (РХВ) перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок–контроль". Відношення шансів (OR) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль» ([http://gen-expert.ru/calculator\\_or.php](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 коваріацій обох наслідків. Механізм генерації двох наслідків об'єднаний таким чином в один процес через двомірний нормальний розподіл.

Також був використаний найбільш потужній підхід з постеріорною крос-валідацією виду «leave-one-out» для тестування прогностичної спроможності моделі, оснований на МСМС ланцюгах.

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

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Huseynov E.M. The features of acute brucellosis in the Republic of Azerbaijan. «EUREKA: Health Sciences». 2016. №. 6. С. 10-15.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ

### 3.1. Особливості ураження гепатобіліарної системи

Нами було проаналізовано результати біохімічних показників в сироватці крові основної та контрольної групи. Встановлено достовірну різницю між середніми показниками АЛТ, АСТ та ЛДГ в сироватці крові, що свідчать про наявність синдрому цитолізу в обох групах. Так, рівень АЛТ в сироватці крові був в 1,9 разів вищим в основній групі хворих на гострий бруцельоз, ніж в групі контролю серед практично здорових осіб, а рівень АСТ в сироватці крові майже в 2,5 разів відповідно.

Більш високий рівень АСТ у пацієнтів з гострим бруцельозом може бути обумовлений високою частотою ураження ССС згідно результатів нашого дослідження, а саме у  $77,50 \pm 3,81\%$  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 [235].

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) (рис.3.1).

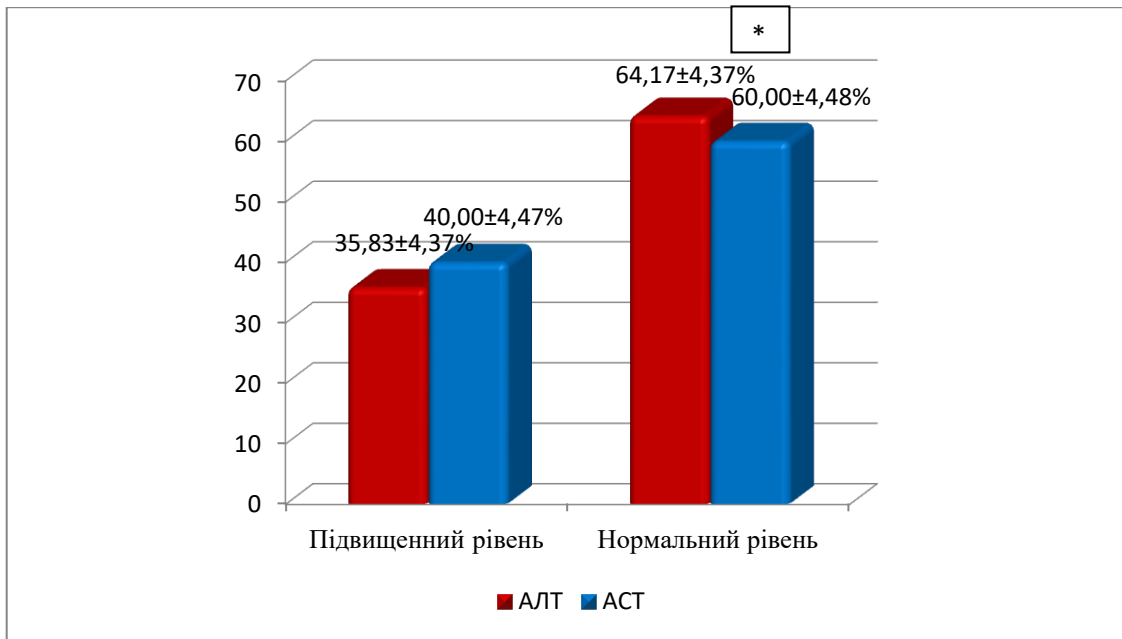


Рисунок 3.1 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз в залежності від рівнів АЛТ та АСТ в сироватці крові.

Були встановлені гендерні особливості у пацієнтів з гострим бруцельозом з нормальним і підвищеним рівнем трансфераз в сироватці крові. Так, в 2,5 раз частіше серед чоловіків зустрічались особи з підвищеним рівнем трансфераз в порівнянні з особами жіночої статі. Така сама тенденція зберігалася щодо гендерного розподілу за рівнем АСТ, так, підвищення рівня АСТ було зафіксовано лише у 2 осіб жіночої статі, що склало 6,67 ± 4,56%, в порівнянні з особами чоловічої статі – у 51,11 ± 5,27% осіб.

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 виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ в сироватці крові (OR=14,64; 95 % CI [3,29-65,13]; p=0,0004) (табл. 3.1).

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 ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.1 – 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 підвищеним рівнем АЛТ (n=43)	38	42,22±5,21	5	16,67±6,80*	0,015	3,65 [1,28-10,41]
Хворі нормальним рівнем АЛТ (n=77)	52	57,78±5,20	25	83,33±6,81		
Хворі підвищеним рівнем АСТ (n=48)	46	51,11±5,27	2	6,67±4,56*	0,0004	14,64 [3,29-65,13]
Хворі нормальним рівнем АСТ (n=72)	44	48,89±5,27	28	93,33±4,55*		

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

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 3,1 раз частіше гострий бруцельоз був розцінений як середнього ступеня тяжкості в порівнянні з легким перебігом (табл. 3.2).

Так, серед пацієнтів з гострим бруцельозом з підвищеним рівнем АЛТ в сироватці крові середній ступінь тяжкості був виявлений у 58,14±7,52% осіб, тоді як серед хворих з нормальним рівнем АЛТ лише у 12,99±4,14% осіб. Лише у 1 пацієнта з нормальним рівнем АЛТ в сироватці крові був встановлений тяжкий перебіг захворювання, що був обумовлений ураження ССС у вигляді міокардиту.

Таблиця 3.2 – Розподіл хворих на гострий бруцельоз за рівнем трансфераз в сироватці крові та ступенем тяжкості

Хворі на бруцельоз (n=120)	Ступені тяжкості					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня тяжкості (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі з підвищеним рівнем АЛТ (n=43)	8	18,60± 5,93	25	58,14± 7,52*	10	23,26± 6,44
Хворі з нормальним рівнем АЛТ (n=77)	66	85,71± 4,31	10	12,99± 4,14	1	1,30± 1,20*
Хворі з підвищеним рівнем АСТ (n=48)	9	18,75± 5,63	28	58,33± 7,11*	11	22,92± 6,07
Хворі з нормальним рівнем АСТ (n=72)	65	90,28± 3,49	7	9,72± 3,48*	0	0

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

При ультразвуковому дослідженні 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.

Також були виявлені зміни в структурі та щільності печінки. Так, неоднорідність структури печінки в 3,9 разів частіше спостерігалась у хворих на

гострий бруцельоз, ніж у здорових осіб. Портальна гіпертензія спостерігалась у  $4,17 \pm 1,82\%$  осіб, лише хворих на гострий бруцельоз (табл.3.3).

Таблиця 3.3 – Дані ультразвукового дослідження печінки та селезінки у хворих на гострий бруцельоз

Дані УЗД \ Особи	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові люди (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Дані ультразвукового дослідження печінки					
Збільшення розмірів	49	$40,83 \pm 2,70$	1	$3,33 \pm 3,27$	<0,05
Підвищення щільності	38	$31,67 \pm 4,25$	0	0	--
Зниження щільності	12	$10,00 \pm 2,74$	0	0	--
Неоднорідність структури	31	$25,83 \pm 3,99$	2	$6,67 \pm 4,55$	<0,05
Розширення v. portae	5	$4,17 \pm 1,82$	0	0	--
Розширення v. lienalis	2	$1,67 \pm 1,60$	0	0	--
Кісти	1	$0,83 \pm 0,82$	0	0	--
Дані ультразвукового дослідження селезінки					
Збільшення розмірів	57	$47,50 \pm 4,55$	3	$10,00 \pm 5,47$	<0,05
Абсцес	1	$0,83 \pm 0,82$	0	0	--

Примітка. \* -  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами.

Отже, враховуючи дані клінічного обстеження, біохімічних та ультразвукових досліджень у хворих на гострий бруцельоз переважно були виявлені ознаки ураження печінки в вигляді гострого гепатиту різного ступеня важкості, який мав місце у  $35,83 \pm 4,37\%$  (43 осіб).

Таблиця 3.4 – Основні клінічні прояви у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження печінки

Хворі на гострий бруцельоз Клінічні дані	Всього (n=120)		Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n=43)		Хворі на гострий бруцельоз без ураженням печінки (n=77)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	105	$87,50 \pm 3,02$	41	$95,35 \pm 3,21$	64	$83,11 \pm 4,27$
Лихоманка	104	$86,67 \pm 3,09$	34	$79,07 \pm 6,20$	70	$90,91 \pm 3,28$
Пітливість	84	$70,00 \pm 4,18$	29	$67,44 \pm 7,15$	55	$71,43 \pm 5,15$
Артралгії	77	$64,17 \pm 4,38$	39	$90,69 \pm 4,43$	38	$49,35 \pm 5,70^*$
Озноб	75	$62,50 \pm 4,42$	30	$69,76 \pm 7,00$	45	$58,44 \pm 5,62$
Зниження апетиту	48	$40,00 \pm 4,47$	37	$86,05 \pm 5,28$	11	$14,29 \pm 3,99^*$
Біль в спині	48	$40,00 \pm 4,47$	12	$27,90 \pm 6,84$	36	$46,75 \pm 5,69$
Головний біль	46	$38,33 \pm 4,44$	21	$48,84 \pm 7,62$	25	$32,47 \pm 5,34$
Міалгії	42	$35,00 \pm 4,35$	11	$25,58 \pm 6,65$	31	$40,26 \pm 5,59$
Зниження маси тіла	31	$25,83 \pm 3,99$	20	$46,52 \pm 7,61$	11	$14,29 \pm 3,99^*$

Примітка. \* -  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження печінки.

На наступному етапі нами було проаналізовано клінічні прояви гострого бруцельозу в залежності від ураження печінки. Встановлено, що достовірно частіше артралгії, зниження апетиту та маси тіла мають місце у хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження печінки ( $p < 0,05$ ).



Серед хворих на гострий бруцельоз, які мали ураження печінки, найбільш часто виявлялися наступні клінічні симптоми, а саме: загальна слабкість – у 95,35±3,21% осіб, артралгії – у 90,69±4,43% пацієнтів та зниження апетиту – у 86,05±5,28% осіб. Тоді як серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки найбільш частими симптомами захворювання були: лихоманка – у 90,91±3,28% осіб та загальна слабкість – у 83,11±4,27% осіб.

Так, в групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки артралгії, зниження апетиту та зниження маси тіла зустрічалися в 1,6, 6,0 та 3,3 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з гепатобіліарною системою (табл. 3.4).

Таблиця 3.5 – Частота відхилень від референтного інтервалу контролю основних лабораторних показників у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки

Показники	Хворі на бруцельоз з ураженням печінки (n=43)		Хворі на бруцельоз без ураженням печінки (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Анемія <sup>a</sup>	32	74,42±6,65	32	41,56±5,62
Лейкоцитоз <sup>b</sup>	25	58,14±7,52	6	7,79±3,05*
Підвищення ШОЕ <sup>c</sup>	40	93,02±3,89	47	61,04±5,56*
Підвищення АЛТ <sup>d</sup>	43	100,00	0	0
Підвищення АСТ <sup>e</sup>	41	95,35±3,21	7	9,09±3,28*
Підвищення ЛДГ <sup>f</sup>	11	25,58±6,65	2	2,60±1,81*
СРБ, мг/л <sup>g</sup>	41	95,34±4,43	48	62,33±5,44*

Примітка. <sup>a</sup> – гемоглобін > 120 г/л; <sup>b</sup> – лейкоцити < 10x10<sup>9</sup>/л; <sup>c</sup> – ШОЕ < 20мм/год; <sup>d</sup> – АЛТ > 40 ОД/л; <sup>e</sup> – АСТ > 40 ОД/л; <sup>f</sup> – ЛДГ > 285 од/л; <sup>g</sup> – >5,0 мг/л; \* р<0,05 – між групами хворих з гострим бруцельозом з та без ураження печінки.

Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ураженням печінки достовірно частіше зустрічається лейкоцитоз у  $58,14 \pm 7,52\%$  осіб, підвищення ШОЕ у  $93,02 \pm 3,89\%$  осіб, підвищення СРБ у сироватці крові у  $95,34 \pm 4,43\%$  осіб, а також підвищення АЛТ та АСТ у сироватці крові у  $100,00\%$  та у  $95,35 \pm 3,21\%$  осіб відповідно (табл. 3.5).

Так, частота відхилення від референтного інтервалу контролю рівнів ШОЕ та СРБ у сироватці крові в 1,5 раз частіше реєструвалося серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки, ніж серед пацієнтів, які не мали ознаки ураження печінки. Тоді як різниця між частотою виникнення анемії у хворих з та без ураження печінки встановлено не було.

### **Клінічний випадок**

Пацієнт К, 1986 року народження, при зверненні за медичною допомогою, скаржився на виражену загальну слабкість, втомлюваність, озноб, підвищення температури тіла до  $38,6^{\circ}\text{C}$ , біль в суглобах та м'язах, зниження апетиту, важкість в правому підребер'ї, гіркоту в роті, нудоту.

З анамнезу відомо, що захворів гостро з підвищення температури тіла. Працює ветеринаром, оглядав тварин хворих на бруцельоз.

При об'єктивному огляді виявлено: шкірні покриви та видимі слизові оболонки дещо бліді. Склери субіктеричні. Пальпуються збільшені пахові лімфовузли в діаметрі до 1 см, не спаяні з оточуючими тканинами, рухливі, дещо чутливі при пальпації. Шкіра над ними не змінена.

Язик вологий обкладений білим нальотом біля кореня.

Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка збільшена, на 2 см виступає з під краю реберної дуги, чутлива при пальпації, край загострений. Селезінка не пальпується.

З боку інших органів та систем змін не виявлено.

Заключення УЗД органів черевної порожнини від 24.09.2017 року. При обстеженні виявлено ознаки гепатоспленомегалії, зниженої ехогеності та

неоднорідної структури печінки, лієнальної гіпертензії (діаметр *v. lienalis* 10 мм при нормі до 8 мм).

При біохімічному дослідженні сироватки крові виявлено підвищення рівня трансаміназ – АЛТ- 259 ОД/л, АСТ- 148 ОД/л, загальний білірубін – 35,7 мкмоль/л, прямий білірубін – 24,3 мкмоль/л, непрямий – 11,4 мкмоль/л. СРБ в сироватці крові становив 68,5 мг/л.

Маркери вірусних гепатитів, а саме HBsAg, antiHCV, AntiHAV IgM, antiHDV, antiHEV негативні. AntiHIV1/2 негативні.

Маркери аутоімунного гепатиту не виявлені.

Враховуючи вище наведені дані, з високою ймовірністю, в даному випадку ми можемо говорити про ураження печінки, яке зумовлене бруцельозною інфекцією.

Пацієнту було призначено стандартний курс антибіотикотерапії. Через 6 тижнів стан хворого покращився, зникли вище наведені симптоми та нормалізувалися лабораторні показники, хоча при виконанні контрольного УЗД органів черевної порожнини гепатомегалія зберігалася, діаметр *v. lienalis* нормалізувався і становив 7 мм.

На рис. 3.2 представлено дані ультразвукової діагностики пацієнта К., 1986 року народження з діагнозом гострий бруцельоз та ознаками гострого гепатиту.

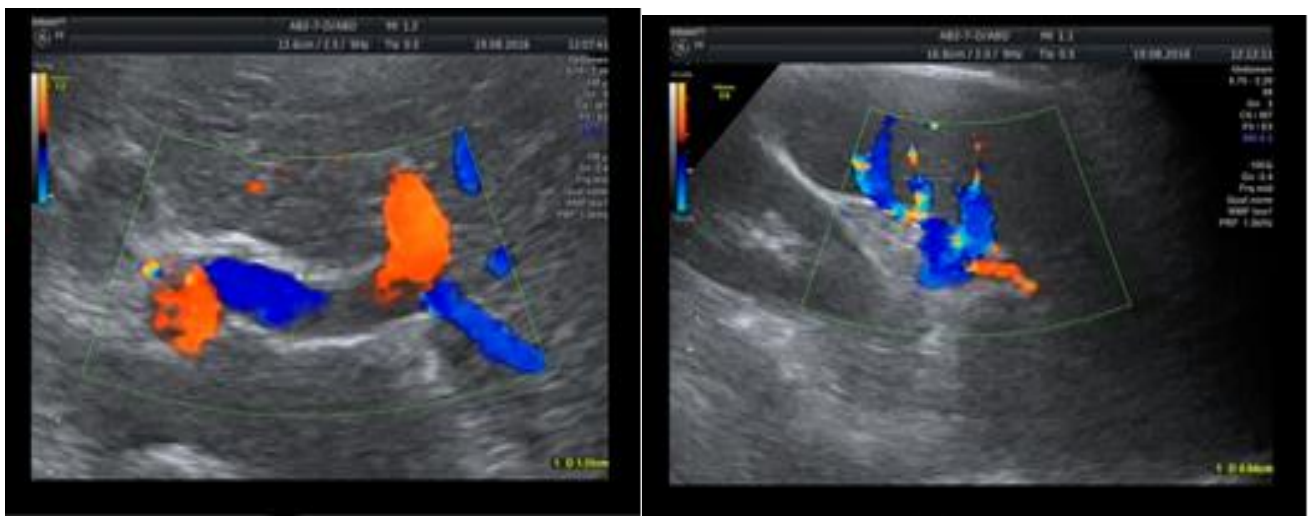


Рисунок 3.2 – Дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини пацієнта К., хворого на гострий бруцельоз.

Отже, враховуючи дані клінічного обстеження, біохімічних та ультразвукових досліджень у хворих на гострий бруцельоз переважно були виявлені ознаки ураження печінки в вигляді гострого гепатиту різного ступеня тяжкості. У одного пацієнта була виявлена непаразитарна кіста печінки та ще у одного – абсцес селезінки. УЗ ознаки хронічного калькульозного холециститу були зафіксовані у трьох пацієнтів, без клінічної симптоматики.

При аналізі лабораторних показників у більшості пацієнтів були виявлено підвищення показників, що свідчили про наявність цитолітичного синдрому, а саме підвищення рівня АЛТ, АСТ та ЛДГ в сироватці крові та ознак запалення (підвищення ШОЕ, лейкоцитоз та підвищення рівня СРБ).

### **3.2. Особливості ураження серцево-судинної системи**

У ході дослідження 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 серцево-судинна система 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. Задихка 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 ( $10,00 \pm 3,11\%$ ) осіб. Ослаблення I тону на верхівці при аускультатії серця спостерігалось у 55 ( $45,83 \pm 5,17\%$ ), пацієнтів, систолічний шум на верхівці вислуховувався у 5 ( $4,17 \pm 2,07\%$ ) хворих. Аналіз рівня артеріального тиску (АТ) виявив гіпотонію у 49 пацієнтів ( $40,83 \pm 5,09\%$ ), підвищені цифри АТ зафіксовано у 9 хворих ( $7,50 \pm 2,73\%$ ).

Отже, найбільш частими клінічними проявами ураження ССС у хворих з гострим бруцельозом були ослаблення тонів серця, гіпотонія та кардіалгія неішемічного характеру.

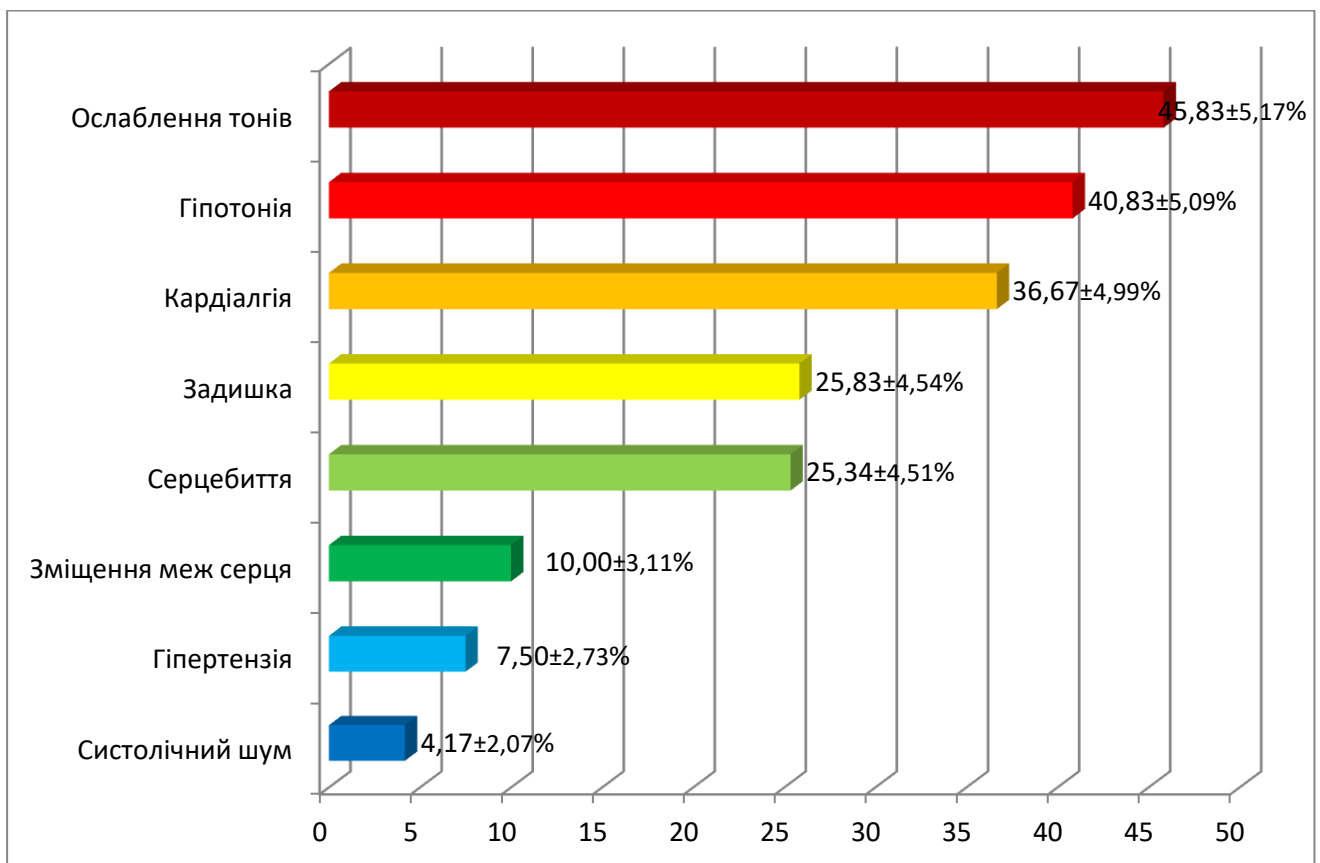


Рисунок 3.3 – Клінічні прояви з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз.

Аналіз даних електрокардіографії у 12 відведеннях виявив низку змін у роботі серця хворих з гострим бруцельозом. Переважна більшість стосувалася

порушень автоматизму  $67,54 \pm 4,85\%$  (виявлені у 81 пацієнта) та процесів реполяризації шлуночків  $31,65 \pm 4,82\%$  (у 38 осіб) (рис. 3.4).

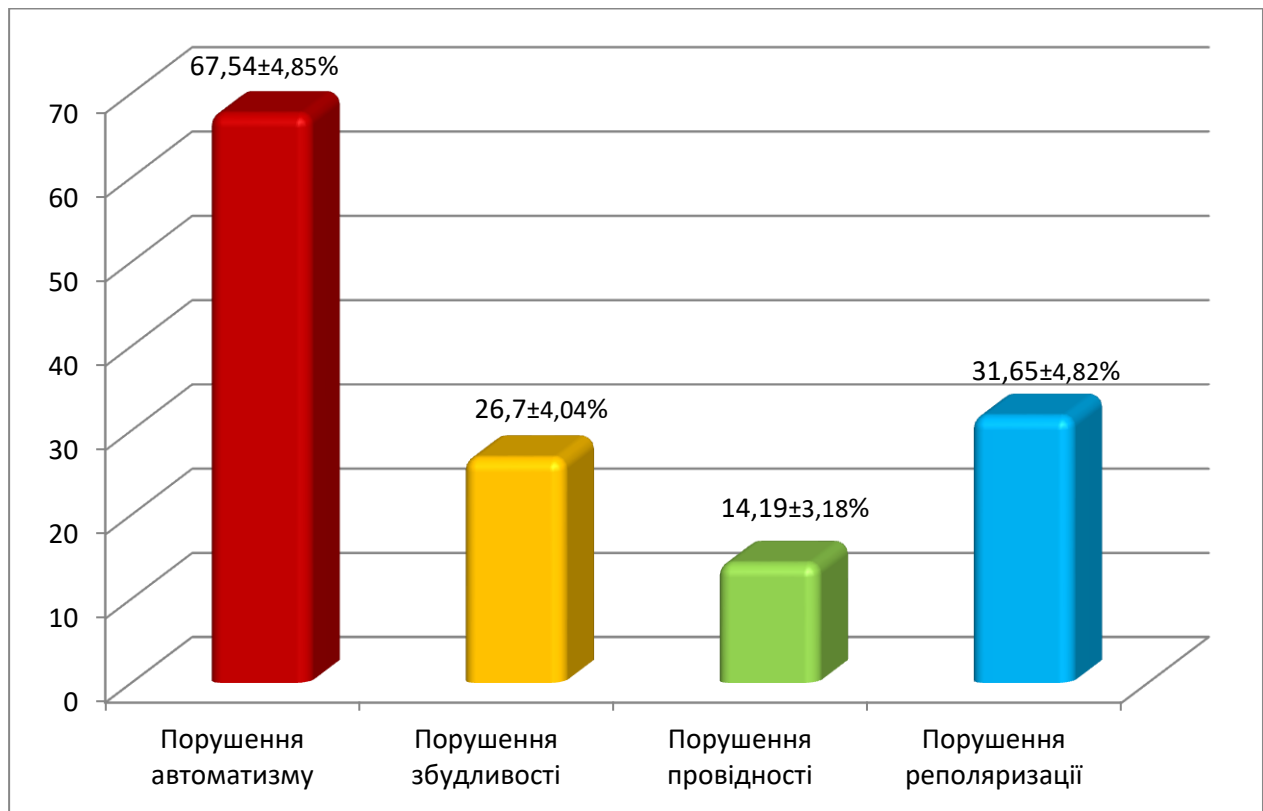


Рисунок 3.4 – Електрокардіографічні зміни у хворих з гострим бруцельозом.

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 (табл. 3.6).

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.

Таким чином, зміни у роботі ССС, які виявляються у хворих з гострим бруцельозом за результатами електрокардіографічного обстеження, стосуються усіх ланок функціонування провідної системи серця, з переважним порушенням функції автоматизму, що потребує вчасної корекції для профілактики фатальних

порушень ритму.

Таблиця 3.6 – Дані електрокардіографії у хворих з гострим бруцельозом

Виявлені зміни	Хворі на бруцельоз (n=120)	
	Абс.	%
Порушення автоматизму	81	67,54±4,85
Синусова тахікардія	56	46,67±5,17
Синусова брадикардія	8	6,67±2,58
Синусова аритмія	15	12,50±3,43
Порушення збудливості	32	26,70±4,59
Надшлуночкова екстрасистолія	7	5,83±2,43
Шлуночкова екстрасистолія	14	11,66±3,33
Подовження інтервалу QT	11	9,16±2,99
Порушення провідності	17	14,19±3,62
Порушення внутрішньопередсердної провідності	2	1,67±1,32
АВ блокада I ступеня	5	4,17±2,07
Блокада ніжок пучка Гіса	10	8,33±2,86
Порушення реполяризації	38	31,65±4,82
Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка	7	5,83±2,43

Схильність до порушень ритму у таких пацієнтів підтверджується переважанням у них шлуночкових аритмій, подовженням інтервалу QT у деяких хворих. Виявлені порушення процесу реполяризації шлуночків наряду з іншими змінами можуть також бути свідченням пошкодження міокарду та його структурних перетворень.

Отже, на наступному етапі дослідження нами були проаналізовані дані ехокардіографічного обстеження (ЕхоКГ) хворих з гострим бруцельозом (для аналізу були доступні результати обстеження 109 пацієнтів). Результати представлені у табл. 3.7

Таблиця 3.7 – Показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки за результатами ехокардіографії,  $M \pm m$

Показник	Здорові особи (n=30)	Хворі на гострий бруцельоз (n=109)	p
ЧСС, за 1 хв	67,36±0,61	75,56±2,05	<0,05
САТ, мм рт. ст.	119,50±0,77	121,75±1,31	≥0,05
ДАТ, мм рт. ст.	77,87±0,53	63,50±0,85	<0,01
КДР, см	4,70±0,03	5,26±0,06	<0,05
КСР, см	3,17±0,03	3,20±0,05	≥0,05
ТЗСЛЖ, см	0,97±0,01	1,02±0,01	≥0,05
ТМШП, см	0,98±0,01	1,04±0,02	≥0,05
ВТС, ум.од.	0,41±0,004	0,40±0,01	≥0,05
iММЛШ, г/м <sup>2</sup>	95,91±0,84	98,90±1,50	≥0,05
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	51,63±0,67	55,93±0,83	<0,05
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	20,38±0,39	20,82±0,76	≥0,05
УІ, мл/м <sup>2</sup>	31,55±0,45	30,10±0,95	≥0,05
СІ, л/(хв.·м <sup>2</sup> )	2,12±0,04	2,28±0,10	≥0,05
ХОК, мл/хв	4225,15±78,72	4559,93±207,49	≥0,05
ФВ, %	58,01±0,48	54,11±0,90	<0,05
S, %	32,61±0,34	31,48±0,65	≥0,05
ЛП, см	3,47±0,28	3,80±0,21	<0,05
E, м/с	0,73±0,02	0,57±0,02	<0,01
A, м/с	0,50±0,01	0,56±0,14	<0,05
E/A, ум.од.	1,50±0,03	1,03±0,04	<0,01
Te, мс	229,69±1,75	233,37±1,42	≥0,05
Ta, мс	115,69±1,19	143,89±1,22	<0,01
Tdec, мс	175,07±1,84	174,73±1,83	≥0,05
IVRT, мс	73,29±0,55	83,50±0,90	<0,05
КДР ПШ, см	2,57±0,09	2,63±0,09	≥0,05
Сер ТЛА, мм рт.ст.	18,47±0,98	23,78±1,05	<0,05

Загалом у ході обстеження в основній групі хворих на гострий бруцельоз було виявлено мітральну регургітацію не вище I ступеня у 82 пацієнтів



(75,23±4,13%) та регургітацію на тристулковому клапані у межах I ступеня у 95 осіб (87,16±3,20%), що відповідає частоті згаданих явищ у загальній популяції. Також виявлено мітральну регургітацію у межах II ступеня – у 5 пацієнтів (4,58±2,00%), помірний аортосклероз у 11 хворих (10,09±2,88%), помірні склеротичні зміни аортального клапана у 8 пацієнтів (7,34±2,49%), мітрального клапана у 5 осіб (4,58±2,00%). У 4 пацієнтів встановлено гіпертрофію лівого шлуночка (3,67±1,80%).

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка по типу порушення релаксації знайдено у 35 хворих (32,11±4,47%). У 6 осіб (5,51±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±2,34%) знайдено помірну дилатацію лівого передсердя (ЛП), у 4 пацієнтів (3,67±1,80%) мінімальну легенеvu 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 (табл. 3.7).

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 ( $p < 0,01$ ) (рис. 3.5). Рівень систолічного тиску у основній групі достовірно не відрізнявся від групи контролю.

Також у хворих з 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±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±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 E пасивного наповнення ЛШ ( $p<0,01$ ), при цьому на 12,00% зростає швидкість A ( $p<0,05$ ) та на 24,52% час  $T_a$  активного наповнення ЛШ за рахунок систоли передсердь ( $p<0,05$ ). Отже, порушується нормальна фазова структура діастолі, подовжується також на 13,93% час ізоволюметричного скорочення ( $p<0,05$ ). Вказані зміни у 35 (32,11±4,47%) хворих на гострий бруцельоз 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 основні групі на 28,70% вище, ніж у практично здорових осіб ( $p<0,05$ ).

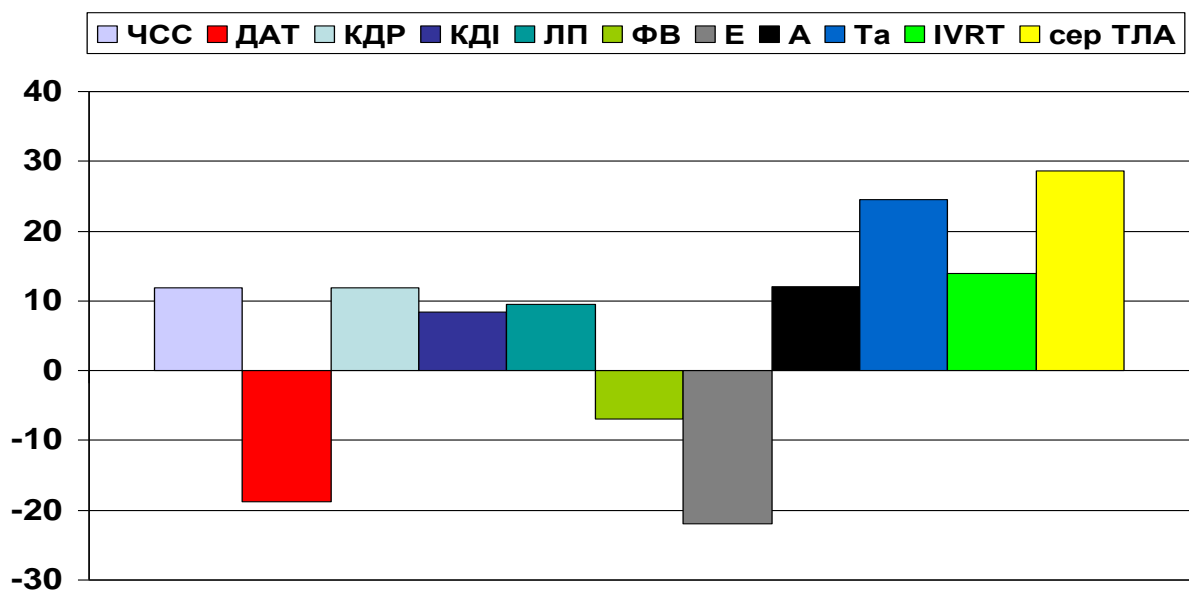


Рисунок 3.5 – Зміни структури та функції серця у хворих з гострим бруцельозом за результатами ЕхоКГ.

Наступним кроком нашого дослідження був аналіз клінічних проявів гострого бруцельозу в залежності від ураження ССС. Встановлено, що у хворих на гострий бруцельоз найбільш часто зустрічались загальна слабкість – у  $97,84 \pm 1,51\%$ , лихоманка – у  $90,32 \pm 3,06\%$  та пітливість – у  $83,87 \pm 3,81\%$  осіб. Тоді як серед групи хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС найбільш частими клінічними проявами були: лихоманка – у  $74,07 \pm 8,43\%$  осіб та зниження апетиту у  $66,67 \pm 9,07\%$  осіб (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Основні клінічні прояви у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження ССС

Клінічні дані	Хворі на гострий бруцельоз		Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)		Хворі на гострий бруцельоз без ураження ССС (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	105	$87,50 \pm 3,02$	91	$97,84 \pm 1,51$	14	$51,85 \pm 9,61^*$
Лихоманка	104	$86,67 \pm 3,09$	84	$90,32 \pm 3,06$	20	$74,07 \pm 8,43$
Пітливість	84	$70,00 \pm 4,18$	78	$83,87 \pm 3,81$	6	$22,22 \pm 8,00^*$
Артралгії	77	$64,17 \pm 4,38$	58	$62,37 \pm 5,02$	19	$70,37 \pm 8,79$
Озноб	75	$62,50 \pm 4,42$	64	$68,82 \pm 4,80$	11	$40,74 \pm 9,45$
Зниження апетиту	48	$40,00 \pm 4,47$	30	$32,26 \pm 4,85$	18	$66,67 \pm 9,07^*$
Біль в спині	48	$40,00 \pm 4,47$	39	$41,94 \pm 5,12$	9	$33,33 \pm 9,07$
Головний біль	46	$38,33 \pm 4,44$	36	$38,71 \pm 5,05$	10	$37,04 \pm 9,29$
Міалгії	42	$35,00 \pm 4,35$	29	$31,18 \pm 4,80$	13	$48,15 \pm 9,62$
Зниження маси тіла	31	$25,83 \pm 3,99$	22	$23,66 \pm 4,41$	9	$33,33 \pm 9,07$

Примітка. \* -  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження печінки.

Встановлено, що достовірно частіше загальна слабкість та пітливість мала місце серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, тоді як серед групи хворих без ознак ураження ССС достовірно частіше було виявлено зниження апетиту ( $p<0,05$ ).

Так, в групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження ССС загальна слабкість та пітливість зустрічалися в 1,9 та 3,8 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з ССС.

Таблиця 3.9 – Частота відхилень від референтного інтервалу контролю основних лабораторних показників у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС

Показники	Групи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)		Хворі на гострий бруцельоз без ураження ССС (n=27)	
		Абс.	%	Абс.	%
Анемія <sup>a</sup>		46	49,46±5,18	18	66,67±9,07
Лейкоцитоз <sup>b</sup>		26	27,96±4,65	5	18,52±7,47
Підвищення ШОЕ <sup>c</sup>		67	72,04±4,65	20	74,07±8,43
Підвищення АЛТ <sup>d</sup>		33	35,48±4,96	10	37,03±9,29
Підвищення АСТ <sup>e</sup>		45	48,39±5,18	3	11,11±6,05*
Підвищення ЛДГ <sup>f</sup>		8	8,60±2,90	5	18,52±7,48
СРБ, мг/л <sup>g</sup>		80	86,02±3,60	9	33,33±9,07*

Примітки: <sup>a</sup> – гемоглобін > 120 г/л; <sup>b</sup> – лейкоцити <  $10 \times 10^9$ /л; <sup>c</sup> – ШОЕ < 20 мм/год; <sup>d</sup> – АЛТ > 40 ОД/л; <sup>e</sup> – АСТ > 40 ОД/л; <sup>f</sup> – ЛДГ > 285 од/л; <sup>g</sup> – > 5,0 мг/л; \*  $p<0,05$  – між групами хворих з гострим бруцельозом з та без ураження ССС.

Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ураженням ССС достовірно частіше ( $p<0,05$ ) зустрічається підвищений рівень СРБ у сироватці крові у 86,02±3,60% осіб проти 33,33±9,07% випадків у хворих без ознак

ураження ССС, а також підвищення рівня АСТ у сироватці крові у  $48,39 \pm 5,18\%$  хворих з гострим бруцельозом з ураженням ССС проти  $11,11 \pm 6,05\%$  випадків у пацієнтів без ураження ССС (табл. 3.9).

Так, частота відхилення від референтного інтервалу АСТ та СРБ у сироватці крові в 4,35 та 2,6 раз відповідно частіше реєструвалася серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження ССС ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС. Тоді як різниця між іншими біохімічними показниками у хворих з та без ураження ССС встановлено не було.

Вочевидь, можна стверджувати, що у хворих з гострим бруцельозом відбуваються достовірні зміни у структурі та функції серця. У хворих суттєво зростає ЧСС та знижується рівень переважно діастолічного АТ.

Варто відзначити тенденцію до збільшення розмірів та об'ємів лівих відділів серця, що може бути свідченням змін у міокарді внаслідок системного запалення, притаманного гострому бруцельозу. Зміни у структурі міокарда закономірно призводять до порушення його функції, що у хворих з гострим бруцельозом характеризується зниженням скоротливої здатності ЛШ та формуванням у третини пацієнтів діастолічної дисфункції. Підвищення середнього тиску у легеневій артерії в основній групі можна вважати очевидною тенденцією до подальшого прогресування порушення функції серця.

Таким чином, переважна більшість хворих з гострим бруцельозом демонструє ознаки ураження серцево-судинної системи, які можна виявити уже в ході рутинного клінічного обстеження. Варто зазначити, що особливу увагу слід приділяти віковій групі старше 45 років, у якій такі ознаки зустрічаються достовірно частіше.

Переважні електрокардіографічні зміни з порушенням автоматизму, збудливості можуть стати підґрунтям для розвитку фатальних аритмій у цієї категорії пацієнтів, зміни у процесах реполяризації - ймовірний результат пошкодження міокарду внаслідок системного запалення, свідчення структурних перебудов у міокарді. Це підтверджується і знахідками ехокардіографічного дослідження.

У хворих з гострим бруцельозом відмічена тенденція до збільшення лівих відділів серця з порушенням діастолічної та зниженням систолічної функції, підвищенням тиску у легеневій артерії. Такі зміни з одного боку можна вважати проявом пошкодження міокарду, з іншого – варто розцінювати як прогностично несприятливу ознаку, що свідчить про ремоделювання серця з високою ймовірністю розвитку серцевої недостатності в подальшому.

### **Клінічний випадок**

Пацієнт Г, 1967 року народження, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на виражену загальну слабкість, озноб, підвищення температури тіла до 39,2°C, зниження апетиту, важкість в правому підребер'ї, відчуття перебоїв в роботі серця, відчуття дискомфорту за грудиною.

Зі слів хворого захворів гостро, за тиждень до звернення за медичною допомогою. Спочатку з'явилось підвищення температури тіла до 38,5°C, відчуття ломоти в тілі, загальна слабкість, інтенсивність даних симптомів зростала на протязі кількох днів, після чого пацієнт відчув полегшення. На фоні покращення в загальному самопочутті приєднались скарги з боку ССС, а саме перебої в роботі серця та біль за грудиною, що змусило хворого звернутись за допомогою в медичний заклад.

З анамнезу відомо, що пацієнт проживає в сільській місцевості поблизу м. Баку, за професією водій, але тримає дома свійських тварин, вживає в їжу термічно необроблені молочні продукти. В місці проживання пацієнта зафіксовані випадки захворювання на бруцельоз.

В анамнезі у пацієнта – гіпертонічна хвороба, аліментарне ожиріння, індекс маси тіла становив – 30,04 кг/м<sup>2</sup>

При об'єктивному огляді виявлено: шкірні покриви та видимі слизові оболонки дещо бліді. Склери інектовані. Зів блідо-рожевого кольору, чистий.

Пальпуються збільшені пахові лімфовузли в діаметрі до 1,5 см, не спаяні з оточуючими тканинами, рухливі, дещо чутливі при пальпації. Шкіра над ними не змінена.

Аускультативно – над легенями дихання везикулярне.

Тони серця приглушені. АТ – 90/50 мм.рт.ст., пульс – 50 ударів за хвилину.

Язик вологий, чистий.

Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка по краю реберної дуги, не болюча при пальпації, край загострений. Селезінка не пальпується.

З боку інших органів та систем змін не виявлено.

Заключення УЗД органів черевної порожнини: дифузні зміни паренхіми печінки та підшлункової залози, ознаки жирового гепатозу печінки.

Заклучення ЕКГ: ритм синусовий, синусова брадикардія, поодинокі екстрасистоли.

Заклучення ЕхоКГ: ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Дані зміни були виявлені вперше, так як пацієнт щотижнево оглядається лікарем згідно графіку роботи.

В гематологічному аналізі: лейкоцити –  $12,2 \cdot 10^9$ /л, гемоглобін – 124 г/л, ШОЕ- 60 мм/год.

При біохімічному дослідженні сироватки крові виявлено підвищення рівня трансаміназ – АЛТ- 44 ОД/л, АСТ- 68 ОД/л, загальний білірубін – 15,7 мкмоль/л, прямий білірубін – 4,4 мкмоль/л, непрямий – 11,3 мкмоль/л. СРБ в сироватці крові становив 77,5 мг/л.

Маркери вірусних гепатитів, а саме HBsAg, antiHCV, AntiHAV IgM, antiHDV, antiHEV негативні. AntiHIV1/2 негативні.

Маркери аутоімунного гепатиту не виявлені.

Методом ІФА виявлено Ig M до бруцели виявлено, Ig G до бруцели негативно. ПЛР ДНК бруцели не виявлено.

Враховуючи вище наведені дані був виставлений діагноз: Гострий бруцельоз, важкий перебіг з ураженням серця.

Пацієнту було призначено стандартний курс антибіотикотерапії. Через 6 тижнів стан хворого покращився, зникли вище наведені симптоми та нормалізувалися лабораторні показники.

## Резюме

Таким чином, 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 в сироватці крові відповідно майже в 2,5 разів. Але разом з тим, серед хворих на гострий бруцельоз достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше реєструвався нормальний рівень АЛТ, а саме у  $64,17 \pm 4,38\%$  осіб, тоді як підвищений лише у  $35,83 \pm 4,37\%$  осіб. Така сама тенденція зберігалась щодо рівня АСТ.

Були встановлені гендерні особливості у пацієнтів з нормальним і підвищеним рівнем трансфераз в сироватці крові. Так, в 2,5 раз частіше серед чоловіків зустрічались особи з підвищеним рівнем трансфераз в порівнянні з особами жіночої статі. 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 виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ в сироватці крові ( $OR=14,64$ ; 95 % CI [3,29-65,13];  $p=0,0004$ ).

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини було встановлено, що гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляється у хворих на бруцельоз в порівнянні з практично здоровими особами в 12 та 4,8 разів відповідно.

Виявлено, що в групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки артралгії, зниження апетиту та зниження маси тіла зустрічались в 1,6, 6,0 та 3,3 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з гепатобіліарною системою.

Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ураженням печінки достовірно частіше зустрічається лейкоцитоз у  $58,14 \pm 7,52\%$  осіб, підвищення ШОЕ у  $93,02 \pm 3,89\%$  осіб, підвищення СРБ у сироватці крові у  $95,34 \pm 4,43\%$  осіб, а також підвищення АЛТ та АСТ у сироватці крові у 100,00% та у  $95,35 \pm 3,21\%$  осіб відповідно

Встановлено, що частота відхилення від референтного інтервалу контролю рівнів ШОЕ та СРБ у сироватці крові в 1,5 раз частіше реєструвалося серед



пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки, ніж серед пацієнтів, які не мали ознаки ураження печінки.

Отже, враховуючи дані клінічного обстеження, біохімічних та ультразвукових досліджень у хворих на гострий бруцельоз були виявлені ураження печінки в вигляді гепатиту різного ступеня тяжкості, кіста печінки та абсцес селезінки.

Встановлено, що 93 (77,50%) хворих з гострим бруцельозом мали ті чи інші ознаки порушень у роботі ССС, виявлені клінічно або за результатами функціонального обстеження.

Найбільш частими змінами при клінічному обстеженні були кардіалгія неішемічного характеру, яка спостерігалася у 44 хворих (36,67±4,99%), ослаблення I тону на верхівці – у 55 (45,83±5,17%) пацієнтів, гіпотонія – у 49 пацієнтів (40,83±5,09%).

Аналіз даних електрокардіографії у 12 відведеннях виявив низку змін у роботі серця хворих з гострим бруцельозом. Переважна більшість стосувалася порушень автоматизму 67,54±4,85% (виявлені у 81 пацієнта) та процесів реполяризації шлуночків 31,65±4,82% (у 38 осіб).

Також у хворих з 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 ( $p < 0,05$ ).

В групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження ССС загальна слабкість та пітливість зустрічалися в 1,9 та 3,8 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з ССС.

Встановлено, що серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ураженням ССС достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) зустрічається підвищений рівень СРБ у сироватці крові у 86,02±3,60% осіб проти 33,33±9,07% випадків у хворих без ознак ураження ССС, а також підвищення рівня АСТ у сироватці крові у 48,39±5,18%

хворих з гострим бруцельозом з ураженням ССС проти  $11,11 \pm 6,05\%$  випадків у пацієнтів без ураження ССС.

Так, частота відхилення від референтного інтервалу АСТ та СРБ у сироватці крові в 4,35 та 2,6 раз відповідно частіше реєструвалася серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження ССС ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС. Тоді як різниця між іншими біохімічними показниками у хворих з та без ураження ССС встановлено не було.

Отже, хворі з гострим бруцельозом потребують прискіпливого дослідження стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем з обов'язковим застосуванням інструментальних методів обстеження з метою раннього виявлення ознак їх ураження та вчасного залучення відповідних лікувальних заходів.

#### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Мороз Л.В., Гусейнов Е.М., Андросова, О.С. Ураження печінки при гострому бруцельозі. Гепатологія. 2018. № 3 (41). С. 30-36.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.

## РОЗДІЛ 4

### ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ IL-4 ТА IL-6 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЯМИ IL-4 ТА IL-6 В СИРОВАТЦІ КРОВІ

#### 4.1. Поширеність поліморфізму rs2243250 (C-589T) гена IL-4 у хворих на гострий бруцельоз

Для вивчення асоціації поліморфного маркера C-589T гена IL-4 з розвитком гострого бруцельозу у дорослих осіб, які постійно проживають в Республіці Азербайджан та є етнічними азербайджанцями, спочатку було проведено дослідження з визначенням частоти алелів та генотипів у хворих на дану патологію та у практично здорових людей.

При аналізі поліморфізму IL-4(C-589T) було виявлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз зустрічається гетерозиготний генотип C/T ( $65,83 \pm 4,36\%$ ) в порівнянні з контрольною групою, де частота даного генотипу склала лише  $16,66 \pm 6,81\%$  (рис. 4.1).

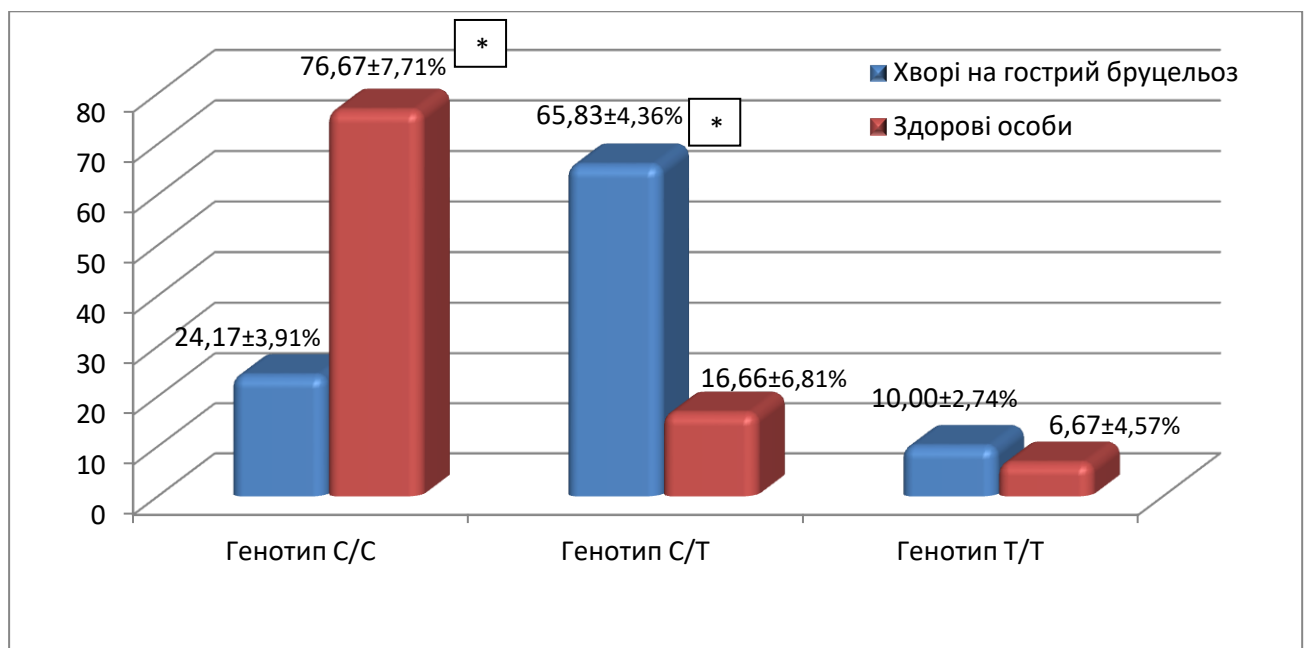


Рисунок 4.1 – Частота генотипів за поліморфізмом rs2243250 (C-589T) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз та здорових осіб (\* -  $p < 0,05$ )

Тоді як, гомозиготний генотип С/С в 3,2 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз ( $76,67 \pm 7,71\%$  проти  $24,17 \pm 3,91\%$ ).

Мутантний алель Т, достовірно частіше ( $p < 0,05$ ), в 2,86 раз зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб.

Так алель Т був виявлений у  $42,92 \pm 4,51\%$  осіб з гострим бруцельозом проти  $15,0 \pm 6,51\%$  серед практично здорових осіб (рис. 4.2).

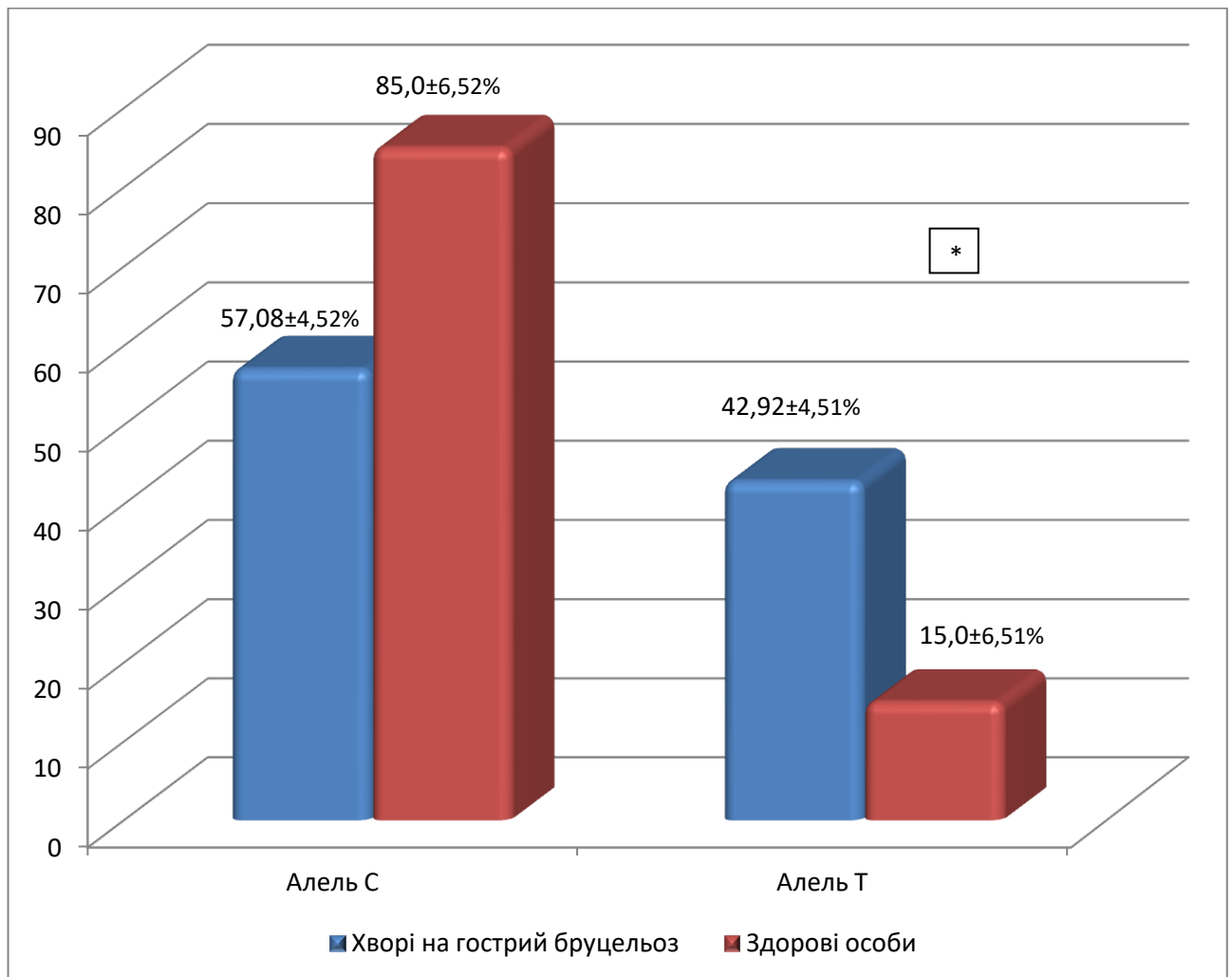


Рисунок 4.2 – Частота алелів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз та здорових осіб (\* -  $p < 0,05$ )

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену IL-4.

В подальшому для проведення аналізу генотипів та алелей за поліморфним маркером С-589Т гена IL-4 був застосований розподіл частот, який відповідав РХВ, як для пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, так і для практично здорових осіб ( $\chi^2=14,17$ ,  $p=0,0002$  - для групи пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, та  $\chi^2=3,60$ ,  $p=0,06$  - для практично здорових осіб) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Тест рівноваги Харді – Вайнберга для хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	РХВ	$\chi^2$	p	Здорові особи (n = 30)	РХВ	$\chi^2$	p
Генотип С/С	0.242	0.326	14.17	0.0002	0.767	0.723	3.60	0.06
Генотип С/Т	0.658	0.490			0.167	0.255		
Генотип Т/Т	0.100	0.184			0.067	0.023		

З метою оцінки ризику розвитку гострого бруцельозу серед осіб у разі носійства поліморфного маркера С-589Т) гену IL-4 розраховували відносний ризик шляхом порівняння ризиків у хворих на гострий бруцельоз і практично здорових осіб за допомогою калькулятора «Випадок–контроль». У разі  $OR=1$  - розглядали як відсутність асоціації,  $OR>1$  – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології),  $OR<1$  – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

При вивченні особливостей розподілу частоти алелів у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі Т поліморфного (С-589Т) гену ІІ-4 мають підвищений ризик щодо захворювання на гострий бруцельоз (OR=4,26, 95% СІ [2,01 – 9,05]), тоді як у разі носійства алелю С, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання гострим бруцельозом (OR=0,23, 95% СІ [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 ІІ-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% СІ [3.43–27.03], тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,10, 95% СІ [0,04–0,25]). Слід зазначити, що у осіб носіїв генотипу Т/Т може також проявлятися підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену ІІ-4 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% СІ
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

Отже, аналіз результатів дослідження показав, що серед популяції осіб старше 18 років домінуючим за поліморфним маркером (С-589Т) гену ІІ-4 являється алель С та генотип С/С.

При аналізі сумарної частоти генотипів С/Т + Т/Т у хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб, нами була використана домінантна модель наслідування бруцельозу (табл. 4.3).

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

Було встановлено, що генотип С/С гену IL-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ( $p<0,05$ ). При інших генотипах достовірних відмінностей знайдено не було (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4

Генотипи IL-4 (С-589Т)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип С/С	0.242	0.767	29.21	<0,0001	0.10	0.04 – 0.25
Генотип С/Т+Т/Т	0.758	0.233			10.31	4.01 – 26.49

Таблиця 4.4 – Частота виявлення поліморфізму rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ступеня важкості

Генотипи IL-4 (С-589Т)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня важкості (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
С/С	28	37,84±5,64	1	2,86±2,80*	0	0
С/Т	39	52,70±5,80	31	88,57±5,38	9	81,82±11,63
Т/Т	7	9,46±3,40	3	8,57±4,73	2	18,18±11,62

Примітка. \*  $p<0,05$  – між хворими на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості.



Так, генотип С/С гену IL-4 був виявлений у  $37,84 \pm 5,64\%$  осіб з легким перебігом гострого бруцельозу, у  $2,86 \pm 2,80\%$  осіб з середнім ступенем важкості. Жодного пацієнта з важким перебігом гострого бруцельозу серед носіїв генотипу С/С гену IL-4 виявлено не було. Тоді як у носіїв генотипу С/Т гену IL-4 гострий бруцельоз, як правило, перебігав важко або середнього ступеня важкості.

Таблиця 4.5 – Асоціація генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 в залежності від ступеня важкості гострого бруцельозу

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз n = 120	Здорові особи n = 30	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Легкий ступінь (n=74)						
Генотип С/С	0.378	0.767	13.31	0.001	0.19	0.07 – 0.49
Генотип С/Т	0.527	0.167			5.57	1.92 – 16.13
Генотип Т/Т	0.095	0.067			1.46	0.29 – 7.48
Середнього ступеня важкості (n=35)						
Генотип С/С	0.029	0.767	38.99	<0,0001	0.01	0.00 – 0.08
Генотип С/Т	0.886	0.167			38.75	9.40 – 159.74
Генотип Т/Т	0.085	0.067			1.31	0.20 – 8.43
Важкий ступінь (n=11)						
Генотип С/С	0.000	0.767	19.53	<0,0001	0.01	0.00 – 0.26
Генотип С/Т	0.818	0.167			22.50	3.69 – 137.24
Генотип Т/Т	0.182	0.067			3.11	0.38 – 25.38

Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів у хворих на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості та практично здорових осіб за

поліморфним маркером (С-589Т) гену ІЛ-4 (табл. 4.5) показав, що частота гомозиготного генотипу С/С у 2 рази частіше відмічалася серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, у порівнянні з групою практично здорових осіб (OR=0.19; 95% CI [0.07 – 0.49];  $\chi^2= 13,31$ ;  $p=0,001$ ). Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу носійство генотипу С/С не було встановлено ні в жодному випадку.

В той же час частота мутантного гомозиготного генотипу Т/Т незначно переважала серед хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, а саме лише в 1,4 рази була вищою в порівнянні з практично здоровими особами (OR=1.46; 95% CI [0.29 – 7.48];  $\chi^2=13,31$ ;  $p=0,001$ ). Тоді як серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом було встановлено більш значне поширення генотипу Т/Т, а саме частота даного генотипу була вищою в 2,72 рази в порівнянні з групою контролю (OR=3.11; 95% CI [0.38 – 25.38];  $\chi^2= 19.53$ ;  $p<0,0001$ ). Отже, носійство генотипу Т/Т може бути предиктором більш важкого перебігу гострого бруцельозу.

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 сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 1,8 разів вищим в порівнянні з здоровими особами.

При аналізі рівнів ІЛ-4 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (С-589Т) гену ІЛ-4 встановлено, що у носіїв всіх вивчаємих генотипів рівень ІЛ-4 в сироватці крові був вищим в порівнянні з групою контролю. Встановлено, що серед носіїв генотипу С/С рівень ІЛ-4 у сироватці крові був в 1,44 рази вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу Т/Т та в 1,2 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу С/Т (табл. 4.6). Отже, протизапальна відповідь, а саме підвищення рівня ІЛ-4 у сироватці крові, була достовірно нижчою серед носіїв генотипу Т/Т ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4.6 – Вміст ІЛ-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз згідно різних генотипів за поліморфним маркером (С-589Т) гену ІЛ-4 та практично здорових осіб

Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Розподіл хворих на гострий бруцельоз за поліморфним маркером (С-589Т) гену ІЛ-4		
			Носії генотипу С/С, n = 29	Носії генотипу С/Т, n = 79	Носії генотипу Т/Т, n = 12
ІЛ-4, пг/мл	6,25±0,03	11,30±0,71*	13,29±0,13	10,88±0,14**	9,22±0,05**

Примітки: \*-  $p < 0,01$  – різниця достовірна між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами; \*\* -  $p < 0,05$  – різниця достовірна відносно хворих - носіїв генотипу С/С.

Чутливість методу визначення вмісту ІЛ-4 в сироватці крові при гострому бруцельозі складає 91,8 %, а специфічність – 69,1 % (рис. 4.3).

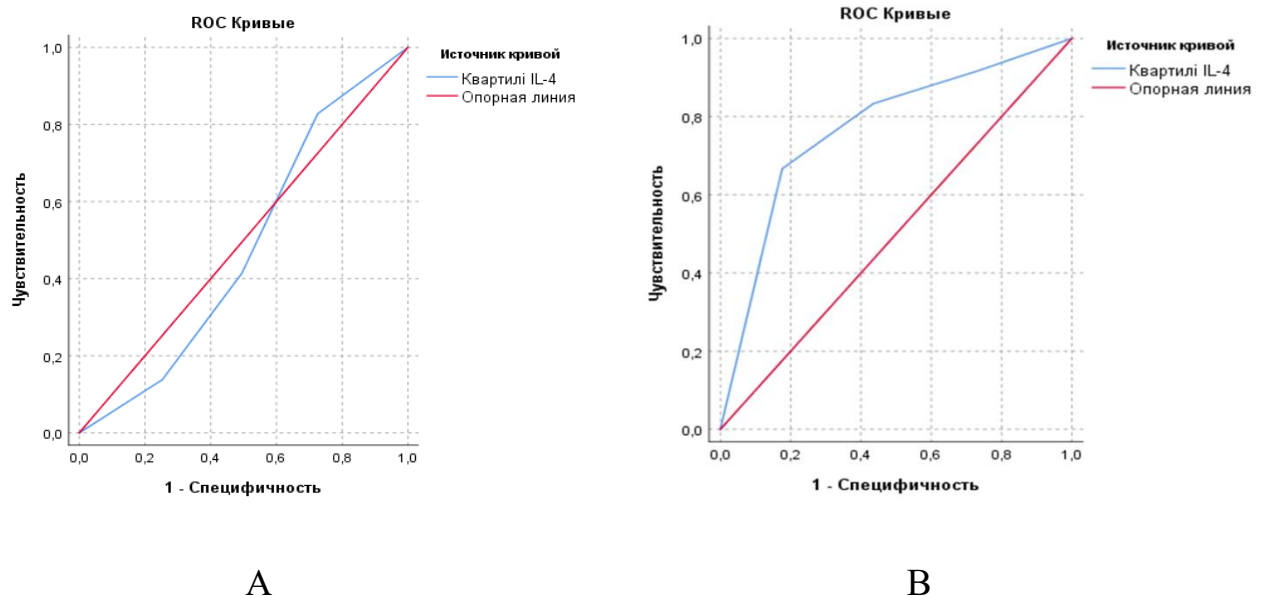


Рисунок 4.3 – Чутливість та специфічність визначення вмісту ІЛ-4 у сироватці крові при А- генотипі С/С та В - генотипі Т/Т

Із наведених вище графіків видно, що чутливість та специфічність визначення вмісту ІЛ-4 в сироватці крові достовірна вища у пацієнтів з гострим бруцельозом із генотипом Т/Т гену ІЛ-4 (площа під кривою (AUC) 0,77 ( $p=0,002$ )), ніж у обстежених із генотипом С/С гену ІЛ-4 (площа під кривою (AUC) 0,478 ( $p=0,727$ )).

#### **4.2. Поширеність поліморфізму rs2243250 (С-589Т) гена ІЛ-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи**

Враховуючи, що значний відсоток хворих на гострий бруцельоз основної групи, а саме  $35,83\pm 4,37\%$  осіб мали ознаки ураження печінки. Тому, наступним кроком нашого дослідження було встановлення асоціацій між частотою визначення поліморфізму rs2243250 (С-589Т) гена ІЛ-4 та наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи.

При аналізі поліморфізму ІЛ-4(С-589Т) було встановлено, що генотип Т/Т гена ІЛ-4 в 2,7 разів частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж у хворих, які не мали ознак ураження печінки ( $p<0,05$ ). Тоді як генотип С/С в 6,6 разів частіше виявлявся серед групи практично здорових осіб, ніж серед пацієнтів з ураженням печінки.

Встановлено, що генотип С/Т гена ІЛ-4 виявлявся у  $72,09\pm 6,84\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки проти  $16,66\pm 6,81\%$  осіб серед групи практично здорових осіб.

Мутантний алель Т, достовірно частіше, в 3,5 разів зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж серед здорових осіб і в 1,4 рази частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p<0,05$ ) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Частота виявлення поліморфізму rs2243250 (C-589T) гену IL-4 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження печінки та практично здорових осіб

Генотипи та алелі IL-4 (C-589T)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n=43)		Хворі на гострий бруцельоз без ураженням печінки (n=77)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип C/C	5	11,63±4,88*	24	31,17±5,27	23	76,67±7,71*
Генотип C/T	31	72,09±6,84*	48	62,33±5,52	5	16,66±6,81*
Генотип T/T	7	16,28±5,63*	5	6,5±2,81	2	6,67±4,57*
Алель С	41	47,67±5,38	96	62,34±3,91	51	85,0±6,52
Алель Т	45	52,33±5,39*	58	37,66±3,90	9	15,0±6,51*

Примітка. \*  $p < 0,05$  - між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження печінки та здоровими особами.

Наступним етапом було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки, з огляду на носійство поліморфних варіантів гену IL-4.

При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі Т поліморфного (C-589T) гена IL-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=6,22, 95% CI [2.72 – 14.20]), тоді як у 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  $\chi^2 = 21.13$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл.4.8).

Таблиця 4.8 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 та сприйнятливістю до бруцельозу з ураженням печінки

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель С	0.477	0.850	21.13	<0,0001	0.16	0.07 – 0.37
Алель Т	0.523	0.150			6.22	2.72 – 14.20
Генотип С/С	0.116	0.767	30.19	<0,0001	0.04	0.01 – 0.14
Генотип С/Т	0.721	0.167			12.92	4.01 – 41.57
Генотип Т/Т	0.163	0.066			2.72	0.52 – 14.14

Також встановлена асоціація генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з можливим ураженням печінки. Так, виявлено, що серед носіїв генотипу Т/Т гена IL-4, 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 С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження печінки ( $OR=0.04$ , 95% CI [0.01–0.14]).

При аналізі сумарної частоти генотипів С/Т+Т/Т rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки та практично здорових осіб (табл. 4.9), нами була використана домінантна модель наслідування гострого бруцельозу.

Встановлено, що комбінація генотипів С/Т+Т/Т rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 7,6 рази частіше ніж у практично здорових осіб ( $OR=24.97$ , 95% CI [7.09-87.95];  $\chi^2=31.61$ ,  $p<0,0001$ ).

Таблиця 4.9 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs2243250 (C-589T) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип C/C	0.116	0.767	31.61	<0,0001	0.04	0.01-0.14
Генотип C/T+T/T	0.884	0.233			24.97	7.09-87.95

### Клінічний випадок

Пацієнтка Ф, 1982 року народження, при зверненні за медичною допомогою, висувала скарги на загальну слабкість, втомлюваність, озноб, підвищення температури тіла до 38,1°C, біль в суглобах, зниження апетиту, важкість в правому підребер'ї, періодичну нудоту, головний біль, пітливість.

З анамнезу відомо, що захворіла гостро з підвищення температури тіла та появи озноба. Працює на тваринницькій фермі, серед тварин були виявлені випадки захворювання на бруцельоз.

В анамнезі – хронічний гастрит в стадії ремісії, часті простудні захворювання. Алергії заперечує. В 1991 році апендектомія.

Шкідливі звички зі слів пацієнтки відсутні. Вакцинована згідно календаря щеплення.

При об'єктивному огляді виявлено: шкірні покриви та видимі слизові оболонки дещо бліді, чисті. Склери субіктеричні.

Лімфовузли не збільшені. Шкіра над ними не змінена.

Аускультативно – дихання везикулярне.

Тони серця чисті, ритмічні.

АТ-120/80 мм.рт.ст., пульс – 68 за хв, за довірливих властивостей.

Язик вологий обкладений сірим нальотом.

Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка збільшена, на 2,5 см виступає з під краю реберної дуги, чутлива при пальпації, край загострений. Селезінка не пальпується.

Симптоми подразнення очеревени негативні.

Симтом Пастернацького негативний з обох сторін. Фізіологічні відправлення в нормі.

З боку інших органів та систем змін не виявлено.

Заключення УЗД органів черевної порожнини. При обстеженні виявлено ознаки гепатоспленомегалії, зниженої ехогеності та неоднорідної структури печінки, діаметр v. portae 9 мм.

В гематологічному аналізі: лейкоцити –  $7,2 \cdot 10^9$ /л, гемоглобін – 110 г/л, ШОЕ- 54 мм/год.

При біохімічному дослідженні сироватки крові виявлено підвищення рівня трансаміназ – АЛТ- 380 ОД/л, АСТ- 168 ОД/л, загальний білірубін – 39,2 мкмоль/л, прямий білірубін – 15,1 мкмоль/л, непрямий – 24,1 мкмоль/л. СРБ в сироватці крові становив 90,3 мг/л.

Маркери вірусних гепатитів, а саме HBsAg, antiHCV, AntiHAV IgM, antiHDV, antiHEV негативні. AntiHIV1/2 негативні.

Маркери аутоімунного гепатиту не виявлені.

Методом ІФА виявлено Ig M до бруцели виявлено, Ig G до бруцели негативно. ПЛР ДНК бруцели не виявлено.

При аналізі поліморфізму rs2243250 (C-589T) гену IL-4 був встановлений генотип Т/Т.

Рівень IL-4 до терапії – 14,9 пг/мл;

Рівень IL-4 до терапії – 5,2 пг/мл.

Враховуючи вище наведені дані був виставлений діагноз: Гострий бруцельоз, важкий перебіг. Гострий гепатит.



Враховуючи вище наведені дані, з високою ймовірністю, в даному випадку ми можемо говорити про ураження печінки, яке зумовлене бруцельозною інфекцією.

Пацієнтці було призначено стандартний курс антибіотикотерапії. Через 6 тижнів стан хворого покращився, зникли вище наведені симптоми та нормалізувалися лабораторні показники, хоча при виконанні контрольного УЗД органів черевної порожнини зберігалася помірна гепато- та спленомегалія, рівень ШОЕ та СРБ у сироватці крові були незначно підвищені відносно верхньої межі норми.

#### **4.3. Поширеність поліморфізму rs2243250 (C-589T) гена IL-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження ССС**

Встановлено, що генотип С/Т гена IL-4 в 4,6 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи, ніж у здорових осіб і в 2,6 рази частіше, ніж у хворих з гострим бруцельозом без ураження ССС ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип С/С частіше виявлявся серед практично здорових осіб та хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС, а саме в 5,9 раз та 4,9 раз відповідно, ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС.

Мутантний алель Т, достовірно частіше в 3,3 раз, зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж серед практично здорових осіб і в 2,2 рази частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС ( $p < 0,05$ ) (табл.4.10).

В подальшому були оцінені ризики захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС, з огляду на носійство поліморфних варіантів гена IL-4.

Було встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС і серед практично здорових осіб, частота гетерозиготного генотипу С/Т поліморфного (C-589T) гена IL-4 складала 0,763 і 0,167 відповідно.

Таблиця 4.10 – Частота виявлення поліморфізму rs2243250 (C-589T) гену IL-4 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження ССС та практично здорових осіб

Генотипи та алелі IL-4(C-589T)	Хворі на гострий бруцельоз без ураження ССС (n=27)		Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип С/С	17	62,96±9,29	12	12,90±3,47*	23	76,67±7,71*
Генотип С/Т	8	29,63±8,78	71	76,34±4,41*	5	16,66±6,81*
Генотип Т/Т	2	7,41±5,04	10	10,76±3,21	2	6,67±4,57
Алель С	42	77,77±5,66	95	51,08±3,67	51	85,0±6,52
Алель Т	12	22,23±5,65	91	48,92±3,66*	9	15,0±6,51*

Примітка. \*  $p < 0,05$  - між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження ССС та здоровими особами.

Тобто серед носіїв даного генотипу С/Т, 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 С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ураженням ССС (OR = 0.05, 95% CI [0.02 - 0.13]) (табл.4.11).

При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі Т поліморфного (C-589T) гена IL-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR=5,43, 95% CI [2.53 – 11.66]), тоді як у разі носійства алелі С, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR = 0.18, 95% CI [0.09 – 0.40]); модель достовірна при  $\chi^2 = 21.64$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таблиця 4.11 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 та сприйнятливістю до бруцельозу з ССС

Генотипи та алелі IL-4(С-589Т)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n = 93)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель С	0.511	0.850	21.64	<0,0001	0.18	0.09 – 0.40
Алель Т	0.489	0.150			5.43	2.53 – 11.66
Генотип С/С	0.129	0.767	45.87	<0,0001	0.05	0.02 – 0.13
Генотип С/Т	0.763	0.167			16.14	5.52 – 47.17
Генотип Т/Т	0.108	0.067			1.69	0.35 – 8.17

При аналізі сумарної частоти генотипів С/Т + Т/Т у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та у практично здорових осіб, була використана домінантна модель успадкування гострого бруцельозу (табл. 4.12).

В ході аналізу було встановлено, що комбінація генотипів С/Т+Т/Т серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в 3,7 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR = 22.18, 95% CI [7.83 - 62.80];  $\chi^2 = 45.30$ ,  $p < 0,0001$ ).

Отже, носійство генотипів С/Т та Т/Т можуть виступати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

Таблиця 4.12 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs2243250 (C-589T) гену IL-4 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип C/C	0.129	0.767	45.30	<0,0001	0.05	0.02 – 0.13
Генотип C/T+T/T	0.871	0.233			22.18	7.83 – 62.80

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

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) нами не було виявлено статистично достовірних відмінностей між частотою виявлення різних генотипів та алелей гену IL-6 серед хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб (табл.4.13).

В подальшому для проведення аналізу генотипів та алелів за поліморфним маркером (-174 G/C) гена IL-6 був застосований розподіл частот, який відповідав РХВ, як для пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, так і для практично здорових осіб ( $\chi^2=1,41$   $p=0,24$  - для групи пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, та  $\chi^2=1,88$ ,  $p=0,17$  - для практично здорових осіб).

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення можливих генетично обумовлених ризиків захворювання на гострий бруцельоз, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену IL-6.

Таблиця 4.13 – Частота алелей та генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз та здорових осіб

Генотипи та алелі IL-6 (-174 G/C)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Генотип G/G	68	56,67±4,52	15	50,00±9,12
Генотип G/C	42	35,00±4,35	10	33,33±8,60
Генотип C/C	10	8,33±2,52	5	16,67±6,80
Алель G	178	74,17±2,83	40	66,67±6,09
Алель C	62	25,83±2,82	20	33,33±6,08

Згідно отриманих даних не встановлено достовірної різниці в частоті виявлення різних генотипів між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами, що свідчить про відсутність асоціації між поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 та сприйнятливості до гострого бруцельозу (табл. 4.14).

Враховуючи, що рівень цитокінів залежить від важкості запального процесу, наступним кроком нашого дослідження був розподіл хворих на гострий бруцельоз за важкістю перебігу.

Було 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 захворювання ( $p < 0,05$ ) (табл.4.15).

Таблиця 4.14 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель G	0.742	0.667	1.36	0.24	1.44	0.78 – 2.64
Алель C	0.258	0.333			0.70	0.38 – 1.28
Генотип G/G	0.567	0.500	1.88	0.39	1.31	0.59 – 2.92
Генотип G/C	0.350	0.333			1.08	0.46 – 2.51
Генотип C/C	0.083	0.167			0.45	0.14 – 1.45

Так, генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 зустрічався у 63,50±5,59% осіб з гострим бруцельозом легкого ступеня, тоді як важка ступінь гострого бруцельозу серед носіїв даного генотипу була виявлена лише у 9,09±8,67% осіб.

Таблиця 4.15 – Частота виявлення генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ступеня важкості

Генотипи IL-6(-174 G/C)	Хворі на бруцельоз (n=120)					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня важкості (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип G/G	47	63,50±5,59*	20	57,14±8,36	1	9,09±8,67*
Генотип G/C	22	29,73±5,31*	11	31,43±7,85	9	81,82±11,63*
Генотип C/C	5	6,77±2,93	4	11,43±5,39	1	9,09±8,67

Примітка. \*  $p < 0,05$  – між хворими на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості.

Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів у хворих на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 показав, що 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). Так, генотип G/C в 2,8 разів частіше виявлявся у хворих гострим бруцельозом, який перебігав важко, в порівнянні з тими пацієнтами, у яких гострий бруцельоз мав легкий перебіг.

Отже, носійство генотипу G/C поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 може виступати в якості предиктора важкого перебігу гострого бруцельозу, тоді як генотип G/G свідчить про більш високу ймовірність легко перебігу гострого бруцельозу (табл.4.16).

Таблиця 4.16 – Асоціація генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 та ступенями важкості гострого бруцельозу

Генотипи IL-6 (-174 G/C)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		$\chi^2$	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 ІЛ-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 практично здорових осіб. Тобто рівень ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 2,0 рази вищий в порівнянні з здоровими особами (табл.4.17).

Таблиця 4.17 – Вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз згідно різних генотипів за поліморфним маркером (-174 G/C) гену ІЛ-6 та практично здорових осіб

Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Розподіл хворих на гострий бруцельоз за поліморфним маркером (-174 G/C) гену ІЛ-6		
			Носії генотипу G/G, n = 68	Носії генотипу G/C, n = 42	Носії генотипу C/C, n = 10
ІЛ-6, пг/мл	$7,63 \pm 0,41$	$15,29 \pm 1,43^*$	$13,60 \pm 0,31^*$	$16,95 \pm 0,30^{**}$	$19,86 \pm 0,14^{**}$

Примітки: \* -  $p < 0,01$  – різниця достовірна між хворими та практично здоровими; \*\* -  $p < 0,05$  – різниця достовірна відносно хворих - носіїв генотипу C/C.

При аналізі рівнів ІЛ-6 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (-174 G/C) гену ІЛ-6 встановлено, що у носіїв всіх генотипів, рівень сироваткового ІЛ-6 був вищим в порівнянні з групою контролю. Доведено, що серед носіїв генотипу C/C рівень ІЛ-6 у сироватці крові в 1,46 раз був вищим у хворих на гострий 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 ІЛ-6 в сироватці крові, була достовірно вищою серед носіїв генотипу C/C та G/C ( $p < 0,05$ ).



#### **4.5. Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи**

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) було встановлено, що генотип C/C гена IL-6 в 4,2 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж у пацієнтів без ознак ураження печінки ( $p < 0,05$ ).

Тоді як генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 частіше виявлявся у осіб без ознак ураження печінки, а саме в 5,8 разів частіше, ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом у яких було ураження печінки.

Так, генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 був виявлений у  $80,52 \pm 4,51\%$  осіб без ураження печінки хворих на гострий бруцельоз на противагу хворим гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки, серед яких частота поширення генотипу G/G склала лише  $13,95 \pm 5,28\%$ .

Встановлено, що серед практично здорових осіб генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 зустрічався в 3,0 рази частіше ніж генотип C/C, аналогічна залежність була знайдена серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки, а саме у даної групи пацієнтів генотип G/G поліморфного (-174 G/C) гену IL-6 переважав генотип C/C в 20 разів.

Мутантний алель C поліморфного (-174 G/C) гену IL-6, достовірно частіше, в 4,4 рази зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки в порівнянні з хворими без ознак ураження печінки ( $p < 0,05$ ) (рис.4.4).

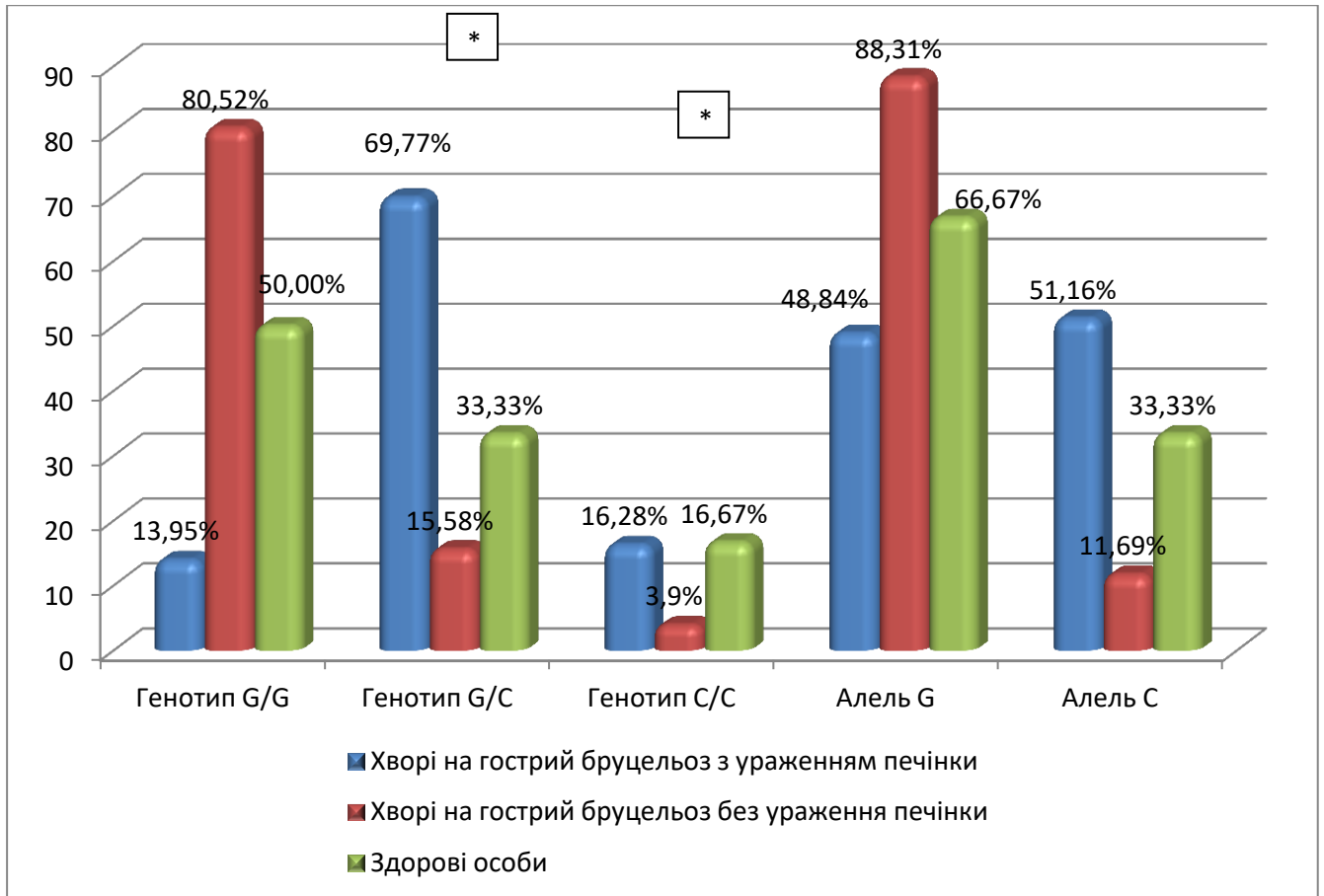


Рисунок 4.4 – Частота алелів та генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена ІЛ-6 у хворих на гострий бруцельоз з та без ураження печінки та здорових осіб (\* -  $p < 0,05$ )

Наступним кроком нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену ІЛ-6.

При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі С поліморфного (-174 G/C) гену ІЛ-6 мають підвищений ризик захворювання 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  $\chi^2 = 4.56$ ,  $p=0.03$ ) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з ураженням печінки

Генотипи та алелі IL-6 (-174 G/C)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель G	0.488	0.667	4.56	0.03	0.48	0.24 – 0.95
Алель C	0.512	0.333			2.10	1.06 – 4.15
Генотип G/G	0.140	0.500	12.26	0.002	0.16	0.05 – 0.50
Генотип G/C	0.698	0.333			4.62	1.70 – 12.54
Генотип C/C	0.163	0.167			0.97	0.28 – 3.41

Нами встановлено, що серед носіїв генотипу C/C 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]), в порівнянні з носіями гомозиготного генотипу G/G, що, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу саме з ураженням гепатобіліарної системи (OR= 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

При аналізі сумарної частоти генотипів G/C+C/C у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, та практично здорових осіб (табл. 4.19), нами була використана домінантна модель наслідування гострого бруцельозу.

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

Таблиця 4.19 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки

Генотипи IL-6 (-174 G/C)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n=43)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип G/G	0.140	0.500	11.21	0.0008	0.16	0.05 – 0.50
Генотипи G/C+C/C	0.860	0.500			6.17	2.01 – 18.92

#### 4.6. Поширеність поліморфізму rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження ССС

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) у хворих з гострим бруцельозом з ураженням ССС та без достовірних відмінностей встановлено не було.

При порівнянні частоти виявлення різних генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз з та без ознак ураження ССС та серед практично здорових осіб встановлено, що генотип C/C в 2,2 рази частіше виявлявся серед практично здорових осіб ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС (табл.4.20).

Наступним кроком нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену IL-6. При вивченні особливостей розподілу частоти алелів та генотипів у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, достовірних відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.20 – Частота алелів та генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз з та без ураження ССС та здорових осіб

Генотипи та алелі IL-6 (-174 G/C)	Хворі на гострий бруцельоз без ураження ССС (n=27)		Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип G/G	14	51,85±5,28	54	58,06±4,51	15	50,00±9,12
Генотип G/C	10	37,04±7,00	32	34,41±4,13	10	33,33±8,60
Генотип C/C	3	11,11±5,63	7	7,53±2,20	5	16,67±6,80
Алель G	38	70,37±5,39	140	75,27±2,59	40	66,67±6,09
Алель C	16	29,63±5,40	46	24,73±2,58	20	33,33±6,08

Отже, носійство поліморфних генотипів та алелів серед хворих на гострий бруцельоз не асоціюється з ураженням ССС та не розглядається в якості предиктора ураження ССС.

### Резюме

При аналізі поліморфізму IL-4(C-589T) виявлено, що достовірно частіше серед хворих на гострий бруцельоз зустрічається гетерозиготний генотип C/T (65,83±4,36%) в порівнянні з контрольною групою, де частота даного генотипу склала лише 16,66±6,81%. Тоді як, гомозиготний генотип C/C в 3,2 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз (76,67±7,71% проти 24,17±3,91%).

Встановлено, що носії алелі T поліморфного (C-589T) гену IL-4 мають підвищений ризик щодо захворювання на гострий бруцельоз (OR=4,26, 95% CI [2,01 – 9,05]), тоді як у разі носійства алелю C, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання гострим бруцельозом (OR=0,23, 95% CI [0,11 – 0,50]; модель достовірна при  $\chi^2=15,99$ ,  $p<0,0001$ ).

Серед носіїв С/Т поліморфного (С-589Т) гену ІЛ-4 визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий 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 гострого бруцельозу ( $OR=0,10$ , 95% СІ [0,04–0,25]).

Встановлено, 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 частота гомозиготного генотипу С/С у 2 рази частіше відмічалася серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, у порівнянні з групою практично здорових осіб ( $OR=0.19$ ; 95% СІ [0.07 – 0.49];  $\chi^2=13,31$ ;  $p=0,001$ ).

Тоді як серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом було встановлено більш значне поширення генотипу Т/Т, а саме частота даного генотипу була вищою в 2,72 рази в порівнянні з групою контролю ( $OR=3.11$ ; 95% СІ [0.38 – 25.38];  $\chi^2=19.53$ ;  $p<0,0001$ ). Отже, носійство генотипу Т/Т може бути предиктором більш важкого перебігу гострого бруцельозу.

Встановлено, що серед носіїв генотипу С/С рівень ІЛ-4 у сироватці крові був в 1,44 вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу Т/Т та в 1,2 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу С/Т. Отже, протизапальна відповідь, а саме підвищення рівня ІЛ-4 у сироватці крові, була достовірно нижчою серед носіїв генотипу Т/Т ( $p<0,05$ ).

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

Встановлено, що генотип Т/Т гена ІЛ-4 в 2,7 разів частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж у хворих, які не мали ознак ураження печінки ( $p<0,05$ ). Тоді як генотип С/С в 6,6 разів частіше виявлявся серед групи практично здорових осіб, ніж серед пацієнтів з ураженням печінки.

Виявлена асоціація генотипів за поліморфізмом rs2243250 (C-589T) гену IL-4 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу з можливим ураженням печінки. Так, виявлено, що серед носіїв генотипу T/T гена IL-4, 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 з ознаками ураження печінки (OR= 0.04, 95% CI [0.01 – 0.14]).

Встановлено, що генотип C/T гена IL-4 в 4,6 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи, ніж у здорових осіб і в 2,6 рази частіше, ніж у хворих з гострим бруцельозом без ураження ССС ( $p < 0,05$ ).

Тоді як генотип C/C частіше виявлявся серед практично здорових осіб та хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС, а саме в 5,9 раз та 4,9 раз відповідно, ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС.

Встановлено, що носії алелі T поліморфного (C-589T) гена IL-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR=5,43, 95% CI [2.53 – 11.66]), тоді як у разі носійства алелі C, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС (OR = 0.18, 95% CI [0.09 – 0.40]); модель достовірна при  $\chi^2 = 21.64$ ,  $p < 0,0001$ .

Доведено, що комбінація генотипів C/T+T/T серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в 3,7 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR = 22.18, 95% CI [7.83 - 62.80];  $\chi^2 = 45.30$ ,  $p < 0,0001$ ). Отже, носійство генотипів C/T та T/T можуть виступати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) нами не було виявлено статистично достовірних відмінностей між частотою виявлення різних генотипів та алелей гену IL-6 серед хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб.

Було 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 захворювання ( $p < 0,05$ )

Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів у хворих на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 показав, що 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];  $\chi^2 = 12,22$ ;  $p = 0,002$ ).

Так, генотип G/C в 2,8 разів частіше виявлявся у хворих гострим бруцельозом, який перебігав важко, в порівнянні з тими пацієнтами, у яких гострий бруцельоз мав легкий перебіг.

При аналізі рівнів IL-6 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (-174 G/C) гену IL-6 встановлено, що у носіїв всіх генотипів, рівень сироваткового IL-6 був вищим в порівнянні з групою контролю. Доведено, що серед носіїв генотипу C/C рівень IL-6 у сироватці крові в 1,46 раз був вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,2 рази вищим в порівнянні з генотипом G/C.

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) було встановлено, що генотип C/C гена IL-6 в 4,2 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж у пацієнтів без ознак ураження печінки ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип G/G частіше виявлявся у осіб без ознак ураження печінки, а саме в 5,8 разів частіше, ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом у яких було ураження печінки.

Встановлено, що серед носіїв генотипу C/C 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]), в



порівнянні з носіями гомозиготного генотипу G/G, що, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу саме з ураженням гепатобіліарної системи (OR= 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

При аналізі поліморфізму IL-6 (-174 G/C) у хворих з гострим бруцельозом з ураженням ССС та без достовірних відмінностей встановлено не було.

При порівнянні частоти виявлення різних генотипів за поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гена IL-6 у хворих на гострий бруцельоз з та без ознак ураження ССС та серед практично здорових осіб встановлено, що генотип C/C в 2,2 рази частіше виявлявся серед практично здорових осіб ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС.

Отже, носійство поліморфних генотипів та алелей серед хворих на гострий бруцельоз не асоціюється з ураженням ССС та не розглядається в якості предиктора ураження ССС.

#### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Гусейнов Е.М. Роль поліморфізму гену IL-6 (-174C/G) у хворих на гострий бруцельоз. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 7 (27). С. 19-22.
2. Huseynov E.M. IL-4 polymorphism in patients with acute brucellosis in the Republic of Azerbaijan. «EUREKA: Health Sciences». 2018. №. 6. С. 10-14.
3. Гусейнов Е.М. Особливості поширеності поліморфізму (С-589Т) гену IL-4 у хворих з ураженням печінки при гострому бруцельозі. Гепатологія. 2019. № 2 (44). С. 21-27.
4. Гусейнов Э.М. Особенности распространенности полиморфизма (С-589Т) гена IL-4 у больных с поражением сердечно-сосудистой системы. Современные аспекты азербайджанской медицины. 2019. № 2, С. 57-62.
5. Huseynov E.M. Prevalence of polymorphism (-174 G/C) of IL-6 gene in patients with acute brucellosis and hepatobiliary system damage. Journal of Education, Health and Sport. 2019. № 9 (4). P. 618–626.

6. Гусейнов Э.М. Особенность 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.

7. 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.

## РОЗДІЛ 5

### ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ TLR-4 ТА TLR-2 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЯМИ TLR-4 ТА TLR-2 В СИРОВАТЦІ КРОВІ

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

Для визначення поширеності поліморфізму (Asp299Gly) гена TLR-4 на першому етапі було визначено частоту алелей та генотипів серед хворих на гострий бруцельоз та серед практично здорових осіб. Встановлено, що в 10,2 рази частіше серед хворих на гострий бруцельоз визначався генотип A/G, а саме у  $68,33 \pm 4,24\%$  осіб в порівнянні з групою практично здорових осіб, де частота даного генотипу склала лише  $6,67 \pm 2,27\%$ . Тоді як, генотип A/A навпаки, в 3,1 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих з гострим бруцельозом ( $90,00 \pm 5,47\%$  проти  $29,17 \pm 4,17\%$  відповідно).

Щодо частоти розподілу алелей поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly) було виявлено, що серед хворих на гострий бруцельоз в 5,5 разів частіше визначалась алель G в порівнянні з групою практично здорових осіб. Так частота алелі G серед хворих на гострий бруцельоз становила  $36,67 \pm 3,11\%$ , тоді як серед групи практично здорових осіб даний показник склав лише  $6,67 \pm 3,22\%$  (рис. 5.1).

Наступним кроком нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену TLR-4.

Перед проведенням аналізу генотипів та алелей за поліморфним маркером Asp299Gly гена TLR-4, була здійснена перевірка щодо розподілу частот у відповідності до РХВ, як для пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, так і для практично здорових осіб ( $\chi^2=26,65$ ,  $p<0,0001$ - для групи пацієнтів, хворих на гострий бруцельоз, та  $\chi^2=6,47$ ,  $p=0,01$  - для практично здорових осіб) (табл. 5.1).

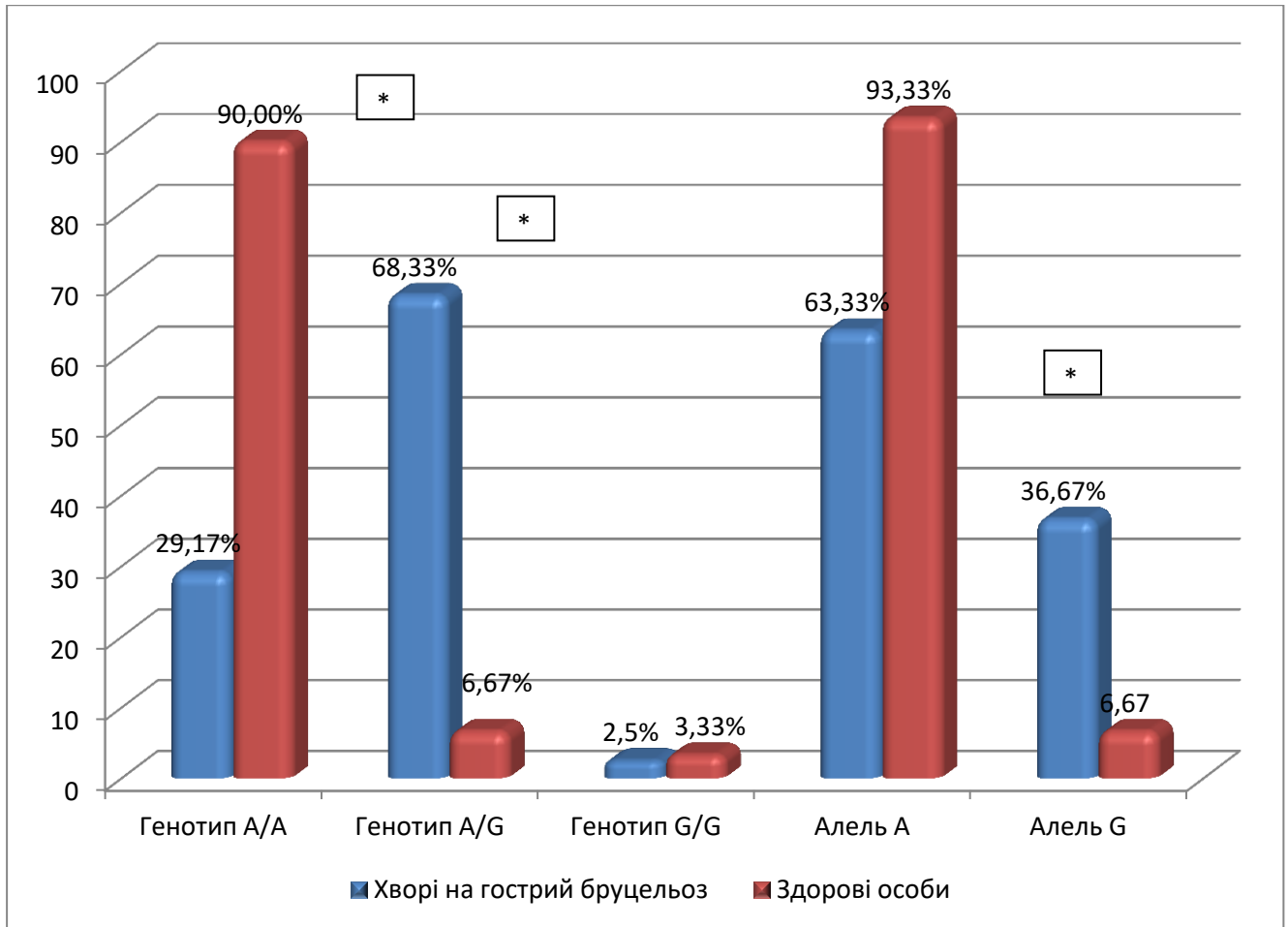


Рисунок 5.1 – Частота алелів та генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз та здорових осіб

Таблиця 5.1 – Тест рівноваги Харді – Вайнберга для хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	PXB	$\chi^2$	p	Здорові особи (n = 30)	PXB	$\chi^2$	p
Генотип A/A	0.292	0.401	26.65	<0,0001	0.900	0.871	6.47	0.01
Генотип A/G	0.683	0.464			0.067	0.124		
Генотип G/G	0.025	0.134			0.033	0.004		

При вивченні особливостей розподілу частот генотипів, встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб, частота гетерозиготного генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 становила 0,683 та 0,067, відповідно. Тобто серед носіїв даного генотипу, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ( $\chi^2=37,85$ ;  $p=0,01$ ; OR=30,21; 95% CI [6,84–133,41], тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,05, 95% CI [0,01–0,16]). Достовірних відмінностей серед носіїв генотипу G/G серед осіб обох груп виявлено не було, що на нашу думку може бути пов'язано з малою частотою поширеності даного генотипу серед популяції (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.633	0.933	20.32	<0,0001	0.12	0.04 – 0.35
Алель G	0.367	0.067			8.11	2.84 – 23.11
Генотип A/A	0.292	0.900	37.85	0,01	0.05	0.01 – 0.16
Генотип A/G	0.683	0.067			30.21	6.84 – 133.41
Генотип G/G	0.025	0.033			0.74	0.08 – 7.41

Виявлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR = 8,11, 95% CI [2,84 - 23,11], тоді як в разі носійства алелі А, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR = 0,12, 95% CI [0,04 - 0,35]; модель достовірна при  $\chi^2 = 20,32$ ,  $p<0,0001$ ).

При аналізі сумарної частоти генотипів A/G+G/G у хворих на гострий бруцельоз та практично здорових осіб, нами була використана домінантна модель наслідування бруцельозу (табл. 5.3). Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 7,1 раз частіше, ніж серед практично здорових осіб, а саме: 0,708 проти 0,100 (OR=21,85, 95% CI [6,22–76,76];  $\chi^2=36,63$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблиця 5.3 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4

Генотипи TLR-4 (Asp299Gly)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A	0.292	0.900	36.63	0,0001	0.05	0.01 – 0.16
Генотип A/G+G/G	0.708	0.100			21.85	6.22 – 76.76

Було встановлено, що генотип A/G гену TLR-4 майже в 1,74 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з середнім ступенем важкості, ніж серед хворих, у яких гострий бруцельоз перебігав легко.

Тоді як серед носіїв гомозиготного генотипу A/A гострий бруцельоз достовірно частіше, а саме в 7,9 раз, перебігав легко, в порівнянні з хворими у яких бруцельоз був розцінений як середнього ступеня важкості ( $p<0,05$ ). Серед носіїв генотипу G/G з різними ступенями важкості достовірних відмінностей знайдено не було (табл. 5.4).

Генотип A/A гену TLR-4 був виявлений у  $44,59\pm 5,77\%$  осіб з легким перебігом гострого бруцельозу, тоді як серед хворих з середньою ступеню важкості даний генотип визначався лише у  $5,71\pm 3,92\%$  осіб.

Жодного пацієнта з важким перебігом гострого бруцельозу серед носіїв генотипу А/А гену TLR-4 виявлено не було. Тоді як у носіїв генотипу А/Г гену TLR-4 гострий бруцельоз, як правило, перебігав важко або середнього ступеня важкості.

Таблиця 5.4 – Частота виявлення поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ступеня важкості

Генотипи TLR-4 (Asp299Gly)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня важкості (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип А/А	33	44,59±5,77	2	5,71±3,92*	0	0
Генотип А/Г	40	54,06±5,79	33	94,29±3,92*	9	81,82±11,62
Генотип G/G	1	1,35±1,30	0	0	2	18,18±11,62

Примітка. \*  $p < 0,05$  – між хворими на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості.

При аналізі рівнів TLR-4 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (Asp299Gly) гену TLR-4 встановлено, що серед носіїв генотипу А/А рівень TLR-4 у сироватці крові був в 1,2 рази вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,13 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу А/Г (табл. 5.5).

Встановлено, що рівень TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз становив  $420,4 \pm 12,3$  пг/мл проти  $280,1 \pm 7,8$  пг/мл у здорових осіб. Тобто рівень TLR-4 у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 1,5 разів вищим в порівнянні з практично здоровими особами, що може свідчити про активацію TLR-4 у відповідь на потрапляння в організм грамнегативної бактерії.

Таблиця 5.5 – Вміст TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз згідно різних генотипів за поліморфним маркером (Asp299Gly) гену TLR-4 та практично здорових осіб

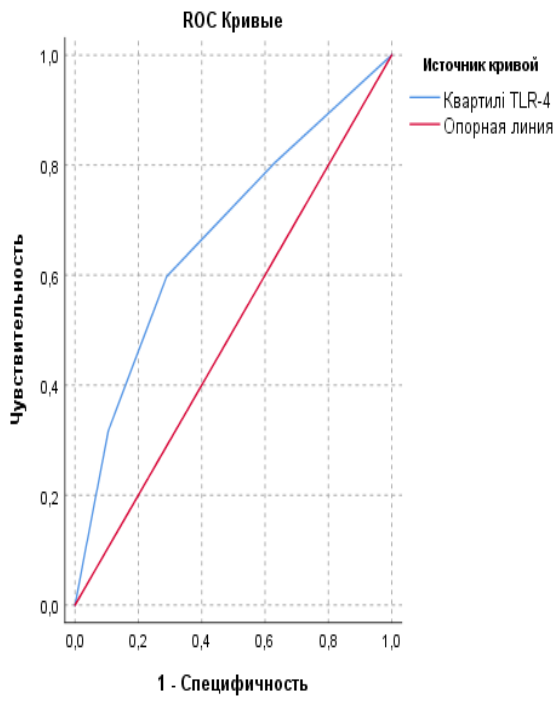
Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Розподіл хворих на гострий бруцельоз за поліморфним маркером (Asp299Gly) гену TLR-4		
			Носії генотипу A/A, n = 35	Носії генотипу A/G, n = 82	Носії генотипу G/G, n = 3
TLR-4, пг/мл	280,1±7,8	420,4±12,3*	461,18±0,13	409,37±0,14**	390,35±0,05**

Примітки: \*-  $p < 0,01$  – різниця достовірна між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами; \*\* -  $p < 0,05$  – різниця достовірна відносно хворих - носіїв генотипу A/A.

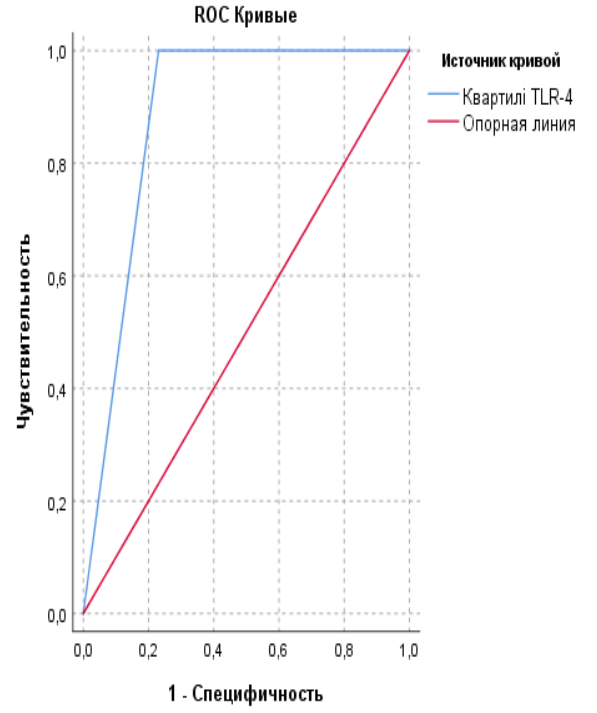
Чутливість методу визначення вмісту TLR-4 при гострому бруцельозі склала 97,5 %, а специфічність – 79,4 % (рис. 5.2).

Із наведених вище графіків видно, що 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 ( $p=0,01$ )).

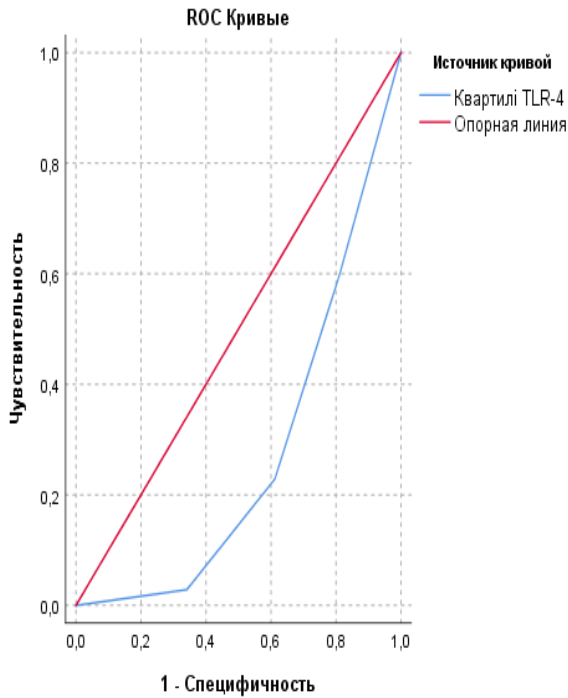




А



В



С

Рисунок 5.2 – Чутливість та специфічність визначення вмісту TLR-4 при А-генотипі А/Г, В - генотипі G/G, С – генотипі А/А.

## **5.2. Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи**

З метою встановлення асоціацій між частотою визначення поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 з ураження гепатобіліарної системи, пацієнти основної групи, хворих на гострий бруцельоз, були поділені на дві підгрупи в залежності від наявності чи відсутності ознак ураження печінки.

При аналізі поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 було встановлено достовірну різницю лише серед носіїв гомозиготного генотипу A/A між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ). Так генотип A/A гена TLR-4 в 3,4 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки ніж серед хворих з ураженням печінки.

Виявлено, що генотип A/A гена TLR-4 виявлявся у  $11,62 \pm 4,88\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки проти  $38,96 \pm 5,56\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки. Серед носіїв інших генотипів достовірної різниці між групами хворих з та без ураження печінки встановлено не було.

Алель G, достовірно частіше, в 7,2 раз зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж серед здорових осіб і в 4,6 разів частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.6). Так, серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки частота алелі G становила  $47,67 \pm 5,38\%$ , тоді як серед здорових осіб даний алель визначався лише у  $6,67 \pm 3,22\%$  випадків.

Наступним етапом було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки, з огляду на носійство поліморфних варіантів гену TLR-4. При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=12,76, 95% CI [4.25–38.29]), тоді як у разі носійства алелі A, навпаки -

знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR = 0.08, 95% CI [0.03–0.24]); модель достовірна при  $\chi^2=27.87$ ,  $p<0,0001$ ) (табл. 5.7).

Таблиця 5.6 – Частота виявлення поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження печінки та практично здорових осіб

Генотипи та алелі TLR-4 (Asp299Gly)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n=43)		Хворі на бруцельоз гострий без ураженням печінки (n=77)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип А/А	5	11,62±4,88	30	38,96±5,56*	27	90,00±5,47*
Генотип А/Г	35	81,40±5,93	47	61,04±5,56	2	6,67±2,27*
Генотип Г/Г	3	6,98±3,88	0	0	1	3,33±1,64
Алель А	45	52,33±5,38	107	69,48±3,71	56	93,33±3,22
Алель Г	41	47,67±5,38	47	30,52±3,71	4	6,67±3,22*

Примітка. \*  $p < 0,05$  - між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження печінки та здоровими особами.

Також встановлена асоціація генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з ураженням печінки. Виявлено, що серед носіїв генотипу А/Г гена TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ( $\chi^2=44.65$ ;  $p=0,001$ ; OR=61.25; 95% CI [12.03 – 311.76]), тоді як носійство гомозиготного генотипу А/А, навпаки, справляло захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження печінки (OR=0.02, 95% CI [0.01–0.07]).

Таблиця 5.7 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з ураженням печінки

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.523	0.933	27.87	<0,0001	0.08	0.03 – 0.24
Алель G	0.477	0.067			12.76	4.25 – 38.29
Генотип А/А	0.116	0.900	44.65	0,001	0.02	0.01 – 0.07
Генотип А/G	0.814	0.067			61.25	12.03 – 311.76
Генотип G/G	0.070	0.033			2.18	0.22 – 21.98

При аналізі сумарної частоти генотипів А/G+G/G у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки та практично здорових осіб, нами була використана домінантна модель наслідування гострого бруцельозу (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип А/А	0.116	0.900	44.09	<0,0001	0.02	0.01-0.07
Генотипи А/G+G/G	0.884	0.100			68.40	15.05-310.87

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 8,8 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=68.40, 95% CI [15.05-310.87];  $\chi^2=44.09$ ,  $p<0,0001$ ).

### **5.3. Поширеність поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження ССС**

Встановлено, що генотип A/A гену TLR-4 в 2,7 раз частіше виявлявся серед групи практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та в 6,1 разів частіше, ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС.

При порівнянні груп хворих на гострий бруцельоз з та без ознак ураження ССС в залежності від частоти виявлення серед даних груп гомозиготного генотипу A/A, встановлено, що даний генотип в 2,3 рази частіше був виявлений серед хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС в порівнянні з хворими на гострий бруцельоз з ураженням ССС. А саме частота носіїв генотипу A/A серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС становила  $33,33\pm 4,88\%$ , а серед хворих без ознак ураження ССС -  $14,81\pm 6,83\%$  відповідно ( $p<005$ ).

Було встановлено, що генотип A/G гену TLR-4 в 12,7 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС та в 9,5 разів частіше серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС, ніж серед практично здорових осіб.

Мутантний алель G, достовірно частіше, в 5,2 рази, зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж серед здорових осіб і в 6,4 рази частіше серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС відповідно до здорових осіб ( $p < 005$ ) (рис. 5.3).

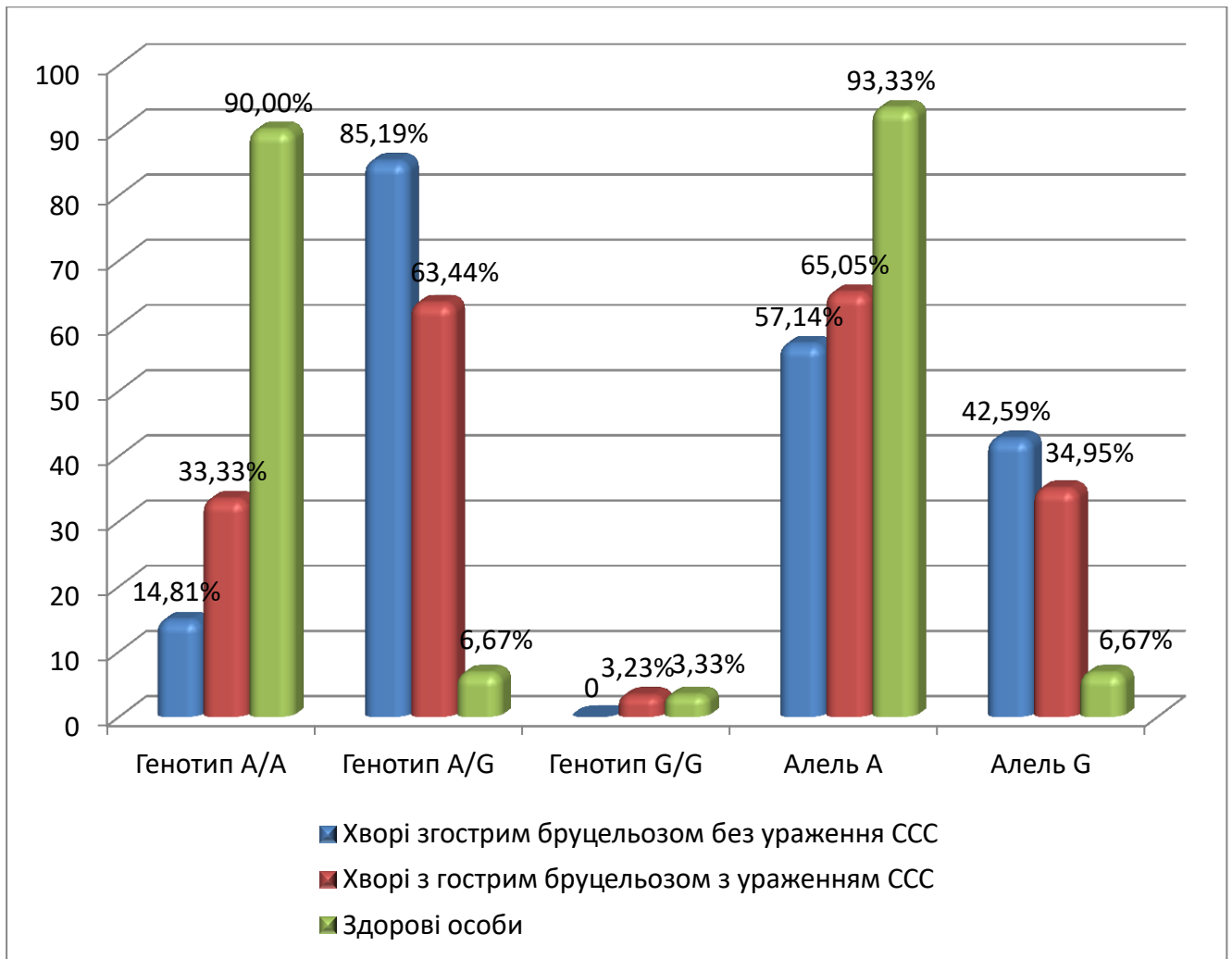


Рисунок 5.3 – Частота виявлення поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження ССС та практично здорових осіб.

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням ССС, з огляду на носійство поліморфних варіантів гену TLR-4.

При вивченні особливостей розподілу частоти алелів у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ознаками ураження 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 з ураженням ССС

(OR=0,13, 95% CI [0.05-0.38]); модель достовірна при  $\chi^2 = 17.98$ ,  $p < 0,0001$  (табл. 5.9).

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 з ознаками ураження ССС (OR=0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

Таблиця 5.9 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу з ССС

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n = 93)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.651	0.933	17.98	<0,0001	0.13	0.05 – 0.38
Алель G	0.349	0.067			7.52	2.61 – 21.67
Генотип A/A	0.333	0.900	30.19	<0,0001	0.06	0.02 – 0.20
Генотип A/G	0.634	0.067			24.29	5.45 – 108.37
Генотип G/G	0.032	0.033			0.97	0.10 – 9.66

При аналізі сумарної частоти генотипів A/G+G/G у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та у практично здорових осіб, була використана домінантна модель успадкування гострого бруцельозу (табл. 5.10).

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в 6,7 раз частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR=18.00, 95% CI [5.06–63.99];  $\chi^2=29.23$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таблиця 5.10 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип А/А	0.333	0.900	29.23	<0,0001	0.06	0.02 – 0.20
Генотипи А/Г+Г/Г	0.666	0.100			18.00	5.06 – 63.99

Отже, носійство генотипів А/Г та Г/Г можуть виступати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

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

Аналізуючи поліморфізм rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 нами виявлено, що генотип Arg/Arg в 1,4 рази частіше зустрічався серед практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз. Тоді як, генотип Gln/Gln в 2,1 рази достовірно частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Так, генотип Gln/Gln зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз у  $14,17 \pm 3,18\%$  осіб, тоді як серед практично здорових осіб лише у  $6,67 \pm 4,56\%$  (рис.5.4).

Виявлена достовірна різниця між частотою поширеності алелі Gln серед хворих на гострий бруцельоз та серед практично здорових осіб, а саме алель Gln в 2,1 рази частіше визначалася серед хворих на гострий бруцельоз ніж серед



здорових. Тобто алель Gln була виявлена у  $28,33 \pm 2,91\%$  осіб хворих на гострий бруцельоз, тоді як серед практично здорових осіб, дана алель визначалась лише у  $13,33 \pm 4,38\%$  осіб.

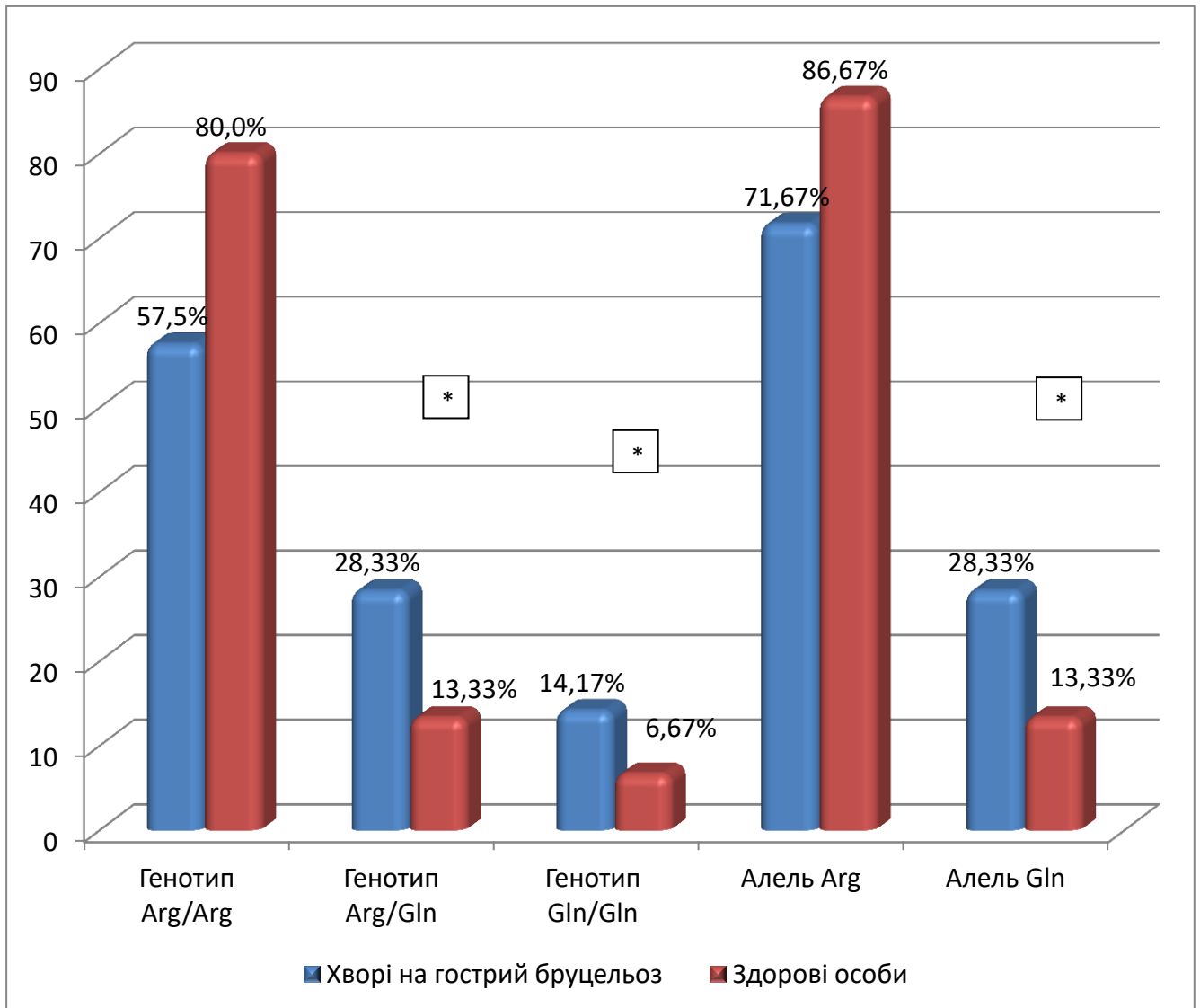


Рисунок 5.4 – Частота алелів та генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз та здорових осіб.

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення можливих генетично обумовлених ризиків захворювання на бруцельоз, з огляду на носійство поліморфних варіантів гена TLR-2. При цьому розподіл генотипів за поліморфними локусами між групами знаходилося відповідно до РХВ.

При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на гострий

бруцельоз, встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 бруцельоз (OR = 0,39, 95% CI [0,18 - 0,86]; модель достовірна при  $\chi^2 = 5,71$ ,  $p = 0,02$ ).

Нами 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 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]).

Виявлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR=2.57, 95% CI [1.16-5.69], модель достовірна при  $\chi^2=5.71$ ,  $p=0,02$ ) (табл.5.11).

Таблиця 5.11 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	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

При аналізі сумарної частоти генотипів Arg/Gln+Gln/Gln у хворих на гострий бруцельоз, і практично здорових осіб встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+Gln/Gln серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 2,12 разів частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR=2,96, 95% CI [1,13-7,76];  $\chi^2=5,16$ ,  $p=0,02$ ) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2

Генотипи TLR-2 (Arg753Gln)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Arg/Arg	0.575	0.800	5.16	0.02	0.34	0.13 – 0.89
Генотип Arg/Gln+ Gln/Gln	0.425	0.200			2.96	1.13 – 7.76

Було встановлено, що генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з важким перебігом 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 важкості ( $p < 0,05$ ) (табл.5.13).

Так, генотип Gln/Gln в 30,0 разів частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом та в 3,6 раз частіше серед хворих з середнім ступенем важкості, ніж у хворих, у яких гострий бруцельоз перебігав в легкій ступені ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип Arg/Arg в 1,6 разів частіше виявлявся серед хворих з легким ступенем гострого бруцельозу ніж з гострим бруцельозом середнього ступеня важкості.

Таблиця 5.13 – Частота виявлення поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від ступеня важкості

Генотипи TLR-2 (Arg753Gln)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)					
	Легкий ступінь (n=74)		Середнього ступеня важкості (n=35)		Важкий ступінь (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип Arg/Arg	53	71,62±5,24	16	45,72±8,42*	0	0
Генотип Arg/Gln	19	25,68±5,08	13	37,14±8,17	2	18,18±11,62
Генотип Gln/Gln	2	2,70±1,88	6	17,14±6,37*	9	81,82±11,62*

Примітка. \*  $p < 0,05$  – між хворими на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості.

Аналіз розподілу частот генотипів у хворих на гострий бруцельоз з різними ступенями важкості згідно поліморфного маркера (Arg753Gln) гена TLR-2 (табл.5.14) показав, що гомозиготний генотип Gln/Gln 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.

При аналізі рівнів TLR-2 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 достовірних відмінностей між рівнями TLR-2 у сироватці крові виявлено не було (табл. 5.15).

Таблиця 5.14 – Асоціація генотипів відповідно до поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 та ступенем важкості гострого бруцельозу

Генотипи TLR-2 (Arg753Gln)	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		$\chi^2$	p	OR	
	Легкий ступінь (n=74)	Важкий ступінь (n=11)			знач.	95% CI
Генотип Arg/Arg	0.716	0.000	54.41	0,002	57.23	3.23 – 1014.84
Генотип Arg/Gln	0.257	0.182			1.55	0.31 – 7.84
Генотип Gln/Gln	0.027	0.818			0.01	0.00 – 0.05

Таблиця 5.15 – Вміст TLR-2 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз згідно різних генотипів за поліморфним маркером (Arg753Gln) гену TLR-2 та практично здорових осіб

Показник	Здорові особи (n = 30)	Хворі на гострий бруцельоз (n = 120)	Розподіл хворих на гострий бруцельоз за поліморфним маркером (Arg753Gln) гену TLR-2		
			Носії генотипу Arg/Arg, n=69	Носії генотипу Arg/Gln, n=34	Носії генотипу Gln/Gln, n=17
TLR-2, пг/мл	2982±230	6286±349*	6329±386	6252±393	6277±264

Примітка. \*- p<0,01 – різниця достовірна між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами;

Встановлено, що рівень TLR-2 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз становив 6286±349 пг/мл проти 2982±230 пг/мл у здорових осіб. Тобто рівень TLR-2 у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 2,1 раз вищим в порівнянні з практично здоровими особами (p<0,01).

### **5.5. Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження гепатобіліарної системи**

При аналізі поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 було встановлено, що гомозиготний генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся серед практично здорових осіб, а саме в 2,7 разів частіше, ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки.

Виявлено, що генотип Arg/Arg гена TLR-2 виявлявся лише у  $30,23 \pm 7,00\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки проти  $72,73 \pm 5,08\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки.

Також було встановлено достовірну різницю між частотою генотипу Arg/Gln гена TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз з та без ураження печінки ( $p < 0,05$ ), так генотип Arg/Gln в 2,3 рази частіше виявлявся серед хворих з ураженням печінки ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки.

Мутантний алель Gln, достовірно частіше, в 3,6 разів зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки в порівнянні з практично здоровими особам ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.16).

Наступним кроком нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену TLR-2.

При вивченні особливостей розподілу частоти алелів у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 з ураженням печінки (OR=0.17, 95% CI [0.07 – 0.40]); модель достовірна при  $\chi^2=18.69$ ,  $p < 0,0001$  (табл. 5.17).

Таблиця 5.16 – Частота виявлення поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження печінки та практично здорових осіб

Генотипи та алелі TLR-2 (Arg753Gln)	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n=43)		Хворі на гострий бруцельоз без ураженням печінки (n=77)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип Arg/Arg	13	30,23±7,00	56	72,73±5,08*	24	80,00±7,30*
Генотип Arg/Gln	19	44,19±7,57	15	19,48±4,51*	4	13,33±6,21*
Генотип Gln/Gln	11	25,58±6,65	6	7,79±3,05*	2	6,67±4,56*
Алель Arg	45	52,33±5,38	127	82,47±3,06	52	86,67±4,38
Алель Gln	41	47,67±5,38	27	17,53±3,06*	8	13,33±4,38*

Примітка. \*  $p < 0,05$  - між хворими на гострий бруцельоз з та без ураження печінки та здоровими особами.

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 з ураженням печінки (OR=0.11, 95% CI [0.04–0.33]).

При аналізі сумарної частоти генотипів Arg/Gln+Gln/Gln у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки в порівнянні з практично здоровими особами (табл.5.18), була використана домінантна модель наслідування гострого бруцельозу.

Таблиця 5.17 – Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з ураженням печінки

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням печінки (n = 43)	Здорові особи (n = 30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель Arg	0.523	0.867	18.69	<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	17.52	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

Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+Gln/Gln серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 3,5 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=9.23, 95% CI [3.05-27.91];  $\chi^2=17.51$ , p<0,0001).

Таблиця 5.18 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки

Генотипи	Хворі на бруцельоз з ураженням печінки n = 43	Здорові особи n = 30	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Arg/Arg	0.302	0.800	17.51	<0,0001	0.11	0.04 – 0.33
Генотипи Arg/Gln+Gln/Gln	0.698	0.200			9.23	3.05 – 27.91



## 5.6. Поширеність поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз в залежності від наявності чи відсутності ураження ССС

Встановлено, що генотип Arg/Gln гена TLR-2 в 2,4 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся у здорових осіб, а саме в 1,5 раз порівняно з групою хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС.

Так, генотип Arg/Gln гена TLR-2 виявлявся у  $32,26 \pm 4,85\%$  осіб серед хворих на гострий бруцельоз, які мали ознаки ураження ССС та лише у  $13,33 \pm 6,21\%$  осіб серед практично здорових обстежених. Натомість генотип Arg/Arg гена TLR-2 був виявлений у  $80,00 \pm 7,30\%$  практично здорових осіб проти хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, де частота даного генотипу склала -  $52,69 \pm 5,18\%$ .

Мутантний алель Gln, достовірно частіше, в 2,3 рази зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж серед практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Достовірних відмінностей між частотою виявлення поліморфізму (Arg753Gln) гена TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз без ознак ушкодження ССС і практично здоровими особами виявлено не було (табл.5.19).

При вивченні особливостей розподілу частоти алелів у хворих на гострий бруцельоз, встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС (OR=2,95, 95% CI [1.31-6.60]), модель достовірна при  $\chi^2=7.36$ ,  $p=0,007$ ) (табл.5.20).

Встановлено, що серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та серед практично здорових осіб частота гетерозиготного генотипу Arg/Gln гену TLR-2 становила 0,323 і 0,133 відповідно.

Таблиця 5.19 – Частота виявлення поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз в залежності від ураження ССС та практично здорових осіб

Генотипи та алелі TLR-2 (Arg753Gln)	Хворі на гострий бруцельоз без ураження ССС (n=27)		Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)		Здорові особи (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотип Arg/Arg	20	74,07±8,43	49	52,69±5,18	24	80,00±7,30*
Генотип Arg/Gln	4	14,82±6,83	30	32,26±4,85	4	13,33±6,21*
Генотип Gln/Gln	3	11,11±6,05	14	15,05±3,7	2	6,67±4,56*
Алель Arg	44	81,48±7,47	128	68,82±4,8	52	86,67±4,38
Алель Gln	10	18,52±7,47	58	31,18±4,8	8	13,33±4,38*

Примітка. \*  $p < 0,05$  - між хворими на гострий бруцельоз з ураженням ССС та здоровими особами.

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 з ознаками ураження ССС ( $OR=0.28$ , 95% CI [0.10-0.74]). Також було виявлено, що носії мутантного гомозиготного генотипу Gln/Gln також мали підвищений ризик захворіти гострим бруцельоз з ураженням ССС ( $\chi^2 = 5.68$ ;  $p = 0,02$ ;  $OR = 2.48$ ; 95% CI [0.53 - 11.61]).

При аналізі сумарної частоти генотипів Arg/Gln+Gln/Gln у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та у практично здорових осіб, була використана домінантна модель успадкування гострого бруцельозу (табл. 5.21).

Таблиця 5.20 – Асоціація алелів та генотипів за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 та сприйнятливістю до гострого бруцельозу з ССС

Алелі та генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель Arg	0.688	0.867	7.36	0.007	0.34	0.15 – 0.76
Алель Gln	0.312	0.133			2.95	1.31 – 6.60
Генотип Arg/Arg	0.527	0.800	5.68	0.02	0.28	0.10 – 0.74
Генотип Arg/Gln	0.323	0.133			3.10	0.99 – 9.67
Генотип Gln/Gln	0.151	0.067			2.48	0.53 – 11.61

Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+Gln/Gln серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС виявлялася в 2,4 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR=3.59, 95% CI [1.34–9.60];  $\chi^2=7.01$ , p=0,008).

Таблиця 5.21 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС

Генотипи	Хворі на гострий бруцельоз з ураженням ССС (n=93)	Здорові особи (n=30)	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Arg/Arg	0.527	0.800	7.01	0,008	0.28	0.10 – 0.74
Генотипи Arg/Gln+Gln/Gln	0.473	0.200			3.59	1.34 – 9.60

Отже, носійство генотипів Arg/Gln та Gln/Gln можуть слугувати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

### Резюме

Встановлено, що в 10,2 рази частіше серед хворих на гострий бруцельоз визначався генотип A/G поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly), а саме у 68,33±4,24% осіб в порівнянні з групою практично здорових осіб, де частота даного генотипу склала лише 6,67±2,27%. Тоді як, генотип A/A поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly) навпаки, в 3,1 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих з гострим бруцельозом (90,00±5,47% проти 29,17±4,17% відповідно).

Виявлено, що серед хворих на гострий бруцельоз в 5,5 разів частіше визначалась алель G поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly) в порівнянні з групою практично здорових осіб.

Серед носіїв гетерозиготного генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ( $\chi^2=37,85$ ;  $p=0,01$ ; OR=30,21; 95% CI [6,84–133,41], тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,05, 95% CI [0,01–0,16]). Достовірних відмінностей серед носіїв генотипу G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед осіб обох груп виявлено не було.

Виявлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR=8,11, 95% CI [2,84–23,11], тоді як в разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR=0,12, 95% CI [0,04 - 0,35]; модель достовірна при  $\chi^2=20,32$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 7,1 раз частіше, ніж

серед практично здорових осіб, а саме: 0,708 проти 0,100 (OR=21,85, 95% CI [6,22–76,76];  $\chi^2=36,63$ ,  $p=0,0001$ ).

Виявлено, що генотип A/G гену TLR-4 майже в 1,74 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з середнім ступенем важкості, ніж серед хворих, у яких гострий бруцельоз перебігав легко. Тоді як серед носіїв гомозиготного генотипу A/A гострий бруцельоз достовірно частіше, а саме в 7,9 раз, перебігав легко, в порівнянні з хворими у яких бруцельоз був розцінений як середнього ступеня важкості ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/A поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 рівень TLR-4 у сироватці крові був в 1,2 рази вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,13 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу A/G.

Встановлено, що рівень TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий був в 1,5 разів вищим в порівнянні з практично здоровими особами, що може свідчити про активацію TLR-4 у відповідь на потрапляння в організм грамнегативної бактерії.

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 ( $p=0,01$ ))

При аналізі поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 було встановлено достовірну різницю лише серед носіїв гомозиготного генотипу A/A між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами ( $p<0,05$ ). Так генотип A/A гена TLR-4 в 3,4 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки ніж серед хворих з ураженням печінки.

Алель G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, достовірно частіше, в 7,2 раз зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж серед здорових осіб і в 4,6 разів частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=12,76, 95% CI [4.25–38.29]), тоді як у разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR = 0.08, 95% CI [0.03–0.24]); модель достовірна при  $\chi^2=27.87$ ,  $p<0,0001$ ).

Виявлено, що серед носіїв генотипу A/G гена TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ( $\chi^2=44.65$ ;  $p=0,001$ ; OR=61.25; 95% CI [12.03 – 311.76]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, справляло захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження печінки (OR=0.02, 95% CI [0.01–0.07]).

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 8,8 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=68.40, 95% CI [15.05-310.87];  $\chi^2=44.09$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що генотип A/A гену TLR-4 в 2,7 раз частіше виявлявся серед групи практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та в 6,1 разів частіше, ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС.

Було встановлено, що генотип A/G гену TLR-4 в 12,7 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС та в 9,5 разів частіше серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС, ніж серед практично здорових осіб.

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ознаками ураження 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 з ураженням ССС (OR=0,13, 95% CI [0.05-0.38]); модель достовірна при  $\chi^2=17.98$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, 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 А/А, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження ССС (OR=0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

Виявлено, що комбінація генотипів А/Г+Г/Г поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в 6,7 раз частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR=18.00, 95% CI [5.06–63.99];  $\chi^2=29.23$ ,  $p <0,0001$ ).

Аналізуючи поліморфізм rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 виявлено, що генотип Arg/Arg в 1,4 рази частіше зустрічався серед практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз. Тоді як, генотип Gln/Gln в 2,1 рази достовірно частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 бруцельоз (OR = 0,39, 95% CI [0,18 - 0,86]; модель достовірна при  $\chi^2 = 5,71$ ,  $p = 0,02$ ).

Виявлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2, 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]).

Виявлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR=2.57, 95% CI [21.16-5.69], модель достовірна при  $\chi^2=5.71$ ,  $p=0,02$ ).

Встановлено, що генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з важким перебігом 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 важкості ( $p < 0,05$ ).

При аналізі рівнів TLR-2 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 достовірних відмінностей між рівнями TLR-2 у сироватці крові виявлено не було.

Але встановлено, що рівень TLR-2 у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 2,1 раз вищим в порівнянні з практично здоровими особами ( $p < 0,01$ ).

Гомозиготний генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся серед практично здорових осіб, а саме в 2,7 разів частіше, ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки.

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 з ураженням печінки (OR=0.17, 95% CI [0.07 – 0.40]); модель достовірна при  $\chi^2=18.69$ ,  $p < 0,0001$ .

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 з ураженням печінки (OR=0.11, 95% CI [0.04–0.33]).

Встановлено, що генотип Arg/Gln гена TLR-2 в 2,4 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

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



Встановлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln гену TLR-2, 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 з ознаками ураження ССС ( $OR=0.28$ , 95% CI [0.10-0.74]).

Також було виявлено, що носії мутантного 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]).

Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС виявлялася в 2,4 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб ( $OR=3.59$ , 95% CI [1.34–9.60];  $\chi^2=7.01$ ,  $p=0,008$ ). Отже, носійство генотипів Arg/Gln та Gln/Gln можуть слугувати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

#### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. 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.
2. Гусейнов Э.М. Полиморфизм TLR-4 у больных острым бруцеллезом в Республике Азербайджан. *Sağlamlıq*. 2019. № 2, С. 91-96.
3. 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.
4. 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.

5. 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.

## РОЗДІЛ 6

### ПРОГНОЗ ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БРУЦЕЛЬОЗ

Конструкція моделі прогнозу включала в себе аналіз за результативними ознаками, а саме: наявність чи відсутність ускладнень у хворих з гострим бруцельозом з боку а) гепатобіліарної системи та б) серцево-судинної системи.

Для прогнозу кожного ускладнення окремо традиційно прийнято застосовувати логістичну чи пробіт моделі. Проте ситуація в даному випадку значно ускладнюється наявністю патогенетичних зв'язків між ризиками виникнення обох ускладнень. Наявність такого зв'язку обґрунтовується безпосередньо перебігом гострого бруцельозу.

Тому для можливості відтворення процесу виникнення обох ускладнень, зі сторони гепатобіліарної та ССС у хворих на гострий бруцельоз, з пов'язаними ризиками нами було застосовано біваріативну пробіт модель (bivariate probit model), яка описує можливість спільності ризику через спільну матрицю коваріацій обох наслідків. Завдяки застосуванню даної моделі механізм генерації обох наслідків можливо об'єднати в єдиний процес через двомірний нормальний розподіл.

Для досягнення застосування даної моделі, ризики розвитку ускладнень гострого бруцельозу з боку а) гепатобіліарної системи та б) серцево-судинної системи були представлені латентними змінними  $W[1]$  та  $W[2]$  відповідно, які згідно з пробіт моделлю мають нормальний розподіл.

В скрипті програмного коду імплементація була здійснена на основі підходу аугментованих даних (augmented data approach). Повний текст програмного коду міститься в додатку В.

Серед предикторів виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС були виокремлені як індивідуальні характеристики

пацієнта, так і безпосередньо типовий перебіг гострого бруцельозу. Ряд з даних предикторів є типологічним, але зустрічаються також і безперервні.

Для забезпечення організації даних була врахована інформація про пацієнта з гострим бруцельозом у вигляді двох результативних змінних:

- наявність (1-присутня, 0-відсутня) ускладнень з боку гепатобіліарної системи (Hepar);
- наявність (1-присутня, 0-відсутня) ускладнень з боку серцево-судинної системи (Card).

Ідентифікаційний код пацієнта включав змінну ID із значеннями від 1 до 120.

Предикторами були індивідуальні характеристики пацієнта (фактори) з гострим бруцельозом, а саме:

- вік (Age),
- стать (Gender, 1-чол, 0-жін),
- поліморфізми IL-4 (PolyIL-4, T/T=0, C/T=1, C/C=2) та IL-6 (PolyIL-6, C/C=0, G/C=1, G/G=2),
- поліморфізми TLR-2 (PolyTLR-2, Gln/Gln=0, Arg/Gln=1, Arg/Arg=2) та TLR-4 (PolyTLR-4, G/G=0, A/G=1, A/A=2).

Як предиктори виникнення ускладнень у хворих з гострим бруцельозом також були використані важливі індикатори перебігу даної хвороби, а саме (з назвою змінних та референтними нормами):

1. АЛТ (ALT) max 40
2. АСТ (AST) max 40
3. Гемоглобін (Hb) min 120
4. Лейкоцити (L) max 10 (\*10<sup>9</sup>)
5. Тромбоцити (Tromb) min 180
6. ШОЕ (Soe) min 10

7. СРБ (С) max 9
8. ІЛ4 max 7
9. ІЛ6 max 10
10. TLR-2 max 3500
11. TLR-4 max 300

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

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

де  $Index_1$  - значення індикаторів до початку специфічної терапії;

$lim$  - відповідна межа норми (верхня при перевищенні і нижня при зниженні індикаторів внаслідок розвитку клініки гострого бруцельозу).

Таким чином утворені індекси свідчали про початкову важкість гострого бруцельозу. А саме вищі за модулем значення показників визначали більш важкий перебіг захворювання і як наслідок більш важкий загальний стан пацієнтів з гострим бруцельозом. Іншою перевагою трансформації була співставність індикаторів внаслідок стандартизації.

До ефектів специфікації з кількома градаціями були віднесені ефекти поліморфізмів генів ІЛ-4, ІЛ-6, а також поліморфізмів генів TLR-2 та TLR-4.

Ефекти поліморфізмів генів ІЛ-4 та ІЛ-6 включали в себе специфікацію шляхом сконструйованих через матриці коефіцієнтів bPolymIL-4[1..2][2..3] та bPolymIL-6[1..2][2..3] відповідно до впливу на ризики виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС контрастів С/Т проти Т/Т (bPolymIL-4[1..2][2]) та С/С проти Т/Т (bPolymIL-4[1..2][3]) і показників контрастів G/C проти С/С (bPolymIL-6[1..2][2]) та G/G проти С/С (bPolymIL-6[1..2][3]).

Ефекти поліморфізмів генів TLR-2 та TLR-4 включали в себе специфікацію шляхом сконструйованих через матриці коефіцієнтів bPolymTLR-2[1..2][2..3] та

bPolymTLR-4[1..2][2..3] на ризики виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС контрастів Arg/Gln проти Gln/Gln (bPolymTLR-2[1..2][2]) та Arg/Arg проти Gln/Gln (bPolymTLR-2[1..2][3]) і показників контрастів A/G проти G/G (bPolymTLR-4[1..2][2]) та A/A проти G/G (bPolymTLR-4[1..2][3]).

Всі інші ефекти були відтворені через вектори пар коефіцієнтів:

- перший ([1,]) стосується впливу на ризик виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної системи;
- другий [,2] - на ризик виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку серцево-судинної системи.

Для проведення тестування прогностичної спроможності використаної моделі, нами був застосований найбільш потужний підхід з постеріорною крос-валідацією виду «leave-one-out» для проведення тестування прогностичної спроможності. Гелфанд і Дей в 1994 році було запропоновано використання імпотенсе семплінг (importance sampling) методу, який був заснований на МСМС ланцюгах [209].

Постеріорна щільність розподілу параметрів моделі  $p(\theta|y)$  використовувалася як пропозиційний розподіл (proposal distribution) для апроксимації постеріорного розподілу параметрів з виключеним  $i$ -м пацієнтом  $p(\theta|y \setminus i)$ .

Виходячи з вище наведеного та маючи МСМС семпл  $\theta(1), \dots, \theta(T)$  з постеріорного розподілу параметрів моделі  $\theta$ , the імпотенс ваги отримувалися як  $w_{it} = p(\theta^{(t)}|y \setminus i)/p(\theta^{(t)}|y) \propto 1/p(y_i|\theta^{(t)})$ , і оцінка  $p(y_i|y \setminus i)$  отримувалася як гармонічна середня  $p(y_i|\theta^{(t)})$  з постеріорного семпла:

$$\begin{aligned} p(y_i|y \setminus i) &\approx \sum_t w_{it} p(y_i|y \setminus i, \theta^{(t)}) / \sum_t w_{it} \\ &= T / \sum_t (1/p(y_i|\theta^{(t)})) \end{aligned}$$

(ф.1)

В аналізі даних ця величина називалася умовною предикторною ординатою (conditional predictive ordinate). В скрипті програмного модуля (додаток В) ці величини для кожного пацієнта були позначені широковживаною аббревіатурою СРО, а їх обернені величини іСРО.

Модель даного прогнозу щодо розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС гарно описувала події пацієнтів з величинами СРО, що не нижчі 0.1. Це набагато робастніша оцінка прогностичної спроможності моделі порівняно з чутливістю і специфічністю внутрішніх тестів, особливо зважаючи на біваріантну структуру даної моделі.

Іншим постеріорним тестом, який, як і крос-валідація, також може симулювати зовнішню вибірку, є постеріорний предикторний тест коефіцієнтів варіацій (CV posterior predictive check), який генерує очікувані значення респонсивних змінних моделі і використовує їх як зовнішню вибірку для оцінки коефіцієнта варіації (CV).

На кожній ітерації МСМС оцінювалася нами як  $CV^{(t)}$ . При досконалій прогностичній спроможності моделі усереднене за ітераціями МСМС значення CV на симульованій зовнішній вибірці ( $CV[2,1..2]$  в скрипті) співпадало із усередненим за ітераціями МСМС значенням CV на спостережній вибірці пацієнтів ( $CV[1,1..2]$ ).

Сама статистика була позначена як PPC, її значення біля 0,5 свідчило про досконалу прогностичну спроможність моделі. Частина програмного коду скрипту, який обраховує PPC, мало коментар `## Posterior predictive check with coefficients of variation (CV)`.

При визначенні кількісної оцінки зміни ризику розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної та ССС систем, на відміну від логістичної моделі, визначалася латентна змінна ризику  $y_i^*$  як:

$$y_i^* = X_i\beta + \varepsilon_i;$$

$$i \ y_i = 1 \text{ якщо } y_i^* > 0;$$

$$y_i = 0 \text{ якщо } y_i^* < 0;$$

і припустимо, що нормальний розподіл залишків  $\varepsilon_i$  визначвся, як у пробіт моделі, то:

$$\text{prob}(y_i=1|X_i) = \text{prob}(y_i^* > 0) = \text{prob}\left(\frac{\varepsilon_i}{\sigma} < X_i * \frac{\beta}{\sigma}\right) = \Phi\left(X_i * \frac{\beta}{\sigma}\right) \quad (\text{ф.2}),$$

де:

з  $\Phi$  - кумулятивна функція стандартного нормального розподілу;

і  $\phi$  - функція щільності стандартного нормального розподілу

Оцінка зміни ризику виникнення ускладнення у хворих на гострий бруцельоз була використана наступна –  $\Delta \text{prob}(y=1|X)$  при зміні одного з факторів  $k$  ( $\Delta X(k)$ ) за пробіт моделлю:

$$\frac{\Delta \text{prob}(y=1|X)}{\Delta X^{(k)}} = \phi\left(X * \frac{\beta}{\sigma}\right) * \beta_k \quad (\text{ф.3})$$

Аналітичний програмний модуль було 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 була здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA.

Усі наведені графічні зображення теж були створені в середовищі R (пакет GRAPHICS). Текст програмних модулів разом з деталізацією застосування наведено в Додатку В.

Текст даних програмних модулів працював в середовищі R. Для цього текст програми необхідно було скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду оброблялася процесором WinBUGS, який активувався з передачею даних через call «bugs» пакету R2WinBUGS системи R. Результати симуляцій поверталися в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу WinBUGS (в тексті програмного модулю об'єкт був позначений як «results»).

Потужність MCMC методології полягала в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики, що використовується



в рутинній практиці. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за МСМС алгоритмами.

В нашому аналізі як і в класичному, виділялися значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) та 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів. Ланцюги Маркова мали добру конвергенцію.

Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів моделі прогнозу виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС наведені на рис.6.1.

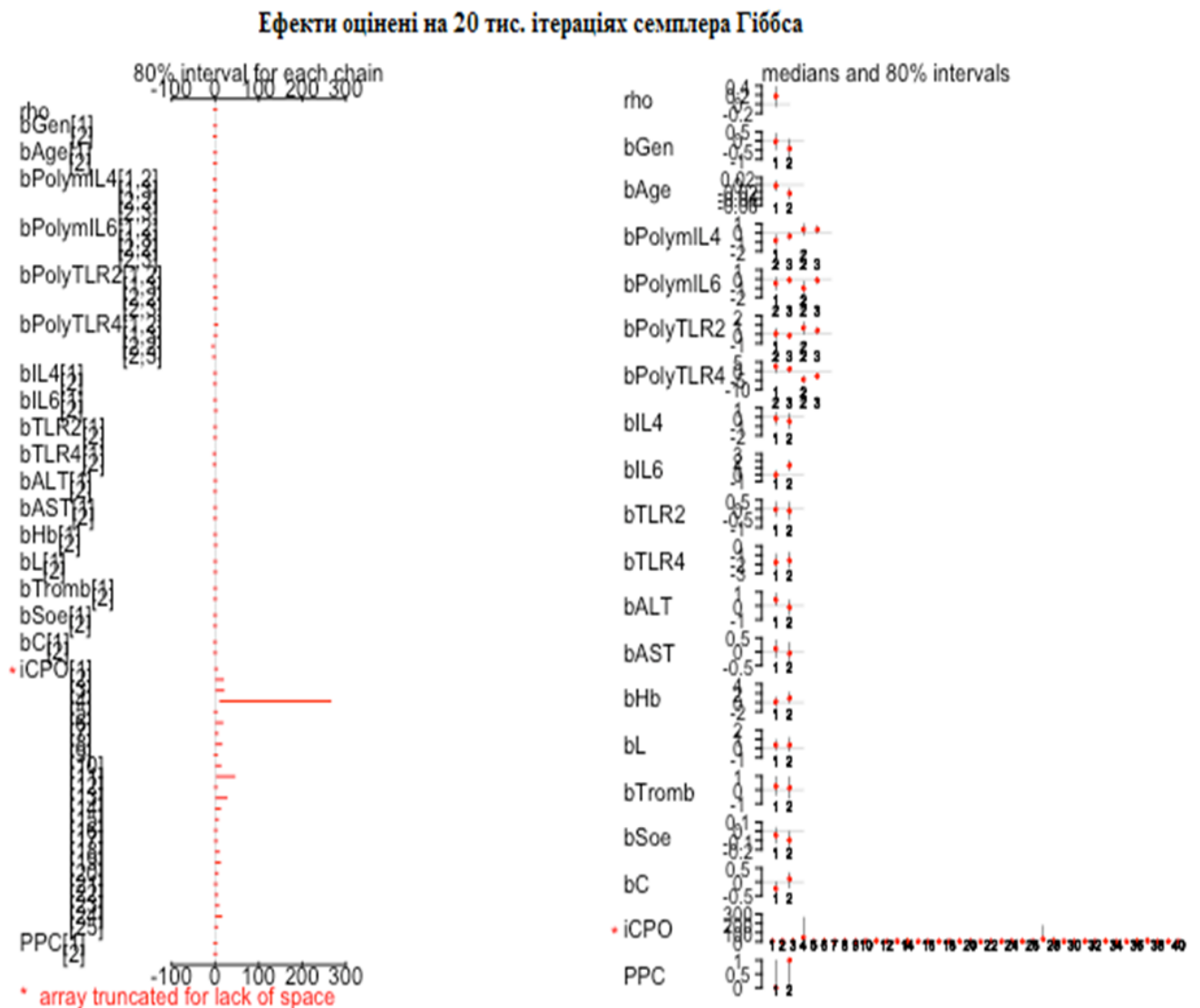


Рисунок 6.1. – Апостеріорні розподіли параметрів МСМС біваріативної пробіт моделі

Аналізуючи центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів

встановлено, що достовірність найбільш важливих за результатами моделювання предикторів ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС виявився ІЛ-6 (ефект bIL-6[2]), так як 0 знаходився у межах 95% інтервалу, а саме [0,286; 2,353]. Позитивний знак ефекту свідчив, що більші відхилення показника ІЛ-6 від верхньої межі норми провокували вищий ризик розвитку ускладнень з боку ССС (табл. 6.1). Серед інших показників, що були проаналізовані, достовірних відмінностей встановлено не було.

Таблиця 6.1 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів біноміальної пробіт моделі прогнозу виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС враховуючи рівні ІЛ-4(-6), TLR-2(-4)

Зміст параметру	Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
Інформативність за poster. predictive criter	PPC [1]	0,463	0,499	0,000	0,000	1,000
	PPC [2]	0,641	0,480	0,000	1,000	1,000
Константа	const [1]	0,608	2,218	-4,363	0,4261	4,211
	const [2]	6,901	1,955	2,973	6,696	11,03
Рівень ІЛ-4 в сироватці крові	bIL-4[1]	-0,152	0,536	-1,223	-0,156	0,919
	bIL-4[2]	-0,458	0,656	-1,793	-0,466	0,792
Рівень ІЛ-6 в сироватці крові	bIL-6[1]	-0,059	0,488	-0,995	-0,067	0,869
	bIL-6[2]	1,327	0,538	0,286	1,341	2,353
Рівень TLR-2 в сироватці крові	bTLR-2[1]	-0,007	0,302	-0,555	-0,024	0,612
	bTLR-2[2]	-0,100	0,356	-0,762	-0,099	0,557
Рівень TLR-4 в сироватці крові	bTLR-4[1]	-1,786	0,693	-3,053	-1,790	0,418
	bTLR-4[2]	-1,577	0,737	-3,251	-1,585	0,123

Примітки: [1] – ускладнення з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз; [2] – ускладнення з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз

Встановлено, що достовірні негативні значення bPolymIL-6[1,2], bPolymIL-6[1,3], bPolymI-L6[2,2], і bPolymIL-6[2,3] свідчать про достовірно нижчі

ризика виникнення ускладнень як з боку гепатобіліарної, так і з боку ССС при поліморфізмі rs1800795 (-174 G/C) гена ІЛ-6 у хворих на гострий бруцельоз з генотипом G/C проти гомозиготного генотипу C/C та у хворих з генотипом G/G проти хворих з гострим бруцельозом, які є носіями генотипу C/C (табл. 6.2).

Достовірних відмінностей при аналізі поліморфізму (С-589Т) гену ІЛ-4 щодо розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної та ССС систем встановлено не було.

Таблиця 6.2 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів біноміальної пробіт моделі прогнозу виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС враховуючи поліморфізм rs1800795 (-174 G/C) гену ІЛ-6 і поліморфізм rs2243250 (С-589Т) гену ІЛ-4

Зміст параметру	Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
Інформативність за poster. predictive criter	PPC [1]	0,463	0,499	0,000	0,000	1,000
	PPC [2]	0,641	0,480	0,000	1,000	1,000
Константа	const [1]	0,608	2,218	-4,363	0,4261	4,211
	const [2]	6,901	1,955	2,973	6,696	11,03
Поліморфізм ІЛ-6 [2] G/C проти C/C [3] G/G проти C/C	bPolymIL-6 [1,2]	-0,500	0,534	-1,583	-0,479	-0,049
	bPolymIL-6 [1,3]	-0,115	0,248	-0,608	-0,116	0,372
	bPolymIL-6 [2,2]	-0,998	0,567	-2,134	-1,011	-0,079
	bPolymIL-6 [2,3]	-0,142	0,288	-0,776	-0,147	-0,039
Поліморфізм ІЛ-4 [2] C/T проти T/T [3] C/C проти T/T	bPolymIL-4 [1,2]	-0,805	0,472	-1,696	-0,826	0,278
	bPolymIL-4 [1,3]	-0,350	0,262	-0,870	-0,352	0,195
	bPolymIL-4 [2,2]	0,375	0,468	-0,583	0,379	1,266
	bPolymIL-4 [2,3]	0,371	0,289	-0,198	0,378	0,905

Примітки: [1] – ускладнення з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз; [2] – ускладнення з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз.

Аналізуючи центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів виявлено, що достовірні негативні значення bPolyTLR-4[2,2] та bPolyTL-R4[2,3] свідчать про достовірно нижчі ризики виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз з огляду на поліморфізм rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4.

Достовірну різницю було отримано при поліморфізмі (Asp299Gly) гену TLR-4, а саме при гетерозиготному генотипі A/G проти гомозиготного генотипу G/G та при генотипі A/A проти генотипу G/G. Достовірних відмінностей при аналізі поліморфізму rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 щодо розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної та ССС систем встановлено не було (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів біноміальної пробіт моделі прогнозу виникнення ускладнень гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та ССС враховуючи поліморфізм rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 та поліморфізм rs5743708 (Arg753Gln) гену TLR-2

Зміст параметру	Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
1	2	3	4	5	6	7
Інформативність за poster. predictive criter	PPC [1]	0,463	0,499	0,000	0,000	1,000
	PPC [2]	0,641	0,480	0,000	1,000	1,000
Константа	const [1]	0,608	2,218	-4,363	0,4261	4,211
	const [2]	6,901	1,955	2,973	6,696	11,03
Поліморфізм TLR-2 [2] Arg/Gln проти Gln/Gln [3] Arg/Arg проти Gln/Gln	bPolyTLR-2 [1,2]	0,047	0,438	-0,799	0,038	0,935
	bPolyTLR-2 [1,3]	-0,130	0,210	-0,544	-0,137	0,301
	bPolyTLR-2 [2,2]	0,690	0,500	-0,279	0,691	1,634
	bPolyTLR-2 [2,3]	0,406	0,241	-0,042	0,399	0,890

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5	6	7
Поліморфізм TLR-4 [1,2] A/G проти G/G [3] A/A проти G/G	bPolyTLR-4 [1,2]	2,138	2,044	-1,343	2,509	5,220
	bPolyTLR-4 [1,3]	0,996	1,028	-0,815	1,169	2,564
	bPolyTLR-4 [2,2]	-4,601	1,470	-7,714	-4,637	-1,548
	bPolyTLR-4 [2,3]	-2,741	0,759	-4,383	-2,749	-1,216

Примітки: [1] – ускладнення з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз; [2] – ускладнення з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз

На наступному етапі дослідження було проаналізовано центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів щодо вікових та статевих аспектів хворих на гострий бруцельоз. Встановлено, що негативний ефект свідчить про вищий ризик розвитку ускладнень з боку ССС у пацієнтів старшого віку (ефект bAge[2]) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів біноміальної пробіт моделі прогнозу виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної та ССС враховуючи вік та стать хворих на гострий бруцельоз

Зміст параметру	Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
1	2	3	4	5	6	7
Інформативність за poster. predictive criter	PPC [1]	0,463	0,499	0,000	0,000	1,000
	PPC [2]	0,641	0,480	0,000	1,000	1,000
Константа	const [1]	0,608	2,218	-4,363	0,4261	4,211
	const [2]	6,901	1,955	2,973	6,696	11,03

Продовження таблиці 6.4

1	2	3	4	5	6	7
Вік	bAge[1]	-0,003	0,011	-0,026	-0,004	0,019
	bAge[2]	-0,026	0,012	-0,049	-0,025	-0,003
Стать	bGen[1]	-0,030	0,338	-0,720	-0,033	0,620
	bGen[2]	-0,417	0,379	-1,174	-0,418	0,300

Примітки: [1] – ускладнення з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз; [2] – ускладнення з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз.

Встановлено, що кореляція між ризиками виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС у хворих на гострий бруцельоз є недостовірною, з коефіцієнтом  $\rho=0,163$ . При аналізі лабораторних показників гематологічного та біохімічного аналізів в якості предикторів розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС у хворих на гострий бруцельоз не було виявлено достовірних відмінностей щодо даних показників (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів біномінальної пробіт моделі прогнозу виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної та ССС враховуючи лабораторні показники гематологічного та біохімічного аналізів у хворих на гострий бруцельоз

Зміст параметру	Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
1	2	3	4	5	6	7
Інформативність за poster. predictive criter	PPC [1]	0,463	0,499	0,000	0,000	1,000
	PPC [2]	0,641	0,480	0,000	1,000	1,000
Константа	const [1]	0,608	2,218	-4,363	0,4261	4,211
	const [2]	6,901	1,955	2,973	6,696	11,03
Вік	bAge[1]	-0,003	0,011	-0,026	-0,004	0,019
	bAge[2]	-0,026	0,012	-0,049	-0,025	-0,003

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5	6	7
Стать	bGen[1]	-0,030	0,338	-0,720	-0,033	0,620
	bGen[2]	-0,417	0,379	-1,174	-0,418	0,300
АЛТ	bALT[1]	0,450	0,341	-0,217	0,434	1,170
	bALT[2]	-0,116	0,398	-0,875	-0,120	0,629
АСТ	bAST[1]	0,106	0,248	-0,373	0,111	0,623
	bAST[2]	-0,061	0,302	-0,647	-0,054	0,526
СРБ	bC[1]	-0,239	0,171	-0,571	-0,244	0,076
	bC[2]	0,086	0,215	-0,299	0,110	0,481
Гемоглобін	bHb[1]	0,125	0,790	-1,326	0,123	1,700
	bHb[2]	1,001	0,889	-0,577	0,933	2,857
Лейкоцити	bL[1]	0,355	0,458	-0,569	0,361	1,239
	bL[2]	0,413	0,573	-0,640	0,372	1,523
ШОЕ	bSoe[1]	-0,044	0,063	-0,168	-0,043	0,076
	bSoe[2]	-0,097	0,072	-0,245	-0,096	0,047
Тромбоцити	bTromb[1]	0,269	0,539	-0,754	0,261	1,379
	bTromb[2]	0,159	0,595	-0,965	0,148	1,350
Коеф. кореляції	rho	0,163	0,165	-0,165	0,171	0,462

Примітки: [1] – ускладнення з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз; [2] – ускладнення з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз.

При аналізі кількісних оцінок змін ризику щодо розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС серед хворих на гострий бруцельоз розраховувалися значення лінійних предикторів (LP1 і LP2) для типового пацієнта з гострим бруцельозом відповідно в частинах:

- пробіт1 (прогноз розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної системи):  $LP1 = X\beta_1/\sigma_1$
- пробіт2 (прогноз розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи):  $LP2 = X\beta_2/\sigma_2$ .

Розрахунки LP1 і LP2 разом зі значеннями факторів для типового пацієнта з гострим бруцельозом (нами були взяті середні значення),  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , відповідні добутки наведені в табл. 6.6.

Таблиця 6.6 – Лінійні предиктори наслідків гострого бруцельозу з урахуванням ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС

Фактор	Середнє (M)	$\beta_1$	$\beta_2$	M* $\beta_1$	M* $\beta_2$
Const	1	0,608	6,901	0,608	6,901
Gender	0,750	-0,030	-0,417	-0,023	-0,313
Age	35,942	-0,003	-0,026	-0,108	-0,934
PolymIL-4	1,142	-0,805	0,375	-0,919	0,428
PolymIL-6	1,483	-0,115	-0,142	-0,171	-0,211
PolyTLR-2	1,433	-0,130	0,406	-0,186	0,582
PolyTLR4	1,267	2,138	-4,601	2,708	-5,828
TLR-4	0,400	-1,786	-1,577	-0,715	-0,631
TLR-2	0,796	-0,007	-0,100	-0,006	-0,080
IL-6	0,529	-0,059	1,327	-0,031	0,702
IL-4	0,615	-0,152	-0,458	-0,093	-0,282
СРБ	3,807	-0,239	0,086	-0,910	0,327
Soe	3,060	-0,044	-0,097	-0,135	-0,297
Tromb	0,384	0,269	0,159	0,103	0,061
L	-0,365	0,355	0,413	-0,129	-0,151
Hb	-0,023	0,125	1,001	-0,003	-0,023
AST	0,514	0,106	-0,061	0,054	-0,031
ALT	0,365	0,450	-0,116	0,164	-0,042
Сума, LP1-2				0,21	0,179



Так як  $\sigma_1 = 1$  та  $\sigma_2 = 1$  за побудовою моделі (див. скрипт):  
 $V[2,1]=V[1,2]=1$ ,  $LP=X\beta$ .

За результатами розрахунків отримуємо  $LP_1=0,21$ ,  $LP_2=0,179$ .

**Кількісна оцінка ефектів поліморфізму гену TLR-4.** Для визначення зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при сприятливішому поліморфізмі TLR-4 генотипу A/G проти менш сприятливого генотипу G/G була використана формула (ф.3).

Коефіцієнт  $bPolyTLR-4[2,2]$  (його середнє значення постеріорного розподілу) складало -4.6, тобто  $-4.6\phi(LP_2) = -4.6*0.2058=-0.9467$ , тобто ризик зменшувався на 94,67%.

Таким чином, ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмі гену TLR-4 при генотипі A/G проти генотипу G/G зменшувався на 94,67%.

Для визначення зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при сприятливішому поліморфізмі гену TLR-4 генотипі A/A проти менш сприятливого генотипу G/G була використана формула (ф.3).

Коефіцієнт  $bPolyTLR4[2,3]$  (його середнє значення постеріорного розподілу) складало -2,741, тобто  $-2.74\phi(LP_2) = -2.74*0.2058=-0.563892$ , тобто ризик зменшувався на 56,39%.

Таким чином, ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмі гену TLR-4 при генотипі A/A проти генотипу G/G зменшувався на 56,39%.

**Кількісна оцінка ефектів поліморфізму гену IL-6.** Аналогічно було визначено зниження ризику виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/C проти генотипу C/C, так як коефіцієнт регресії  $bPolymIL-6[1,2]=-0,500$  мав негативне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $-0.5\phi(LP_1)=-0.5*0.215=-0.1075$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/C проти генотипу C/C зменшувався на 10,75%.

Наступним кроком було визначено зниження ризику виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/G проти генотипу C/C, так як коефіцієнт регресії  $bPolymIL-6[1,3]=-0,115$  мав негативне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $-0.115\phi(LP_1)=-0.115*0.215=-0.0247$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/G проти генотипу C/C зменшувався на 2,47%.

Аналогічно було визначено зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/C проти генотипу C/C, так як коефіцієнт регресії  $bPolymIL-6[2,2] = -0,998$  мав негативне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $-0.998\phi(LP_2)=-0.998*0.2058=-0.2054$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/C проти генотипу C/C зменшувався на 20,54%.

Також було проаналізовано зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/G проти генотипу C/C, так як коефіцієнт регресії  $bPolymIL-6[2,3] = -0,142$  мав негативне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $-0.142\phi(LP_2)=-0.142*0.2058=-0.0292$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при сприятливішому поліморфізмі гену IL-6 генотипу G/G проти генотипу C/C зменшувався на 2,92%.

**Кількісна оцінка ефекту перевищення верхньої границі норми IL-6.**  
Встановлено зростання ризику виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при збільшенні рівня IL-6 в сироватці крові на 100% понад верхню межу норми.

Коефіцієнт регресії  $b_{IL-6[2]} = 1,327$  мав позитивне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $1.327\phi(LP_2)=1.327*0.2058= 0.2731$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при збільшенні рівня ІЛ-6 у сироватці крові на 100% понад верхню межу норми збільшувався на 27,31%.

**Кількісна оцінка ефекту віку.** Встановлено зниження ризику виникнення ускладнень з боку ССС серед хворих на гострий бруцельоз при збільшенні віку пацієнта на рік.

Коефіцієнт регресії  $b_{Age[2]} = -0,026$  мав негативне значення і був достовірним.

Було вираховано, що  $-0.026\phi(LP_2)=-0.026*0.2058=-0.0053508$ , тобто ризик виникнення ускладнень з боку ССС при збільшенні віку пацієнта на рік збільшується на 0,53%. Звичайно цей ефект обмежений віковим цензом вибірки пацієнтів, тобто від 18 до 67 років. Насправді вплив віку завжди криволінійний, чого не враховано у моделі, так як для завдань роботи цей ефект не був важливим.

Отже встановлено ризики розвитку ускладнень у хворих на гострий бруцельоз з боку ССС та гепатобіліарної системи:

- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмах гену TLR-4 генотипу A/G проти генотипу G/G зменшувався на 94,67%
- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмах гену TLR-4 генотипу A/A проти генотипу G/G зменшувався на 56,39%
- ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при поліморфізмі гену ІЛ-6 генотипу G/C проти генотипу C/C зменшувався на 10,75%
- ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при поліморфізмі гену ІЛ-6 генотипу G/G проти генотипу C/C зменшувався на 2,47%

- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмі гену ІЛ-6 генотипу G/C проти генотипу C/C зменшувався на 20,54%

- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при поліморфізмі гену ІЛ-6 генотипу G/G проти генотипу C/C зменшувався на 2,92%

- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при збільшенні рівня ІЛ-6 у сироватці крові на 100% понад верхню межу норми збільшувався на 27,31%

- ризик виникнення ускладнень з боку ССС при збільшенні віку пацієнта на рік збільшувався на 0,53%.

При оцінці прогностичної спроможності моделі за формулою ф.1 були розраховані індивідуальні СРО пацієнтів. Розподіл СРО пацієнтів з гострим бруцельозом наведений на рис. 6.2.

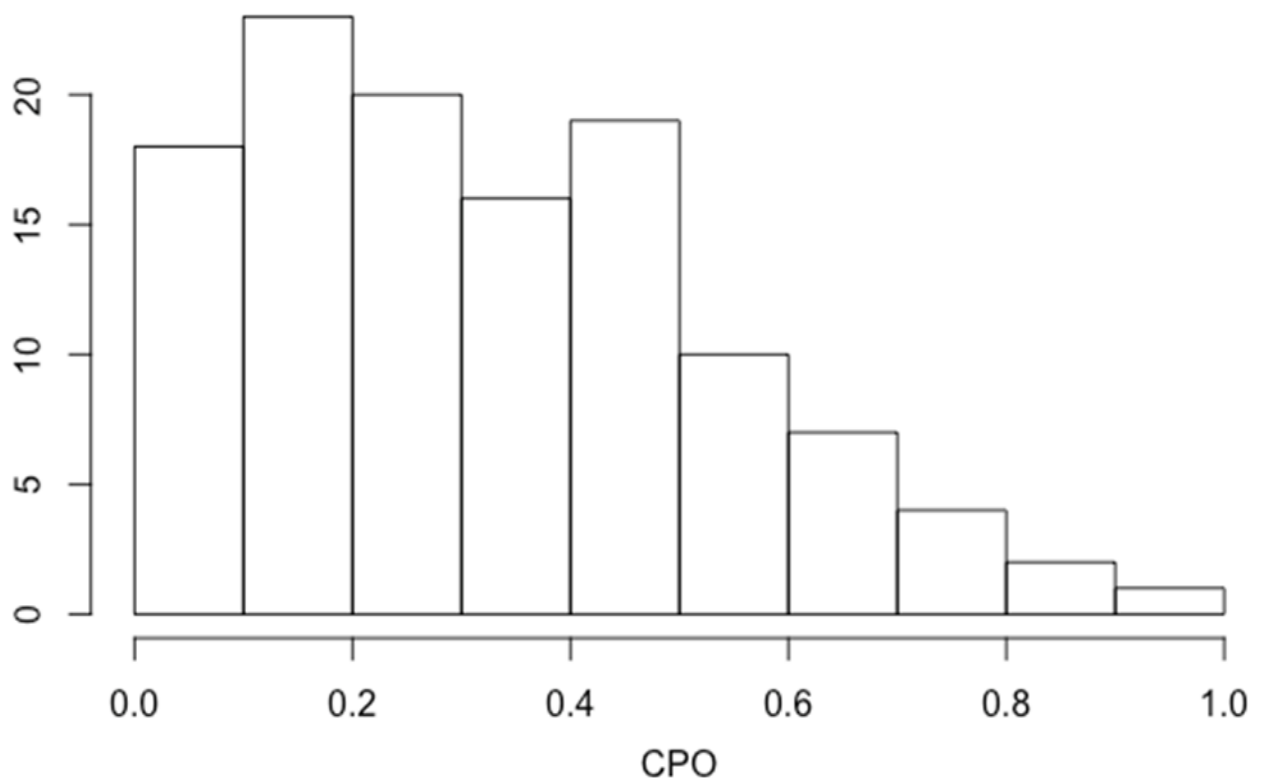


Рисунок 6.2 – Розподіл індивідуальних СРО пацієнтів з гострим бруцельозом

Дана модель непевно встановила прогноз щодо розвитку ускладнень у хворих на гострий бруцельоз всього 17 пацієнтам зі 120, у яких СРО  $<0.1$ . Помилкові прогнози одночасно по двом ускладненням виявлено лише для 4-х пацієнтів (№49, 4, 27, 113). Значення СРО в даному випадку становило  $<0.02$ .

Постеріорний предикторний тест коефіцієнтів варіацій (CV posterior predictive check) показав гарні прогностичні властивості моделі на зовнішній вибірці із значеннями щодо прогнозу ускладнень як з боку гепатобіліарної системи  $PPC[1]=0,463$ , так і серцево-судинної системи  $PPC[2]=0,641$  у хворих на гострий бруцельоз; значення тестів лежать близько до 0,5.

### **Резюме**

Встановлено, що кореляція між ризиками виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС у хворих на гострий бруцельоз є недостовірною, з коефіцієнтом  $\rho=0,163$ .

Виявлені ризики розвитку ускладнень у хворих на гострий бруцельоз з боку ССС та гепатобіліарної системи. Так ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз з різними поліморфними варіантами rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 зменшувався на 94,67% серед носіїв генотипу генотипу A/G проти носіїв генотипу G/G.

Тоді як ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену TLR-4 зменшувався лише на 56,39% серед носіїв генотипу A/A проти носіїв генотипу G/G.

Встановлено, що ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах IL-6 зменшувався на 10,75% серед носіїв генотипу G/C в порівнянні з носіями генотипу C/C і лише на 2,47% серед носіїв гомозиготного генотипу G/G проти носіїв генотипу C/C відповідно.

Виявлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену IL-6 серед носіїв гетерозиготного генотипу G/C проти носіїв гомозиготного генотипу C/C зменшувався на 20,54%.

Тоді як при оцінці ризику виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену ІЛ-6 встановлено зменшення даного ризику на 2,92% серед носіїв гомозиготного генотипу G/G проти носіїв генотипу C/C.

Виявлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при зростанні рівня ІЛ-6 у сироватці крові на 100% понад верхню межу норми збільшувався на 27,31%.

Встановлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС серед хворих на гострий бруцельоз при збільшенні віку пацієнта на рік зростав на 0,53%.

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. Гусейнов Е.М. Клініко-імунологічні особливості гострого бруцельозу. Вісник морфології. 2016. № 1. Т. 22. С. 158-160.
2. 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.
3. 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.

## РОЗДІЛ 7

### ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО БРУЦЕЛЬОЗУ

#### 7.1. Динаміка лабораторних показників до та після етіотропної терапії гострого бруцельозу.

Для оцінки ефективності терапії гострого бруцельозу нами були проаналізовані показники загального аналізу крові та біохімічних показників серед хворих на гострий бруцельоз до та після лікування в порівнянні з практично здоровими особами.

Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз в 1,2 рази був нижчим в порівнянні з практично здоровим особами. Тоді як не вдалося встановити достовірну різницю щодо рівня гемоглобіну до та після закінчення курсу етіотропного лікування у хворих на гострий бруцельоз.

В той же час рівень ШОЕ достовірно відрізнявся між хворими з гострим бруцельозом до та після терапії, а також в порівнянні зі здоровими особами, а саме, в 3,2 рази рівень ШОЕ до лікування було вищим ніж в групі пацієнтів з гострим бруцельозом після закінчення повного курсу терапії та в 7,8 разів відповідно, ніж у практично здорових осіб.

Також достовірна різниця визначалася і при аналізі показників цитолітичного синдрому, а саме рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові до лікування були в 1,7 та 1,9 разів відповідно вищими в порівнянні з даними показниками після закінчення терапії та в 1,9 і в 2,5 разів в порівнянні з здоровими особами відповідно.

Так, рівень АЛТ у сироватці крові становив  $54,58 \pm 4,04$  Од/л до початку прийому етіотропного лікування проти  $32,14 \pm 4,89$  Од/л після закінчення курсу терапії у хворих з гострим бруцельозом (табл. 7.1).

Виявлено достовірну різницю щодо показника ЛДГ у сироватці крові, так рівень ЛДГ у сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до початку терапії був в 1,7 раз вищим ніж після лікування ( $p < 0,05$ ).

Рівень ЛДГ у сироватці крові до терапії становив  $313,49 \pm 18,42$  Од/л, тоді як після завершення повного курсу лікування  $190,42 \pm 10,34$  Од/л.

Таблиця 7.1 – Лабораторні показники у хворих на гострий бруцельоз в динаміці лікування

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

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

Аналізуючи динаміку про- та протизапальних цитокінів до та після курсу антибіотикотерапії 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 в сироватці крові 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 практично здоровими особами (табл.7.2).



Таблиця 7.2 – Показники ІЛ-4, ІЛ-6 та TLR-4, TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз до лікування та після лікування

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

Примітка. \*  $p < 0,05$  – різниця достовірна між хворими з гострим бруцельозом до та після лікування; \*\*  $p < 0,01$  – різниця достовірна в порівнянні з здоровими особами.

Встановлено, що рівень TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив 420,4±12,3 пг/мл, а рівень TLR-2 – 6286±349 пг/мл, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників після терапії (табл.7.2).

А саме рівень TLR-4 в сироватці крові в 1,33 рази зменшився після лікування у хворих на гострий бруцельоз, а рівень TLR-2 – в 1,6 разів відповідно.

## **7.2. Аналіз впливу на перебіг гострого бруцельозу різних схем лікування при різних поліморфізмах генів ІЛ-4(-6) та TLR-2(-4).**

Для досягнення поставленої мети щодо оцінки впливу на перебіг гострого бруцельозу різних схем етіотропної терапії були сформульовані гіпотези для здійснення подальшого тестування.

Основні гіпотези були обґрунтовані та продиктовані завданнями спостереження та включали в себе наступні компоненти:

1. Ефект лікування при використанні схеми доксіциклін + рифампіцин (№2) на динаміку ряду (11) показників порівняно зі схемою доксіциклін + стрептоміцин (№1);

2. Ефект лікування схемою доксіциклін + рифампіцин (№2) на динаміку ряду (11) показників порівняно зі схемою доксіциклін + стрептоміцин (№1) за наявності серцево-судинної патології (1);

3. Ефект лікування схемою доксіциклін + рифампіцин (№2) на динаміку ряду (11) показників порівняно зі схемою доксіциклін + стрептоміцин (№1) за наявності гепатобіліарної патології (2);

4. Ефект поліморфізмів генів IL-4 та IL-6 на перебіг гострого бруцельозу;

5. Ефект поліморфізмів генів TLR-2 та TLR-4 на перебіг гострого бруцельозу.

Вихідні дані були організовані в панельний масив, кожний клінічний, лабораторний чи інструментальний метод дослідження з подальшим аналізом отриманих показників був виконаний на початку проведення етіотропного лікування гострого бруцельозу та повторно зроблений через 6 тижнів після початку прийому антибактеріальних лікарських засобів для кожного пацієнта з гострим бруцельозом без виключення.

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 серцево-судинної патології (Card),

- поліморфізми гену IL-4 (PolyIL-4, T/T=0, C/T=1, T/T=2 ) та гену IL-6 (PolyIL-6, C/C=0, G/C=1, G/G=2),
- поліморфізми гену TLR-2 (PolyTLR-2, Gln/Gln=0, Arg/Gln=1, Arg/Arg=2) та гену TLR-4 (PolyTLR-4, G/G=0, A/G=1, A/A=2).

Результативні ознаки були представлені концентраціями важливих індикаторів перебігу гострого бруцельозу, а саме (з іменами змінних та межами референтних норм):

1. АЛТ (ALT) max 40
2. АСТ (AST) max 40
3. Гемоглобін (Hb) min 120
4. Лейкоцити (L) max 10 (\*10<sup>9</sup>)
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 були трансформовані у відносні показники, а саме в темпи приросту (Index) за формулою:

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

де Index1 та Index2 - значення індикаторів до і після лікування хворих на гострий бруцельоз,

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

Таким чином утворені індекси свідчали про стабілізацію процесу - вищі за модулем значення свідчали про кращу стабілізацію (динаміку) процесу, тобто про одужання пацієнтів від бруцельозу.

Іншою перевагою трансформації була співставність індикаторів внаслідок використання підходу стандартизації.

Дані заносились в програму аналізу в стековому фреймі. Зразок представлений в табл. 7.3.

Таблиця 7.3– Дані хворих на гострий бруцельоз до лікування та після лікування враховуючи індивідуальні фактори пацієнтів

ID	time	Treatment	Фактори	Значення 11 показників
1	1			
1	2			
120	2			

Основою при виборі моделі була організація і властивості даних, а також попередньо поставлені гіпотези. Для побудови моделі, нами були використані 11 безрозмірно виміряних в безперервній шкалі результативних показників, які свідчали про нормалізацію загального стану пацієнта з гострим бруцельозом в процесі одужання.

Серед предикторів динаміки одужання були використані як індивідуальні характеристики пацієнта з гострим бруцельозом, так і характеристики процесу лікування, ряд з них були визначені як типологічні, але разом з тим, зустрічалися також і безперервні. Визначені особливості дали можливість обґрунтувати застосування багатомірного багатofакторного аналізу ковариацій (MANCOVA).

Але перед проведенням аналізу необхідно було переконатися в нормальності розподілу 11 безрозмірних вимірних в безперервній шкалі результативних показників.

На рис. 7.1 зображені гістограми розподілу, які свідчали про близькість розподілів до нормального, тому нами не були застосовані подальші нормалізуючі трансформації.

Особливості специфікації ефектів, які підлягали оцінюванню були обґрунтовані наступними гіпотезами:

- Ефект лікування (bTreatment);
- Модифікація ефектів лікування за наявності серцево-судинної патології (bTrCard);
- Модифікація ефектів лікування за наявності гепатобіліарної патології (bTrHepar);
- Ефекти поліморфізмів гену IL-4 (bPolymIL-4) та гену IL-6 (bPolymIL-6);
- Ефекти поліморфізмів гену TLR-2 та TLR-4 (bPolyTLR-2) та (bPolyTLR-4) відповідно.

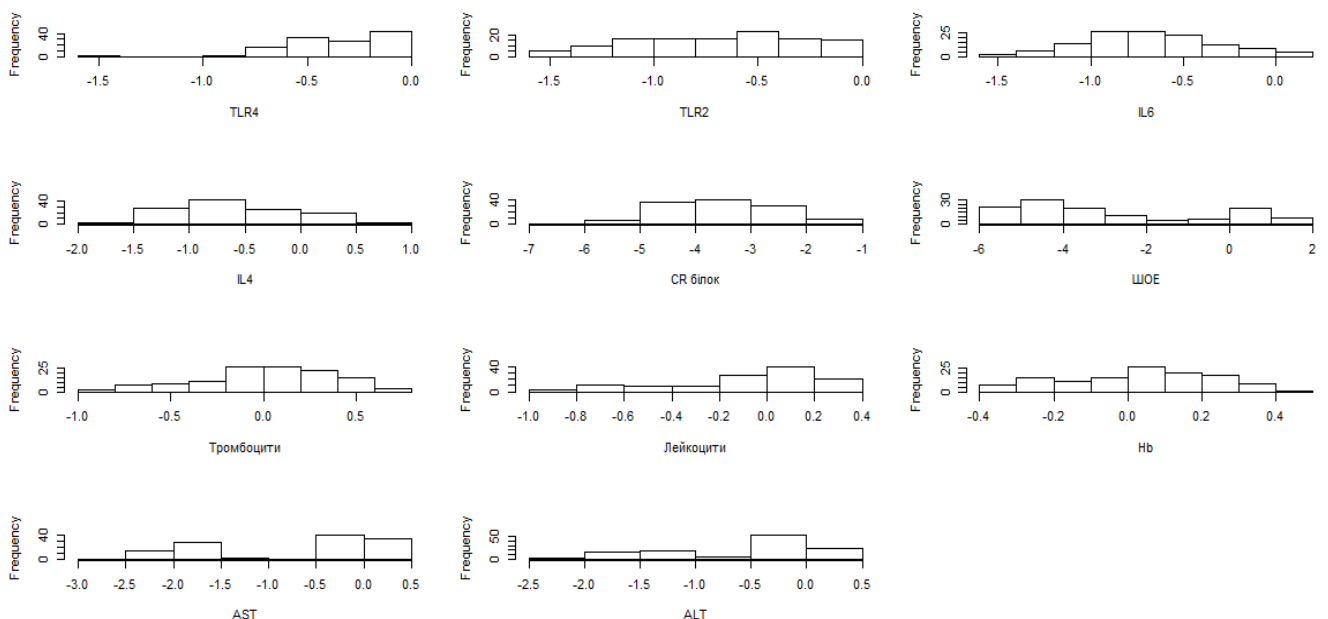


Рисунок 7.1 – Гістограми розподілу темпів приросту 11 результативних показників.

Ефект лікування хворих на гострий бруцельоз був оцінений за специфікацією вектора коефіцієнтів  $b_{\text{Treatment}[1..11]}$  відповідно до впливу на динаміку (темпи приросту) результативних показників.

Нестандартність для оцінки професійними пакетами аналізу даних полягала у кореляції елементів вектору коефіцієнтів  $b_{\text{Treatment}}$ , що унеможлиблювала їх застосування. Так як, динаміка 11 результативних показників серед хворих на гострий бруцельоз була співнаправленою, відповідно до цього, більш вагомий вплив фактору модифікує одночасно 11 темпів приросту.

Модифікація ефектів лікування у хворих на гострий бруцельоз за наявності серцево-судинної патології полягав в визначенні специфікації вектору коефіцієнтів  $b_{\text{TrCard}[1..11]}$  відповідно до впливу на динаміку (темпи приросту) результативних показників.

Кожний елемент вектору був ефектом другого порядку.

Ефект специфікований відповідним добутком змінних  $\text{Treatment} * \text{Card}$ .

Модифікація ефектів лікування у хворих на гострий бруцельоз за наявності гепатобіліарної патології полягав в визначенні специфікації вектору коефіцієнтів  $b_{\text{TrHepar}[1..11]}$  відповідно до впливу на динаміку (темпи приросту) результативних показників.

Кожний елемент вектору був ефектом другого порядку. Ефект специфікований відповідним добутком змінних  $\text{Treatment} * \text{Hepar}$ .

Ефекти поліморфізмів генів IL-4 та IL-6 у хворих на гострий бруцельоз полягав в визначенні специфікації матриці коефіцієнтів  $b_{\text{PolymIL-4}[1..11][2..3]}$  та  $b_{\text{PolymIL-6}[1..11][2..3]}$  відповідно до впливу на темпи приросту результативних показників контрастів генотипу С/Т проти генотипу Т/Т та генотипу С/С проти генотипу Т/Т і показників контрастів генотипу G/C проти генотипу С/С та генотипу G/G проти генотипу С/С.

Ефекти поліморфізмів генів TLR-2 та TLR-4 у хворих на гострий бруцельоз полягав в визначенні специфікації матриці коефіцієнтів  $b_{\text{PolymTLR-2}[1..11][2..3]}$  та  $b_{\text{PolymTLR-4}[1..11][2..3]}$  відповідно до впливу на темпи приросту результативних показників контрастів генотипу Arg/Gln проти генотипу Gln/Gln

та генотипу Arg/Arg проти генотипу Gln/Gln і показників контрастів генотипу A/G проти генотипу G/G та генотипу A/A проти генотипу G/G.

Тестування комплексних ефектів було здійснено на основі гіпотези, що стосувалася тестуванню достовірності одночасної модуляції динаміки 11 респонсивних ознак перебігу гострого бруцельозу певними факторами.

В даному випадку виникала ситуація, коли лише окремі елементи векторів були суттєвими, тобто фактор суттєво впливав на динаміку лише деяких ознак. Враховуючи вище наведені дані, перед нами виникло питання про достовірність впливу фактору в цілому на процес одужання у хворих на гострий бруцельоз.

Для вирішення даної задачі був застосований тест Хотеллінга:

якщо елементи вектору  $\mathbf{b}$  розмірності  $m$  мали багатомірний нормальний розподіл з ковариаційною матрицею  $\Sigma$ , то квадратичний вираз  $Q = m(\mathbf{b}^* \Sigma^{-1} \mathbf{b})$  мав розподіл Хотеллінга - Hotelling  $T^2(p, m)$ .

Тоді:

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

Тобто шкальований  $Q$  мав  $F$ -розподіл зі ступенями свободи  $p$  та  $m-p+1$ .

У нашому випадку  $m=p=11$ . Тест було реалізовано в скрипті (Додаток Г – # Hotelling T-squared test).

Потужнім сучасним драйвером імплементації ієрархічних мікст моделей, до яких відносилася і наша модельна структура, був MCMC алгоритм. Серед даних алгоритмів був обраний найбільш відпрацьований і потужний Гіббс семплер (Gibbs sampler).

Аналітичний програмний модуль був написаний мовою WinBUGS, що містила аббревіатуру 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 була здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж були створені в середовищі R (пакет GRAPHICS). Текст програмних модулів разом з деталізацією застосування наведений в Додатку Г.

Текст програмних модулів працював в середовищі R. Для цього текст програми слід було скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду оброблялася процесором WinBUGS, який активувався разом з передачею даних через call «bugs» пакету R2WinBUGS системи R.

Результати симуляцій були повернені в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу WinBUGS (в тексті програмного модулю об'єкт було позначено як «results»).

Потужність MCMC методології полягала в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо було уявити в рамках оцінщиків класичної статистики.

Це було однією із суттєвих переваг, які доклали до швидкої популярності та широкого використання аналізу даних за MCMC алгоритмами.

Класично було виділено значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) і 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів. Необхідно зазначити, що всі використані ланцюги Маркова мали задовільну конвергенцію.

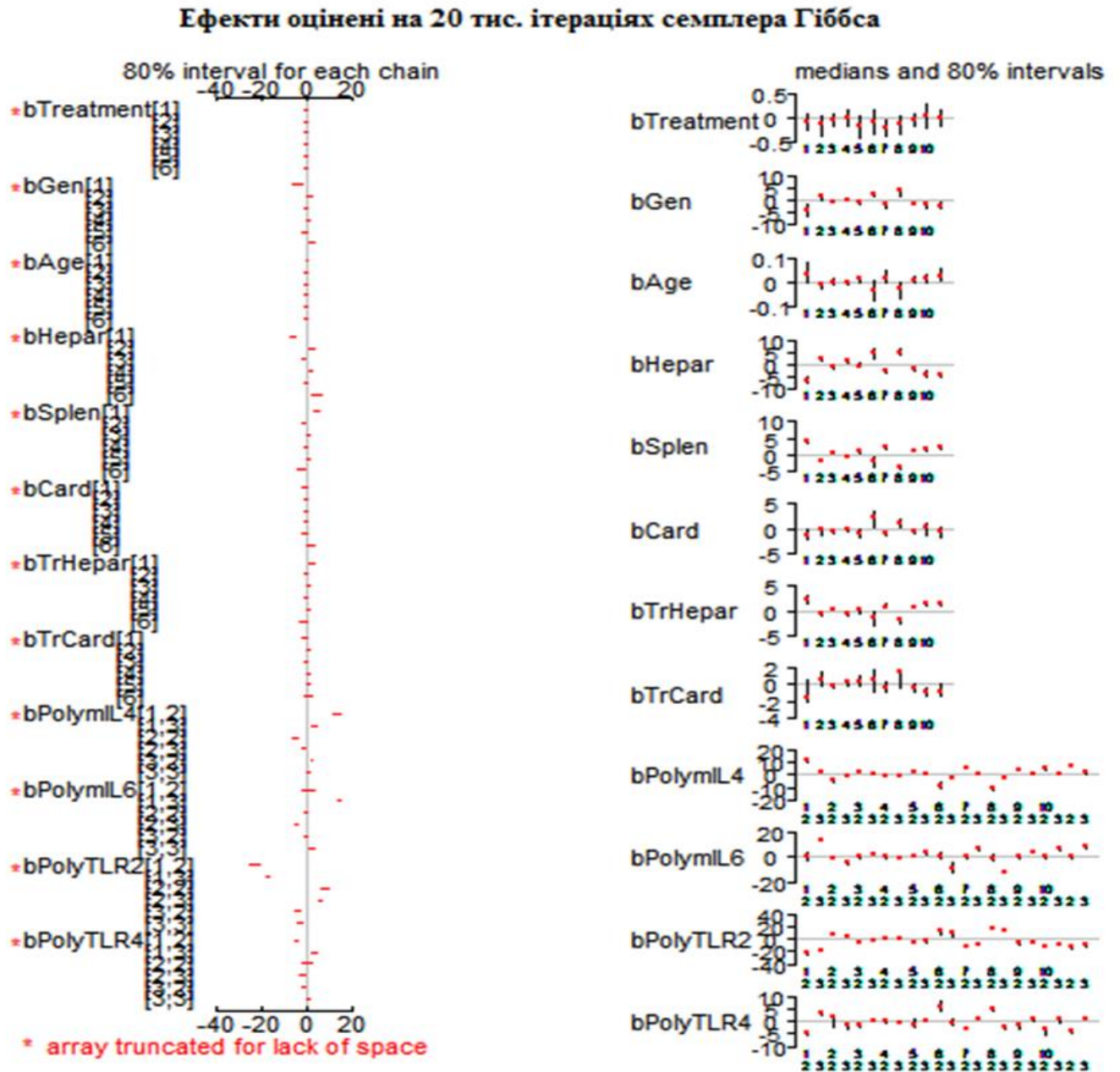
Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів панельної моделі обумовленості динаміки 11 результативних показників методом лікування гострого бруцельозу та важливими характеристиками пацієнтів з гострим бруцельозом були наведені на рис. 7.2.

При тестуванні гіпотези 1 із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів впливала недостовірність усіх 11 компонентів ефекту лікування гострого бруцельозу  $b_{\text{Treatment}}$ , так як 0 знаходився у межах 95% інтервалу.



Так, для  $bTreatment[1]$  інтервал становить  $[-0,380; 0,213]$ . То, впливає, що кореляція елементів вектору ефектів лікування хворих з гострим бруцельозом була  $bTreatment[1]$  незначною.

Інтегральний ефект теж виявився недостовірним:  $Q = 0.1743916$  з рівнем достовірності  $p=0,999$ .



**Рис. 2. Апостеріорні розподіли параметрів MCMC MANCOVA моделі**

Рисунок 7.2 – Апостеріорні розподіли параметрів MCMC MANCOVA моделі.

Тобто, можна стверджувати, що лікування хворих на гострий бруцельоз обома схемами мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу (табл. 7.4).

При тестуванні гіпотези 2 із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів впливала недостовірність усіх 11 компонент ефекту модифікації лікування гострого бруцельозу за наявності серцево-судинної патології bTrCard, так як 0 знаходився у межах 95% інтервалу.

Виключенням був лише bTrCard[10]. Інтегральний ефект теж виявився недостовірним:  $Q = 1262.06$  з рівнем достовірності  $p=0.237$

Таблиця 7.4 – Матриця ковариацій ефектів лікування хворих на гострий бруцельоз

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]
[1,]	125.1	-4.14	0.36	0.465	-2.47	-2.44	-4.41	-3.35	-2.63	1.79	-1.52
[2,]	-4.14	119.4	-1.00	-1.67	-3.98	-3.07	-7.89	-4.83	-3.11	0.07	-0.05
[3,]	0.36	-1.00	126.6	-0.25	-0.92	0.13	-5.11	1.28	-0.66	0.87	-1.88
[4,]	0.46	-1.68	-0.25	127.3	0.15	0.47	-0.31	0.04	1.16	-1.21	1.06
[5,]	-2.47	-3.98	-0.92	0.15	111.4	-7.23	-9.25	-6.05	-1.28	2.48	0.32
[6,]	-2.44	-3.06	0.13	0.47	-7.23	119.5	-3.98	-2.47	0.95	0.58	-0.15
[7,]	-4.41	-7.89	-5.11	-0.32	-9.26	-3.98	118.2	-7.45	-3.54	3.33	-0.07
[8,]	-3.35	-4.83	1.28	0.05	-6.05	-2.47	-7.45	121.1	-3.29	2.68	-0.06
[9,]	-2.63	-3.11	-0.66	1.16	-1.28	0.95	-3.53	-3.29	130.4	0.11	0.519
[10,]	1.79	0.073	0.87	-1.22	2.48	0.58	3.33	2.68	0.11	123.6	-3.43

Тобто, лікування гострого бруцельозу обома схемами етіотропної терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і

суттєво не модифікувалося за наявності у даних пацієнтів патології серцево-судинної системи (табл. 7.5).

При тестуванні гіпотези 3 із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів впливала достовірність усіх 11 компонент ефекту модифікації лікування гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології bTrHepar. Так як 0 знаходився у межах 95% інтервалу, виключенням були лише bTrHepar[5] та bTrHepar[6].

Таблиця 7.5 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів панельної моделі обумовленості динаміки 11 результативних показників модифікованих методами лікування та важливими характеристиками пацієнтів з гострим бруцельозом з патологією ССС

Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
1	2	3	4	5	6
bTreatment[1]	-0,073	0,151	-0,380	-0,065	0,213
bTreatment[2]	-0,150	0,170	-0,624	-0,129	0,102
bTreatment[3]	-0,051	0,105	-0,248	-0,053	0,178
bTreatment[4]	0,012	0,142	-0,235	0,004	0,331
bTreatment[5]	-0,185	0,183	-0,556	-0,178	0,152
bTreatment[6]	-0,088	0,210	-0,537	-0,072	0,281
bTreatment[7]	-0,194	0,123	-0,445	-0,190	0,029
bTreatment[8]	-0,131	0,148	-0,424	-0,126	0,159
bTreatment[9]	-0,042	0,092	-0,247	-0,043	0,134
bTreatment[10]	0,043	0,178	-0,320	0,037	0,402
bTreatment[11]	-0,004	0,125	-0,264	-0,005	0,251
bCard[1]	-1,170	0,706	-2,169	-1,304	0,186
bCard[2]	-0,188	0,573	-1,827	-0,055	0,566
bCard[3]	-0,493	0,287	-1,052	-0,487	-0,015

Продовження таблиці 7.5

1	2	3	4	5	6
bCard[4]	-0,112	0,294	-0,682	-0,104	0,404
bCard[5]	-0,901	0,559	-1,962	-0,874	0,191
bCard[6]	2,050	1,368	-1,187	2,118	4,550
bCard[7]	-0,953	0,423	-1,618	-1,082	-0,128
bCard[8]	0,988	0,593	-0,097	1,050	2,066
bCard[9]	-0,455	0,406	-1,291	-0,365	0,118
bCard[10]	-0,018	0,846	-1,659	0,157	1,252

Негативні значення ефектів свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника, що перевищував верхню границю норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології у пацієнта;

- пришвидшену нормалізацію показника, значення якого були нижче нижньої границі норми, першим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Відповідно, позитивні значення ефектів свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника, що перевищував верхню границю норми, першим методом лікування гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у пацієнта;

- пришвидшену нормалізацію показника, значення якого були нижче нижньої границі норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Відповідно, позитивне значення ефекту bTrHepar[1] свідчило про пришвидшену нормалізацію показника АЛТ в сироватці крові, що перевищував верхню границю норми, першим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології.

У той же час негативне значення ефекту bTrHepar[2] свідчило про пришвидшену нормалізацію показника АСТ у сироватці крові, що перевищував верхню границю норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Позитивне значення ефекту bTrHepar[3] свідчило також про пришвидшену нормалізацію рівня гемоглобіну, значення якого були нижче нижньої границі норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Негативне значення ефекту bTrHepar[4] свідчило відповідно про пришвидшену нормалізацію рівня лейкоцитів, що перевищувало верхню границю норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Позитивне значення ефекту bTrHepar[7] в свою чергу, свідчило про пришвидшену нормалізацію рівня СРБ у сироватці крові, що перевищувало верхню границю норми, першим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології.

Негативне значення ефекту bTrHepar[8] свідчило про пришвидшену нормалізацію рівнів ІЛ-4 у сироватці крові, що перевищували верхню границю норми, другим методом лікування гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у пацієнта.

Тоді як позитивні значення ефектів bTrHepar[9, 10, 11] вказували на пришвидшену нормалізацію рівнів ІЛ-6, TLR-2, та TLR-4 в сироватці крові, що перевищували верхню границю норми, першим методом лікування гострого бруцельозу за умови наявності гепатобіліарної патології.

Інтегральний ефект теж виявився достовірним:  $Q=32144.4$  з рівнем достовірності  $p=0.0478$

Тобто, обидві схеми лікування гострого бруцельозу обумовлюють два достовірно різні процеси одужання за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у даних пацієнтів (табл. 7.7).

При тестуванні гіпотези 4 із центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів впливало, що фактично всі ефекти bPolymIL-4 виявились достовірними.

Негативні значення ефектів bPolymIL-4[. ,2] свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника у хворих на гострий бруцельоз, що перевищував верхню границю норми, при порівнянні генотипу С/Т з генотипом Т/Т;
- пришвидшену нормалізацію показника у хворих на гострий бруцельоз, значення якого були нижче нижньої границі норми, при генотипі Т/Т порівняно з генотипом С/Т.

Позитивні значення ефектів bPolymIL-4[. ,2] свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника у хворих на гострий бруцельоз, значення якого були нижче нижньої границі норми, при генотипі С/Т порівняно з генотипом Т/Т;
- пришвидшену нормалізацію показника у хворих на гострий бруцельоз, що перевищував верхню границю норми, при генотипі Т/Т порівняно з генотипом С/Т.

Аналогічна інтерпретація була застосована щодо ефектів bPolymIL-4[. ,3]. Тут з ефектом при носійстві поліморфного генотипу Т/Т був порівнянний ефект при носійстві поліморфного генотипу С/С.

Отже, контрасти ефектів генотипу С/Т порівняно з генотипом Т/Т і генотипом С/С порівняно з генотипом Т/Т були співнаправлені. Так, поліморфні генотипи С/Т і С/С порівняно з генотипом Т/Т сприяли пришвидшеній нормалізації наступних показників у хворих на гострий бруцельоз:

- Гемоглобіну
- Тромбоцитів
- АСТ
- Лейкоцитів

- IL4

Натомість, поліморфізм генотипу Т/Т порівняно з генотипами С/Т і генотипом С/С сприяв пришвидшеній нормалізації:

- ШОЕ
- АЛТ
- СРБ
- IL-6
- TLR-2 (4)

Інтегральний ефект PolymIL-4 теж виявився достовірним:

- Генотип С/Т порівняно з генотипом Т/Т  $Q=35423.2$  з рівнем достовірності  $p=0.04555$
- Генотип С/С порівняно з генотипом Т/Т  $Q=42091.2$  з рівнем достовірності  $p=0.04179$

Таблиця 7.6 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів панельної моделі обумовленості динаміки 11 результативних показників модифікованих методами лікування та важливими характеристиками пацієнтів з гострим бруцельозом з патологією гепатобіліарної системи

Параметри моделі	Середня	Похибка	2,5% центиль	Медіана	97,5% центиль
1	2	3	4	5	6
bHepar[1]	-6,263	0,849	-7,884	-6,275	-4,552
bHepar[2]	2,128	0,484	1,197	2,119	3,159
bHepar[3]	-1,015	0,297	-1,700	-1,015	-0,473
bHepar[4]	1,181	0,372	0,508	1,155	1,930
bHepar[5]	-0,584	0,613	-1,593	-0,644	0,674
bHepar[6]	4,291	1,770	-0,174	4,446	7,187

Продовження таблиці 7.6

1	2	3	4	5	6
bНепар[7]	-2,761	0,456	-3,663	-2,729	-1,921
bНепар[8]	5,150	0,696	3,840	5,144	6,710
bНепар[9]	-2,147	0,285	-2,680	-2,144	-1,581
bНепар[10]	-3,713	0,885	-5,135	-3,858	-1,980
bНепар[11]	-4,196	0,604	-5,163	-4,202	-3,044
bPolymIL6[1,2]	1,102	1,970	-2,862	0,934	3,764
bPolymIL6[1,3]	14,240	0,695	13,060	14,410	15,280
bPolymIL6[2,2]	-0,731	0,756	-3,114	-0,690	0,173
bPolymIL6[2,3]	-5,058	0,547	-7,124	-4,980	-4,457
bPolymIL6[3,2]	-0,014	0,454	-1,168	0,091	0,613
bPolymIL6[3,3]	2,603	0,546	1,515	2,833	3,202
bPolymIL6[4,2]	-0,123	0,240	-0,589	-0,115	0,316
bPolymIL6[4,3]	-1,408	0,339	-1,961	-1,502	-0,613
bPolymIL6[5,2]	0,855	0,659	-0,218	0,785	2,650
bPolymIL6[5,3]	3,263	0,454	2,537	3,214	4,315
bPolymIL6[6,2]	0,973	1,673	-1,520	0,666	4,836
bPolymIL6[6,3]	-8,932	3,003	-13,630	-8,566	-2,746
bPolymIL6[7,2]	0,601	0,811	-1,036	0,467	1,774
bPolymIL6[7,3]	7,004	0,816	5,946	6,819	8,937
bPolymIL6[8,2]	-0,845	1,571	-2,903	-0,700	2,198
bPolymIL6[8,3]	-12,020	0,930	-13,300	-12,210	-10,510
bPolymIL6[9,2]	0,185	0,932	-2,723	0,352	1,164
bPolymIL6[9,3]	4,402	0,452	3,789	4,314	5,177
bPolymIL6[10,2]	0,771	1,543	-3,593	0,839	2,614
bPolymIL6[10,3]	6,721	0,542	4,946	6,810	7,432
bPolymIL6[11,2]	0,603	1,457	-3,146	0,639	2,385
bPolymIL6[11,3]	8,379	0,581	7,532	8,339	9,475



Фактично всі ефекти bPolymIL-6 виявились достовірними на контрасті генотипу G/G з генотипом C/C, тоді як більшість ефектів контрасту генотипу G/C з генотипом C/C виявились несуттєвими.

Враховуючи вище наведені дані, було розглянуто лише контраст генотипу G/G з генотипом C/C.

Інтерпретація аналогічна з ефектами bPolymIL-4. Очевидно, що поліморфний генотип G/G порівняно з генотипом C/C сприяв пришвидшеній нормалізації:

- Гемоглобіну
- Тромбоцитів
- АСТ
- Лейкоцитів
- IL-4

Натомість, поліморфний генотип C/C порівняно з генотипом G/G сприяв пришвидшеній нормалізації:

- ШОЕ
- АЛТ
- СРБ
- IL-6
- TLR-2
- TLR-4

Інтегральний ефект PolymIL-6 був виявлений на межі достовірності лише на контрасті генотипу G/G порівняно з генотипом C/C:

- Генотип G/G порівняно з генотипом C/C  $Q=22091.2$  з рівнем достовірності  $p= 0.0576$
- Генотип G/C порівняно з генотипом C/C  $Q=3678.7$  з рівнем достовірності  $p= 0.14061$

Таким чином, на основі отриманих даних можна стверджувати, що:

- поліморфізми гену IL-4, а саме генотипів C/T і C/C обумовлюють достовірно відмінність від поліморфного генотипу T/T в динаміці 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;
- поліморфізм гену IL-6 генотипу G/G обумовлювало достовірну відмінність від поліморфних генотипів G/C і C/C в динаміці 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;
- модель динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу при поліморфізмі гену IL-4 при генотипах C/T і C/C проти генотипу T/T співпадає з таким же контрастом поліморфізму гену IL-6 з генотипом G/G порівняно з генотипом C/C і стосується пришвидшеної нормалізації рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL-4.

При тестування гіпотези 5 усі ефекти bPolymTLR-2 виявились достовірними.

Так, негативні значення ефектів bPolymTLR-2[. ,2] свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника у хворих з гострим бруцельозом, що перевищував верхню границю норми, за поліморфізму генотипу Arg/Gln порівняно з генотипом Gln/Gln;
- пришвидшену нормалізацію показника у хворих з гострим бруцельозом, значення якого були нижче нижньої границі норми, за поліморфізму генотипу Gln/Gln порівняно з генотипом Arg/Gln.

Позитивні значення ефектів bPolymTLR-2[. ,2] свідчили про:

- пришвидшену нормалізацію показника у хворих з гострим бруцельозом, значення якого були нижче нижньої границі норми, за поліморфізму генотипу Arg/Gln порівняно з генотипом Gln/Gln;
- пришвидшену нормалізацію показника у хворих з гострим бруцельозом, що перевищував верхню границю норми, за поліморфізму генотипу Gln/Gln порівняно з генотипом Arg/Gln.

Аналогічна інтерпретація і ефектів bPolymTLR-2[. ,3]. Але в даному випадку з ефектом поліморфізму генотипу Gln/Gln порівнюється ефект поліморфізму Arg/Arg.

Встановлено, що контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипом Gln/Gln і генотипу Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln співнаправлені.

Таблиця 7.7 – Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів панельної моделі обумовленості динаміки 11 результативних показників модифікованих методами лікування та важливими характеристиками пацієнтів з гострим бруцельозом

bPolyTLR2[1,2]	-22,500	1,340	-25,430	-22,090	-20,630
bPolyTLR2[1,3]	-17,350	0,384	-17,860	-17,420	-16,300
bPolyTLR2[2,2]	7,206	1,113	5,820	6,926	9,637
bPolyTLR2[2,3]	5,788	0,595	4,783	5,809	6,649
bPolyTLR2[3,2]	-4,053	0,671	-5,082	-4,215	-2,776
bPolyTLR2[3,3]	-3,180	0,595	-3,847	-3,391	-1,945
bPolyTLR2[4,2]	2,158	0,576	0,853	2,275	2,948
bPolyTLR2[4,3]	1,704	0,401	0,747	1,820	2,163
bPolyTLR2[5,2]	-4,888	1,100	-6,798	-4,710	-2,723
bPolyTLR2[5,3]	-3,662	0,793	-5,096	-3,503	-2,149
bPolyTLR2[6,2]	13,210	4,318	3,697	12,670	19,530
bPolyTLR2[6,3]	10,650	3,501	2,565	10,400	15,590
bPolyTLR2[7,2]	-11,000	0,847	-12,970	-10,680	-9,994
bPolyTLR2[7,3]	-8,470	0,621	-9,584	-8,429	-7,450
bPolyTLR2[8,2]	18,910	0,960	17,390	18,820	20,750
bPolyTLR2[8,3]	14,610	0,621	13,140	14,650	15,480
bPolyTLR2[9,2]	-7,032	0,734	-8,510	-6,880	-5,937
bPolyTLR2[9,3]	-5,439	0,519	-6,347	-5,285	-4,732
bPolyTLR2[10,2]	-10,660	1,036	-12,900	-10,440	-9,090
bPolyTLR2[10,3]	-8,334	0,489	-9,349	-8,242	-7,643

Продовження таблиці 7.7

bPolyTLR2[11,2]	-13,350	0,954	-15,230	-13,220	-11,880
bPolyTLR2[11,3]	-10,440	0,592	-11,390	-10,370	-9,296
bPolyTLR4[1,2]	-4,845	0,577	-5,961	-4,908	-3,746
bPolyTLR4[1,3]	3,181	0,526	2,327	3,198	4,155
bPolyTLR4[2,2]	1,106	1,620	-3,081	1,690	2,777
bPolyTLR4[2,3]	-1,385	0,703	-3,318	-1,101	-0,716
bPolyTLR4[3,2]	-1,646	0,269	-2,176	-1,629	-1,152
bPolyTLR4[3,3]	0,218	0,174	-0,125	0,232	0,516
bPolyTLR4[4,2]	0,193	0,348	-0,480	0,193	0,824
bPolyTLR4[4,3]	-0,408	0,167	-0,727	-0,411	-0,110
bPolyTLR4[5,2]	-1,098	1,256	-2,639	-1,486	1,880
bPolyTLR4[5,3]	0,555	0,498	-0,048	0,409	1,805
bPolyTLR4[6,2]	6,221	1,423	3,178	6,235	9,060
bPolyTLR4[6,3]	-0,196	1,003	-2,286	-0,224	1,902
bPolyTLR4[7,2]	-2,786	0,505	-3,385	-2,914	-1,425
bPolyTLR4[7,3]	1,229	0,442	0,651	1,094	2,096
bPolyTLR4[8,2]	5,095	0,532	3,737	5,183	5,840
bPolyTLR4[8,3]	-2,123	0,489	-3,044	-2,090	-1,374
bPolyTLR4[9,2]	-1,931	0,640	-3,886	-1,705	-1,194
bPolyTLR4[9,3]	0,743	0,304	-0,086	0,785	1,213
bPolyTLR4[10,2]	-3,462	1,159	-6,150	-3,247	-1,713
bPolyTLR4[10,3]	0,708	0,698	-1,022	0,837	1,684
bPolyTLR4[11,2]	-3,687	0,586	-5,011	-3,650	-2,626
bPolyTLR4[11,3]	1,382	0,369	0,684	1,383	2,023

Так, поліморфні генотипи Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації:

- ШОЕ
- АЛТ
- СРБ
- ІЛ6
- TLR-2 (4)

Натомість, поліморфний генотип Gln/Gln порівняно з генотипами Arg/Gln і Arg/Arg сприяв пришвидшеній нормалізації:

- Гемоглобіну
- Тромбоцитів
- АСТ
- Лейкоцитів
- ІЛ-4

Інтегральний ефект модифікації динаміки 11 показників за поліморфізмом гену TLR-2 теж виявився достовірним по двом складовим контрастам:

- Генотип Arg/Gln порівняно з генотипом Gln/Gln  $Q=51238.5$  з рівнем достовірності  $p=0.0379$
- Генотип Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln  $Q=54012.0$  з рівнем достовірності  $p=0.0369$

Більшість ефектів bPolymTLR-4 виявились достовірними. Так, впевнено можна сказати, що контрасти ефектів генотипу A/G порівняно з генотипами G/G і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln різнонаправлені. Так, поліморфний генотип A/G порівняно з генотипом G/G у хворих на гострий бруцельоз сприяв пришвидшеній нормалізації: ШОЕ, АЛТ, СРБ, TLR-2 (4), ІЛ-6 (табл. 7.8).

Натомість, поліморфний генотип G/G порівняно з генотипом A/G сприяв пришвидшеній нормалізації: АСТ, ІЛ4. А поліморфний генотип A/A порівняно з генотипом G/G сприяв пришвидшеній нормалізації: АЛТ, СРБ та TLR-4.

Інтегральний ефект модифікації динаміки 11 показників за поліморфізмом гену TLR-4 виявився недостовірним по двом складовим контрастам:

- Генотип A/G порівняно з генотипом G/G  $Q=15835.5$  з рівнем достовірності  $p=0.0681$
- Генотип A/A порівняно з генотипом G/G  $Q=7336.8$  з рівнем достовірності  $p=0.0998$ .

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що:

- контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипом Gln/Gln і генотипу Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln були співнаправлені. Поліморфні генотипи Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4.
- не отримано переконливих доказів щодо достовірно відмінної динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу за поліморфними генотипами A/A і G/G;
- встановлено часткові докази достовірно відмінної динаміки ряду респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу за поліморфними генотипами A/G і G/G, а саме генотип A/G порівняно з генотипом G/G сприяв пришвидшеній нормалізації: ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4.

## Резюме

Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз в 1,2 рази був нижчим в порівнянні з практично здоровими особами. Тоді як не вдалося встановити достовірну різницю щодо рівня гемоглобіну до та після закінчення курсу етіотропного лікування у хворих на гострий бруцельоз.

В той же час рівень ШОЕ достовірно відрізнявся між хворими з гострим бруцельозом до та після терапії, а також в порівнянні зі здоровими особами, а саме, в 3,2 рази рівень ШОЕ до лікування було вищим ніж в групі пацієнтів з гострим бруцельозом після закінчення повного курсу терапії та в 7,8 разів відповідно, ніж у практично здорових осіб.

Також достовірна різниця визначалася і при аналізі показників цитолітичного синдрому, а саме рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові до лікування були в 1,7 та 1,9 разів відповідно вищими в порівнянні з даними показниками після закінчення терапії та в 1,9 і в 2,5 разів в порівнянні з здоровими особами відповідно.

Аналізуючи динаміку про- та протизапальних цитокінів до та після курсу антибіотикотерапії 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 в сироватці крові 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 практично здоровими особами

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 –  $6286 \pm 349$  пг/мл, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників після терапії

Встановлено, що лікування хворих на гострий бруцельоз обома схемами мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу.

Лікування гострого бруцельозу обома схемами етіотропної терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і суттєво не модифікувалося за наявності у даних пацієнтів патології серцево-судинної системи.

Обидві схеми лікування гострого бруцельозу обумовлюють два достовірно різні процеси одужання за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у даних пацієнтів

Поліморфні генотипи С/Т і С/С порівняно з генотипом Т/Т сприяли пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ в сироватці крові, лейкоцитів, ІЛ-4 в сироватці крові. Натомість, генотип Т/Т порівняно з генотипами С/Т і С/С сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові.

Поліморфізм ІЛ-6 генотип G/G порівняно з генотипом C/C сприяв пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, ІЛ-4 в сироватці крові.

Натомість, поліморфний генотип C/C порівняно з генотипом G/G сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що:

- поліморфні генотипи гену ІЛ-4 C/T і C/C обумовлюють достовірну відмінність від поліморфного генотипу T/T в динаміці 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;

- поліморфний ген ІЛ-6 генотип G/G обумовлює достовірну відмінність від поліморфізмів G/C і C/C динаміку 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;

- модель динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу при поліморфізмах гену ІЛ-4 генотипи C/T і C/C проти генотипу T/T співпадало з контрастом поліморфізму гену ІЛ-6 генотипу G/G порівняно з носіями генотипу C/C і стосувалося пришвидшеній нормалізації рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, ІЛ4.

Контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипами Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln співнаправлені. Так, поліморфізми генів генотипів Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ6, TLR-2, TLR-4.

Натомість, поліморфний генотип Gln/Gln порівняно з генотипами Arg/Gln і Arg/Arg сприяли пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, ІЛ4-4 в сироватці крові.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що:

- контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипами Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln співнаправлені. Поліморфні генотипи Arg/Gln і



Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, І6, TLR-2, TLR-4

- не було встановлено переконливих доказів щодо достовірної відмінності динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу згідно генотипів A/A і G/G;
- встановлені часткові докази достовірної відмінності динаміки ряду респонсивних показників перебігу бруцельозу за поліморфними генотипами A/G і G/G, а саме поліморфізм A/G порівняно з G/G сприяв пришвидшеній нормалізації: ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІL-6, TLR-2, TLR-4.

### **Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:**

1. 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.
2. Гусейнов Е.М. Динаміка біохімічних показників, ІL-4 та ІL-6 при гострому бруцельозі під впливом лікування. Інфекційні хвороби. 2019. №. 2. С. 29-33.
3. Гусейнов Э.М. Клинико-эпидемиологические особенности и изменения иммунологических показателей у больных острым бруцеллезом. Материалы V национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации (Баку, 21 октября 2016 г.). Баку, 2016. С. 62-63.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Бруцельоз - це зоонозне захворювання, яке вражає цілий ряд тварин, в тому числі і домашню худобу. Дане захворювання спричиняється різними видами роду *Brucella*; зокрема *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* та *B. Ceti*, які були виділені як від людей так і від конкретних тварин-господарів [227, 229, 230]. Бруцельоз вважається одним із найпоширеніших бактеріальних зоонозів у всьому світі та залишається серйозною проблемою не лише для систем охорони здоров'я багатьох країн світу, але й для ветеринарії зокрема [72, 236].

Проблема бруцельозу полягає в відсутності адекватних статистичних даних щодо істинної захворюваності серед людської популяції, як наслідок відсутності настороженості щодо даної хвороби, а також в запізній діагностиці, невчасному та неадекватно призначеному специфічному лікуванні, що в свою чергу призводить до зростання кількості хронічних випадків бруцельозу, реактивації інфекції після закінчення курсу етіотропної терапії [123, 151, 267].

Тому для вирішенні глобальних проблем щодо бруцельозу, необхідно сконсолідувати міжгалузеву співпрацю між ветеринарією та системою надання медичної допомоги в цілому [249, 252].

Враховуючи проблематику бруцельозу, яка існує на даний час в багатьох країнах світу, особливо в країнах, економіка яких переважно орієнтована на тваринницьку та сільськогосподарську галузі необхідно прискіпливо здійснювати епідеміологічний нагляд за даною хворобою, встановлюючи справжні статистичні дані щодо поширеності бруцельозу, вивчаючи гендерні, вікові та сезонні особливості хвороби. Незважаючи на високий тягар захворювання для багатьох країнах з низьким рівнем доходу, захворювання не привертає належної уваги систем охорони здоров'я даних країн. Таким чином, бруцельоз в даний час класифікується як один із найбільш занедбаних зоонозів Всесвітньою організацією охорони здоров'я [237].

Бруцельоз це захворювання, якому притаманна велика різноманітність клінічних проявів з можливим ураженням майже будь-якого органу людського організму та широким спектром так званих клінічних «масок», що призводить до несвоєчасного, запізненого встановлення вірного діагнозу [50, 57].

Внаслідок потрапляння і розвитку в організмі людини бруцельозної інфекції відбувається імунологічна перебудова всього організму. На сучасному етапі залишається досить багато прогалин щодо повного розуміння всіх патогенетичних ланок формування постінфекційної імунної відповіді, в першу чергу залишаються відкритими питання щодо міжклітинних взаємовідносин в процесі формування імунної відповіді [25, 53, 144].

На відміну від інших збудників, для збудника бруцельозу не притаманні класичні патогенні фактори, такі як екзотоксини, екзопротеази, цитолізени та інші екзоферменти, що викликають безпосереднє пошкодження клітин людини [225]. Отже, логічно, що при бруцельозі пошкодження тканин може виникати в результаті дії непрямих механізмів, ймовірно, через активацію імунних реакцій господаря після розпізнавання збудника бруцельозу рецепторами імунної системи, такими як TLR. Встановлено, що TLR-2, TLR-4 і TLR-9 можуть брати участь у розпізнаванні бруцел фагоцитами [241].

Саме ліпопротеїни, а не ліпополісахарид, були визначені як основні антигени бруцели, які індукують активність прозапального цитокіну, що вивільняється моноцитами людини. Дане явище вимагає розпізнавання через систему TLR-2 [130].

В природньому перебігу бруцельозу, запалення, яке виникає, є характерною ознакою захворювання, причому в уражених тканинах при бруцельозі зазвичай виявляють запальні інфільтрати [188, 275].

Тканини людського організму реагують на бруцельозну інфекцію обмеженим прозапальним запаленням, активуючи продукцію ІЛ-8, моноцитарного хемотаксичного білку, але виявляють значно вищу активність по відношенню до збільшення продукції ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини [102, 272].

TLR-індуковані цитокіни відіграють вирішальну роль у посиленні імунних реакцій, шляхом поєднання вродженого та адаптаційного видів імунітету, які в свою чергу потенціюють імунну відповідь серед імуноасоційованих клітин. Цитокіни, що розглядаються як ключові гравці при бруцельозі являють собою IL-4, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  [222, 251, 280].

Порушення механізмів регуляції вродженого імунітету часто грає вирішальну роль в розвитку ряду захворювань, головним чином таких, де запалення є ключовим фактором патогенезу. Зокрема, порушення активації клітин за участю TLR мають значення при багатьох інфекціях, зокрема і при бруцельозі. Однією з основних причин, що впливають на будь-які зміни в імунній відповіді TLR при бруцельозі, вважається генетичний поліморфізм генів даних рецепторів [223, 234].

Бруцели здатні приховувати важливі для розпізнавання молекулярні структури, які дозволили б власникові їх виявити через TLR і систему комплементу, що таким чином може допомагати запобігати індукції відповідної антибактеріальної імунної відповіді і значно погіршувати інфекційний контроль господаря [22, 221].

Враховуючи вищезначене, ми поставили собі за мету удосконалити діагностику, 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.

Для вирішення поставлених у роботі завдань було проведено дослідження 178 хворих на бруцельоз, які зверталися за медичною допомогою в «Baku Clinic», клінічний медичний центр м. Баку.

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, Республіка Азербайджан. 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.

Дані щодо гендерних особливостей бруцельозу серед людської популяції є досить суперечливими і залежать від цілого ряду причин. По перше, значну роль відіграє географія країн, на територіях, яких був проведений аналіз захворюваності на бруцельоз, також важлива роль відводиться професійній спрямованості обстежених, а також має значення господарська орієнтація країн в цілому. По друге, значна роль належить і економічній складовій [147]. Превалювання осіб чоловічої статі серед хворих на бруцельоз характерно для промислово розвинених країн, тоді як в країнах з тваринницькою та сільськогосподарської орієнтацією бруцельоз був більш поширений серед жінок [137].

Так, в працях Sofian M. et al., 2008; Rahil, A. I. et al., 2014, серед захворівших на гострий бруцельоз переважали чоловіки, що на думку авторів, можливо пов'язано з найбільш широким залученням осіб чоловічої статі до роботи з тваринами та вживанням необробленої продукції тваринництва [255, 285]. Тоді як в інших дослідженнях вказуються на протилежне твердження, що серед хворих на бруцельоз переважають особи жіночої статі [271].

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

Переважає більшість дослідників вказують на переваження серед хворих на бруцельоз осіб, які проживають в сільській місцевості, що пов'язано з харчовими звичками на певних територіях та з професійною діяльністю [59, 164]. В результаті нашого дослідження 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  $71,67 \pm 4,12\%$  проти  $28,33 \pm 4,11\%$  осіб.

Контакт з домашніми тваринами та споживання сирої та непастеризованої продукції тваринного походження - основні фактори ризику розвитку бруцельозу в більшості ендемічних країн [305]. За даними Nassaji M. et al. приблизно у 52% захворівших на бруцельоз в анамнезі були виявлені професійні ризики, а саме професії пов'язані з сільським господарством та тваринництвом [232]. Подібні результати були отримані і іншими дослідниками [78, 115]. Це свідчить про недостатній ветеринарний контроль за тваринницькими господарствами та продуктами тваринництва в ендемічних регіонах. Тоді як грецькі дослідники вказують, що відповідний професійний анамнез серед хворих на бруцельоз встановлений менше ніж у 20% випадків [66].

Вивчаючи професійну спрямованість хворих на бруцельоз у нашій роботі встановлено, що найвищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів, а саме  $64,17 \pm 4,38\%$ , що співпадає з даними більшості попередньо проведених досліджень. Особи, професійна діяльність, яких не пов'язана з доглядом за тваринами склала  $35,83 \pm 4,37\%$ . У  $57,5 \pm 4,51\%$  осіб джерело інфекції встановити не вдалося або воно було змішаним. Доведена роль великої рогатої худоби у  $57,5 \pm 4,51\%$  осіб, тоді як малої рогатої худоби лише у  $13,33 \pm 3,10\%$  хворих на гострий бруцельоз.

Найбільш частою причиною зараження бруцельозом за даними багатьох дослідників було вживання непастеризованого свіжого сиру та інших молочних продуктів [111, 118, 147, 268].

Основний шлях інфікування у наших хворих 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.

Сезонні коливання захворюваності на бруцельоз серед людської популяції тісно пов'язано з сезонними коливаннями серед тварин. Так, більшість дослідників вказує на зв'язок збільшення рівня захворюваності на бруцельоз серед людей з народженням нового поголів'я дрібних жуйних тварин на кшталт кіз та вівець [214, 218, 233, 304].

В Азербайджані народження МРХ, як правило відбувається ранньою весною, що співпадає в часі з появою нових випадків захворювання на бруцельоз, з більшою кількістю випадків протягом весняних, літніх та осінніх місяців з піком захворюваності, який припадає на липень [48, 150]. Аналогічні результати про сезонність захворювання на бруцельоз отримані в Узбекистані та Італії [98, 109].

При аналізі сезонних особливостей гострого бруцельозу в нашому дослідженні 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  $30,83 \pm 4,21\%$ , що в дечому співпадає з даними інших дослідників.

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 нами 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 зустрічалися 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 ураження ССС серед осіб старше 45 років ( $p < 0,05$ ).

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

В доступних літературних джерелах більшість науковців встановили, що клінічно гострий бруцельоз перебігав з наступними симптомами: лихоманкою, втомою, анорексією, болем у суглобах, нічною пітливістю та схудненням [70, 105, 106, 191, 192]. Повідомляється, що спленомегалія серед хворих на бруцельоз зустрічається в 15-60% випадків [95, 99, 168].

Ураження печінки зустрічається доволі часто як при гострому, так і при хронічному бруцельозі, що супроводжується в більшості випадків незначним підвищенням рівня трансаміназ та помірною гепатоспленомегалією у 20% до 30% випадків. Однак класичний гострий гепатит з розвитком жовтяниці є більш рідкісним клінічним проявом бруцельозу [71, 183, 305].

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% у одному з досліджень [56, 113, 214, 244].

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. [291]. Тоді як М. Nassaji et al. встановили протилежну залежність [232].

Встановлено, що легкий ступінь зустрічався найбільш часто у хворих на гострий бруцельоз, а саме у 74 ( $61,7 \pm 4,44\%$ ) осіб, середній ступінь – у 35 ( $29,1 \pm 4,15\%$ ) осіб і лише у 11 ( $9,2 \pm 2,64\%$ ) пацієнтів стан був оцінений як важкий.



Встановлено, що в 3,6 рази частіше серед жінок гострий бруцельоз перебігає в тяжкій формі на відміну від хворих чоловічої статі.

Частота важкого перебігу бруцельозу коливається в межах від 27,7% до 49% за даними різних дослідників [84, 178].

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 відповідно в 2,5 раз, а рівень ЛДГ 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 зустрічається анемія у  $53,33 \pm 4,55\%$  осіб, підвищення ШОЕ у  $72,50 \pm 4,07\%$  осіб, а також підвищення АЛТ та АСТ у  $35,83 \pm 4,37\%$  та у  $40,00 \pm 4,47\%$  осіб відповідно.

Найбільш частими лабораторними відхиленнями від референтних норм за даними більшості досліджень у хворих на бруцельоз в гематологічному аналізі були анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та підвищення амінотрансфераз [84, 178].

Отримані нами дані щодо змін в загальному аналізі крові співпадають з результатами багатьох наукових праць [85, 123]. Хоча деякі дослідники, навпаки відмічають низьку частоту відхилень від референтних норм показників гематологічного аналізу у хворих на бруцельоз [64, 103, 123].

ШОЕ та СРБ є маркерами запалення при будь-якому інфекційному процесі в організмі людини, в тому числі і при бруцельозі. За нашими даними підвищення ШОЕ та СРБ було встановлено у  $72,50 \pm 4,07\%$  та у  $74,17 \pm 3,99\%$  осіб відповідно. Подібні результати були отримані і інших наукових працях [70, 75, 80, 110].

При проведенні ПЛР для виявлення бруцели встановлено, позитивну реакцію лише у  $34,2 \pm 4,33\%$  осіб, тоді як у  $65,8 \pm 4,33\%$  осіб результат виявився негативний.

За даними російських вчених для діагностики саме гострих форм бруцельозу більш доцільно використовувати метод ІФА, ніж метод ПЛР [23]. ПЛР для визначення ДНК бруцел має великий потенціал для виявлення бактеріємії, ранньої діагностики випадків рецидивів захворювання та виключення хронічного бруцельозу [74, 215].

Нами було проаналізовано результати біохімічних показників в сироватці крові основної та контрольної групи. Встановлено достовірну різницю між середніми показниками АЛТ, АСТ та ЛДГ в сироватці крові, що свідчать про наявність синдрому цитолізу в обох групах.

Так, рівень АЛТ в сироватці крові був в 1,9 разів вищим в основній групі хворих на гострий бруцельоз, ніж в групі контролю практично здорових осіб, а рівень АСТ в сироватці крові майже в 2,5 разів відповідно.

Більш високий рівень АСТ у пацієнтів з бруцельозом може бути обумовлений високою частотою враження ССС згідно результатів нашого дослідження, а саме у  $77,50 \pm 3,81\%$  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 [235].

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 виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ (OR=14,64; 95 % CI [3,29-65,13]; p=0,0004).

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 3,1 раз частіше гострий бруцельоз був розцінений як середнього ступеня тяжкості 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 чинника виникнення кісти, у іншого пацієнта був виявлений абсцес селезінки.

Отримані нами дані в дечому відрізняються від даних дослідників, які в своїх працях відмітили, що частота уражень печінки значно варіює в межах від 4,3% до 22,4% [85, 232, 292].

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  $37,3 \pm 3,10$  років та достовірно не відрізнявся від основної групи. Разом з тим, встановлено, що у віці старше 45 років ознаки порушення роботи ССС зустрічаються у  $91,18 \pm 2,94\%$  осіб цієї вікової групи (31 хворий), тоді як серед пацієнтів віком до 45 років зміни знайдені у  $72,09 \pm 4,65\%$  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 ( $36,67 \pm 4,99\%$ ). На напади серцебиття у спокої та при фізичному навантаженні скаржилися 8 ( $8,67 \pm 2,91\%$ ) та 20 ( $16,67 \pm 3,86\%$ ) пацієнтів відповідно. Задишка при фізичному навантаженні спостерігалася у 31 хворого ( $25,83 \pm 4,54\%$ ).

При фізикальному обстеженні зміщений уліво верхівковий поштовх та ліва межа відносної серцевої тупості серця реєструвалися у 12 ( $10,00 \pm 3,11\%$ ) осіб. Ослаблення I тону на верхівці при аускультатії серця спостерігалася у 55 ( $45,83 \pm 5,17\%$ ), пацієнтів, систолічний шум на верхівці вислуховувався у 5 ( $4,17 \pm 2,07\%$ ) хворих. Аналіз рівня артеріального тиску (АТ) виявив гіпотонію у 49 пацієнтів ( $40,83 \pm 5,09\%$ ), підвищені цифри АТ зафіксовано у 9 хворих ( $7,50 \pm 2,73\%$ ). Отже, найбільш частими клінічними проявами ураження ССС у хворих з гострим бруцельозом були ослаблення тонів серця, гіпотонія та кардіалгія неішемічного характеру.

На ЕКГ у хворих на гострий бруцельоз найбільш часто реєструвалися порушення автоматизму  $67,54 \pm 4,85\%$  (виявлені у 81 пацієнта) та процесів реполяризації шлуночків  $31,65 \pm 4,82\%$  (у 38 осіб).

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.

Подібні зміни у роботі серцево-судинної системи 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 [38]. За даними Васюк Ю.А., 2008, у пацієнтів з гострим бруцельозом різноманітні порушення ритму та провідності реєструються частіше ніж у групи контролю [11].

При ехокардіографічному обстеженні 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 легенеvu 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 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 діастолі, 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 ( $p < 0,05$ ).

Зубарева Л.В., 2009, також вказує на порушення систоло-діастолічної функції серця за даними ЕхоКГ, проте у хворих з хронічним бруцельозом [19]. 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 [200].

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% СІ [2,01 – 9,05]), тоді як у разі носійства алелю С, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання гострим бруцельозом (OR=0,23, 95% СІ [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 ІІ-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% СІ [3.43 – 27.03]), тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,10, 95% СІ 0,04–0,25).

На даний момент існують поодинокі дані щодо поліморфізму гену ІІ-4 та його експресії у хворих на бруцельоз. Так, за даними Rasouli M., Kiany S., особи, які є носіями генотипу ІІ-4 С/С, більш стійкі до захворювання на бруцельоз [258]. Інша група турецьких дослідників аналізували інший поліморфізм ІІ-4, а саме VNTR, зробивши висновок, що носії алеля Р1 і генотипу Р2Р1 ІІ-4VNTR знаходяться в групі ризику щодо розвитку бруцельозу [148]. Rezazadeh M. et al. встановили, що генотип С/Т гену ІІ-4(С-589Т) асоціюється з значно більшим ризиком розвитку бруцельозу з співвідношенням шансів 4,2 (95% СІ [2,7-6,6],  $p < 0,0001$ ) [260].

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 ( $p<0,05$ ).

В нашому дослідженні було визначено, що чутливість методу визначення вмісту ІЛ-4 при гострому бруцельозі складає 91,8 %, а специфічність – 69,1 %.

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 ( $p=0,727$ )).

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  $\chi^2 = 21.13$ ,  $p < 0,0001$  (табл.4).

Нами встановлено, що серед носіїв генотипу T/T, 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]).

Згідно отриманих даних не встановлено достовірної різниці в частоті виявлення різних генотипів між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами, що свідчить про відсутність асоціації між поліморфізмом rs1800795 (-174 G/C) гену IL-6 та сприйнятливості до гострого бруцельозу, що співпадає з даними інших дослідників [124, 180].

Встановлено, що серед хворих на гострий 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])

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

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., 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 [68]. Такі ж дані про відсутність взаємозв'язку між поліморфізмом гена IL-6 і бруцельоз було зафіксовано колективом авторів [148].

Відмінні дані отримали Budak et al, їм вдалося встановити взаємозв'язок між поліморфізмом IL-6 (-174 C/G) і сприйнятливістю до бруцельозу [83]. 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.

Пікай Karaoglan et al., 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 [175].

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 [81]. Хоча нам вдалося встановити зв'язок між поліморфізмом IL-6 (-174 C/G) і ступенями тяжкості гострого бруцельозу.

Встановлено, що в 10,2 рази частіше серед хворих на гострий бруцельоз визначався генотип A/G поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly), а саме у  $68,33 \pm 4,24\%$  осіб в порівнянні з групою практично здорових осіб, де частота даного генотипу склала лише  $6,67 \pm 2,27\%$ . Тоді як, генотип A/A поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly) навпаки, в 3,1 рази частіше реєструвався серед здорових осіб, ніж серед хворих з гострим бруцельозом ( $90,00 \pm 5,47\%$  проти  $29,17 \pm 4,17\%$  відповідно).

Виявлено, що серед хворих на гострий бруцельоз в 5,5 разів частіше визначалась алель G поліморфного гену TLR-4 (Asp299Gly) в порівнянні з групою практично здорових осіб.

Серед носіїв гетерозиготного генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ( $\chi^2=37,85$ ;  $p=0,01$ ; OR=30,21; 95% CI [6,84–133,41], тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,05, 95% CI [0,01–0,16]). Достовірних відмінностей серед носіїв генотипу G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед осіб обох груп виявлено не було.

Виявлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR=8,11, 95% CI [2,84–23,11], тоді як в разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз (OR=0,12, 95% CI [0,04 - 0,35]; модель достовірна при  $\chi^2=20,32$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз визначалася в 7,1 раз частіше, ніж серед практично здорових осіб, а саме: 0,708 проти 0,100 (OR=21,85, 95% CI [6,22–76,76];  $\chi^2=36,63$ ,  $p=0,0001$ ).

Виявлено, що генотип A/G гену TLR-4 майже в 1,74 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з середнім ступенем важкості, ніж серед хворих, у яких гострий бруцельоз перебігав легко.

Тоді як серед носіїв гомозиготного генотипу A/A гострий бруцельоз достовірно частіше, а саме в 7,9 раз, перебігав легко, в порівнянні з хворими у яких бруцельоз був розцінений як середнього ступеня важкості ( $p<0,05$ ).

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%,  $p = 0,000003$ ). 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 [260].

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/A поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 рівень TLR-4 у сироватці крові був в 1,2 рази вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,13 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу A/G.

Встановлено, що рівень TLR-4 в сироватці крові хворих на гострий був в 1,5 разів вищим в порівнянні з практично здоровими особами, що може свідчити про активацію TLR-4 у відповідь на потрапляння в організм грамнегативної бактерії.

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 ( $p=0,01$ ))

При аналізі поліморфізму rs4986790 (Asp299Gly) гена TLR-4 було встановлено достовірну різницю лише серед носіїв гомозиготного генотипу A/A між хворими на гострий бруцельоз та практично здоровими особами ( $p<0,05$ ). Так генотип A/A гена TLR-4 в 3,4 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження печінки ніж серед хворих з ураженням печінки.

Алель G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, достовірно частіше, в 7,2 раз зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж серед здорових осіб і в 4,6 разів частіше ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=12,76, 95% CI [4.25–38.29]), тоді як у разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR = 0.08, 95% CI [0.03–0.24]); модель достовірна при  $\chi^2=27.87$ ,  $p<0,0001$ ).

Виявлено, що серед носіїв генотипу A/G гена TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ( $\chi^2=44.65$ ;  $p=0,001$ ; OR=61.25; 95% CI [12.03 – 311.76]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, справляло захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження печінки (OR=0.02, 95% CI [0.01–0.07]).

Встановлено, що комбінація генотипів A/G+G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 8,8 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=68.40, 95% CI [15.05-310.87];  $\chi^2=44.09$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що генотип A/A гену TLR-4 в 2,7 раз частіше виявлявся серед групи практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС та в 6,1 разів частіше, ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ознак ураження ССС.

Було встановлено, що генотип A/G гену TLR-4 в 12,7 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз без ураження ССС та в 9,5 разів частіше серед хворих на гострий бруцельоз з ознаками ураження ССС, ніж серед практично здорових осіб.

Встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ознаками ураження 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 з ураженням ССС (OR=0,13, 95% CI [0.05-0.38]); модель достовірна при  $\chi^2=17.98$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, 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 з ознаками ураження ССС (OR=0.06, 95% CI [0.02 - 0.20]).

Виявлено, що комбінація генотипів A/G+G/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в

6,7 раз частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR=18.00, 95% CI [5.06–63.99];  $\chi^2=29.23$ ,  $p < 0,0001$ ).

Аналізуючи поліморфізм rs5743708 (Arg753Gln) гена TLR-2 виявлено, що генотип Arg/Arg в 1,4 рази частіше зустрічався серед практично здорових осіб, ніж серед хворих на гострий бруцельоз. Тоді як, генотип Gln/Gln в 2,1 рази достовірно частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 бруцельоз (OR = 0,39, 95% CI [0,18 - 0,86]; модель достовірна при  $\chi^2 = 5,71$ ,  $p = 0,02$ ).

Виявлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2, 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]).

Виявлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз (OR=2.57, 95% CI [21.16-5.69], модель достовірна при  $\chi^2=5.71$ ,  $p=0,02$ ).

Встановлено, що генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з важким перебігом 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 важкості ( $p < 0,05$ ).

Роль поліморфізму TLR-2 і його зв'язок з бруцельозом є 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 [208, 226, 263].

При аналізі рівнів TLR-2 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 достовірних відмінностей між рівнями TLR-2 у сироватці крові виявлено не було.

Але встановлено, що рівень TLR-2 у сироватці крові у хворих на гострий бруцельоз був в 2,1 раз вищим в порівнянні з практично здоровими особами ( $p < 0,01$ ).

Гомозиготний генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж серед хворих на гострий бруцельоз без ураження печінки ( $p < 0,05$ ). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся серед практично здорових осіб, а саме в 2,7 разів частіше, ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки.

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали 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 з ураженням печінки (OR=0.17, 95% CI [0.07 – 0.40]); модель достовірна при  $\chi^2=18.69$ ,  $p < 0,0001$ .

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 з ураженням печінки (OR=0.11, 95% CI [0.04–0.33]).

Встановлено, що генотип Arg/Gln гена TLR-2 в 2,4 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

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



Встановлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln гену TLR-2, 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 з ознаками ураження ССС ( $OR=0.28$ , 95% CI [0.10-0.74]).

Також було виявлено, що носії мутантного гомозиготного генотипу Gln/Gln також мали підвищений ризик захворіти гострим бруцельоз з ураженням ССС ( $\chi^2= 5.68$ ;  $p = 0,02$ ;  $OR = 2.48$ ; 95% CI [0.53 - 11.61]).

Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС виявлялася в 2,4 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб ( $OR=3.59$ , 95% CI [1.34–9.60];  $\chi^2=7.01$ ,  $p=0,008$ ).

Отже, носійство генотипів Arg/Gln та Gln/Gln можуть слугувати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на гострий бруцельоз.

Встановлено, що кореляція між ризиками виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи та ССС у хворих на гострий бруцельоз є недостовірною, з коефіцієнтом  $\rho=0,163$ .

Виявлені ризики розвитку ускладнень у хворих на гострий бруцельоз з боку ССС та гепатобіліарної системи. Так ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз з різними поліморфними варіантами rs4986790 (Asp299Gly) гену TLR-4 зменшувався на 94,67% серед носіїв генотипу генотипу A/G проти носіїв генотипу G/G.

Тоді як ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену TLR-4 зменшувався лише на 56,39% серед носіїв генотипу A/A проти носіїв генотипу G/G.

Встановлено, що ризик виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах IL-6 зменшувався на 10,75% серед носіїв генотипу G/C в порівнянні з носіями

генотипу C/C і лише на 2,47% серед носіїв гомозиготного генотипу G/G проти носіїв генотипу C/C відповідно.

Виявлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену IL-6 серед носіїв гетерозиготного генотипу G/C проти носіїв гомозиготного генотипу C/C зменшувався на 20,54%.

Тоді як при оцінці ризику виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при поліморфних варіантах гену IL-6 встановлено зменшення даного ризику на 2,92% серед носіїв гомозиготного генотипу G/G проти носіїв генотипу C/C.

Виявлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз при зростанні рівня IL-6 у сироватці крові на 100% понад верхню межу норми збільшувався на 27,31%.

Встановлено, що ризик виникнення ускладнень з боку ССС серед хворих на гострий бруцельоз при збільшенні віку пацієнта на рік зростав на 0,53%.

Всі хворі на гострий бруцельоз в нашому дослідженні отримували специфічну антибактеріальну терапію.

А саме,  $57,5 \pm 4,50\%$  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  $42,5 \pm 4,50\%$  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.

Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз в 1,2 рази був нижчим в порівнянні з практично здоровими особами. Тоді як не вдалося встановити достовірну різницю щодо рівня гемоглобіну до та після закінчення курсу етіотропного лікування у хворих на гострий бруцельоз.

В той же час рівень ШОЕ достовірно відрізнявся між хворими з гострим бруцельозом до та після терапії, а також в порівнянні зі здоровими особами, а саме, в 3,2 рази рівень ШОЕ до лікування було вищим ніж в групі пацієнтів з гострим бруцельозом після закінчення повного курсу терапії та в 7,8 разів відповідно, ніж у практично здорових осіб.

Також достовірна різниця визначалася і при аналізі показників цитолітичного синдрому, а саме рівні АЛТ та АСТ у сироватці крові до лікування були в 1,7 та 1,9 разів відповідно вищими в порівнянні з даними показниками після закінчення терапії та в 1,9 і в 2,5 разів в порівнянні з здоровими особами відповідно.

Незважаючи на лікування, що включає схеми з декількох антибіотиків, частота рецидивів за даними різних дослідників оцінюється від 5 до 40% у пацієнтів з гострими бруцельозом.

На частоту рецидивів за їх даними впливає вибір оптимальної схеми терапії, тривалість лікування та комбінація лікарських засобів, а також форма бруцельозу. Так, найвища частота рецидивів (8,5%), була встановлена у групі пацієнтів з гострим бруцельозом із спондилоартритами [67, 282, 306].

Аналізуючи динаміку про- та протизапальних цитокінів до та після курсу антибіотикотерапії 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.

На основі результатів дослідження, іранськими вченими було доведено, що рівні ІFN- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на гострий бруцельоз значно знижувалися після лікування, що співпадає з отриманими нами даними [67, 259].

Виявлено, що рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 в сироватці крові 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 практично здоровими особами

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 –  $6286 \pm 349$  пг/мл, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників після терапії.

Встановлено, що лікування хворих на гострий бруцельоз обома схемами мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу.

Відмінні результати отримали китайські вчені при проведенні метааналізу, який включав аналіз даних 1383 пацієнтів з бруцельозом із 14 різних досліджень.

Було виявлено, що пацієнти, які отримували терапію рифампіцином, мали більший ризик невдачі в лікуванні (RR: 2,36; 95% ДІ: 1,72–3,23; P <0,001) та рецидиву (RR: 2,74; 95% ДІ: 1,80–4,19; P <0,001 ) порівняно з пацієнтами, які в складі комбінованої терапії отримували стрептоміцин [216].

Лікування гострого бруцельозу обома схемами етіотропної терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і суттєво не модифікувалося за наявності у даних пацієнтів патології серцево-судинної системи.

Обидві схеми лікування гострого бруцельозу обумовлюють два достовірно різні процеси одужання за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у даних пацієнтів

Поліморфні генотипи С/Т і С/С порівняно з генотипом Т/Т сприяли пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ в сироватці крові, лейкоцитів, ІЛ-4 в сироватці крові. Натомість, генотип Т/Т порівняно з генотипами С/Т і С/С сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові.

Поліморфізм ІЛ-6 генотип G/G порівняно з генотипом С/С сприяв пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, ІЛ-4 в сироватці крові.

Натомість, поліморфний генотип С/С порівняно з генотипом G/G сприяв пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що:

- поліморфні генотипи гену ІЛ-4 С/Т і С/С обумовлюють достовірну відмінність від поліморфного генотипу Т/Т в динаміці 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;
- поліморфний ген ІЛ-6 генотип G/G обумовлює достовірну відмінність від поліморфізмів G/С і С/С динаміку 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу;

- модель динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу при поліморфізмах гену IL-4 генотипи C/T і C/C проти генотипу T/T співпадало з контрастом поліморфізму гену IL-6 генотипу G/G порівняно з носіями генотипу C/C і стосувалося пришвидшеній нормалізації рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL4.

Контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипами Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln співнаправлені. Так, поліморфізми генів генотипів Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, IL6, TLR-2, TLR-4.

Натомість, поліморфний генотип Gln/Gln порівняно з генотипами Arg/Gln і Arg/Arg сприяли пришвидшеній нормалізації гемоглобіну, тромбоцитів, АСТ, лейкоцитів, IL4-4 в сироватці крові.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що:

- контрасти ефектів генотипу Arg/Gln порівняно з генотипами Gln/Gln і Arg/Arg порівняно з Gln/Gln співнаправлені. Поліморфні генотипи Arg/Gln і Arg/Arg порівняно з генотипом Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, АЛТ, СРБ, І6, TLR-2, TLR-4
- не було встановлено переконливих доказів щодо достовірної відмінності динаміки 11 респонсивних показників перебігу гострого бруцельозу згідно генотипів A/A і G/G;
- встановлені часткові докази достовірної відмінності динаміки ряду респонсивних показників перебігу бруцельозу за поліморфними генотипами A/G і G/G, а саме поліморфізм A/G порівняно з G/G сприяв пришвидшеній нормалізації: ШОЕ, АЛТ, СРБ, IL-6, TLR-2, TLR-4.

На сучасному етапі лікування гострого бруцельозу залишається дискусійною проблемою через розвиток можливих ускладнень, широкого спектра клінічних проявів, хронічного перебігу інфекції. До основних передумов

одужання і відповіді на проведене лікування відноситься фактор своєчасного призначення комбінованої антибактеріальної терапії та оптимальний термін прийому препаратів [43].

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 розвиток ускладнень.

## 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 неспинно 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  $(75,0 \pm 3,96)\%$  осіб, (середній вік -  $35,9 \pm 2,8$  років). В 2,5 рази частіше гострий бруцельоз зустрічався серед мешканців сільської місцевості, найвищий рівень інфікування зафіксовано серед працівників фермерських господарств та ветеринарів (у  $64,17 \pm 4,38\%$  осіб). Основними шляхами інфікування бруцельозом були контактний у  $(45,0 \pm 4,54)\%$  випадків та аліментарний  $(32,5 \pm 4,28)\%$ . 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 ( $45,83 \pm 5,17$ )%, гіпотонія ( $40,83 \pm 5,09$ )% та кардіалгія неішемічного характеру ( $36,67 \pm 4,99$ )%, порушення автоматизму ( $67,54 \pm 4,85$ )% та процесів реполяризації шлуночків ( $31,65 \pm 4,82$ )%. 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 % CI [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 ІЛ-4(C-589T), у яких був значно вищий ризик захворювання на 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 протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR=0,10, 95% CI 0,04–0,25). Встановлено, що генотип С/С гену ІЛ-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ( $p < 0,05$ ). 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% CI [0.52 – 14.14]). Рівень ІЛ-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 ІЛ-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 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 (AUC 0,478 ( $p=0,727$ )).

7. Гомозиготний генотип G/G гена ІЛ-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 бруцельозу достовірно частіше реєструвався генотип G/C (OR=0.09; 95% CI [0.02 – 0,47];  $\chi^2= 12,22$ ;  $p=0,002$ ). Серед носіїв C/C поліморфного (-174 G/C) гену IL-6, визначався значно підвищений ризик захворювання на 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 бруцельозу (OR = 0.16, 95% CI [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% CI [5.45 - 108.37]), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0.06, 95% CI [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% CI [0,83 - 7,92]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0,34, 95% CI [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 бруцельоз 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 співнаправленні. 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 гепатобіліарної 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 гепатобіліарної 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 гепатобіліарної 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амиреев, С.А., & Грушина, Т.А. (2008). Применение социально-экологической концепции эпидемиологического процесса в изучении и борьбе с бруцеллезом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1, 35–38.
2. Арестова, И.М. (2003). *Клиническое значение бруцеллезной инфекции при бессимптомности*. (Doctoral dissertation, автореф. дис.... канд. мед).
3. Атаходжаева, Д.Р. (2013). Клинико-иммунологическая характеристика острого бруцеллеза у детей. *Запорожский медицинский журнал*. 6 (81), 6-9.
4. Ахмадбекова, С.Ш., & Махмадуллаев, Х.Х. (2008). *Ситуация по бруцеллезу в Таджикистане остаётся тревожной*. Материалы международного рабочего совещания: Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран, 5.
5. Ахмедов, Д.Р., & Венгеров, Ю.Я. (под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова) (2009). *Бруцеллез. Инфекционные болезни: национальное руководство*. (сс. 396–406). М.
6. Ахмедова, М.Д. (2007). *Иммунная система у больных бруцеллезом*. Махачкала.
7. Байракова, А.Л. и др. (2008). Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. *Вестник РАМН*. №1, 45-54.
8. Белозеров, Е.С. (1985). *Бруцеллез*. Ленинград: Медицина.
9. Борисов, Л.Б. (2005). *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. М.: МИА.
10. Бабкін, А.Ф., Обуховська, О.В. (2012). Бруцельоз: сучасні аспекти епізоотологі. *Ветеринарна медицина*, 96, 204-205.
11. Васюк, Ю. А., Ахмедова, М. Д., & Ющук, Н. Д. (2008). Электрокардиографическая оценка функционального состояния сердца у больных острым бруцеллезом. *Вестник новых медицинских технологий*, 15(2), 131-132.

12. Виноград, Н.О., & Поляк, М.А. (2010). Епідеміологія бруцельозу на сучасному етапі. Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактика інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих: міжнарод. наук.-практ. конф. Харків, 288-289.
13. Ворожбит, О.Б., Грицко, Р.Ю., & Лищенко, С.А. (2012). Особливості перебігу бруцельозу на сучасному етапі (огляд літератури та клінічний випадок). *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2, 93-97.
14. Гусейнов, Ельчин Мамед огли (2019). Особливості ураження серцево-судинної системи у хворих із гострим бруцельозом. *Актуальна інсектологія*. 7(2), 83-135. doi: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161153.
15. Гусейнов, Є.М. (2016). Клініка і імунологічні особливості гострого бруцельозу. *Вісник морфології*. 22 (1), 158-160.
16. Дегтярьов, І.М., Орлов, С.М., Обуховська, О.В. та ін. (2013). Типування збудників бруцельозу тварин за допомогою ПЛР. *Ветеринарна медицина*. 97, 86-88.
17. Дикий, Б., Пришляк, О., Бойчук, О., & Нікіфорова, Т. (2013). Бруцельоз – актуальна зоонозна інфекція в наш час. *Інфекційні хвороби*, (2). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2007.2.1046>
18. Дусейнова, А.К. (2011). Зоонозные инфекции: вчера, сегодня, завтра. Зоонозные инфекции: вчера, сегодня, завтра: Мат. научн.-практ. конф. 3-6.
19. Зубарева, Е. В. (2009). *Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, эндотоксикоз и системное воспаление у больных хроническим бруцеллезом* (Doctoral dissertation, автореф. дис.... канд. мед).
20. *Инфекционные болезни: национальное руководство* (2009) (под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова). М.: ГЭОТАР-Медиа.
21. Ковалевич, Н.И., Саркисян, Н.С., Ракитина, Е.Л., Галяс, В.А., Санникова И.В., & Махиня, О.В. (2016). Влияние патогенетической терапии на содержание цитокинов у больных острым бруцеллезом. *Инфекция и иммунитет*. 6 (4), 384–388.

22. Кулаков, Ю.К. (2018). Молекулярные механизмы персистенции возбудителя бруцеллеза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (4), 68-76.
23. Кулаков, Ю.К., Желудков, М.М., Толмачева, Т.А., & Цирельсон, Л.Е. (2010). Метод ПЦР в лабораторной диагностике бруцеллеза. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, (2), 29-33.
24. Лобзин, Ю.В., Финогеев, Ю.П., Винакмен, Ю.А. и др. (2002). *Маски инфекционных болезней*. М.
25. Логвиненко, О. В., Ракитина, Е. Л., Пономаренко, Д. Г., Костюченко, М. В., Саркисян, Н. С., & Бердникова, Т. В. (2013). Особенности иммунологических показателей крови у больных различными формами бруцеллеза. *Инфекция и иммунитет*, 3(3).
26. Лямкин, Г.И., Пономаренко, Д.Г., Худолеев, А.А., Вилинская, С.В., Зайцев, А.А., & Куличенко, А.Н. (2016). Эпидемическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации и государствах — участниках Содружества Независимых Государств. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 1, 68–74.
27. Ляпина, Е.П., Петренко, Н.А., Шульдяков, А.А., & Варшамов, Л.А. (2012). Актуальные проблемы эпидемиологии на благополучных по бруцеллезу территориях. *Санитарная охрана территории*. 2 (1-2). 167.
28. Ляпина, Е.П., Софина, А.В., Шульдяков, Л.А. (2014). Медицинские аспекты противоэпидемических мероприятий при бруцеллезе. *Фундаментальные исследования*. 10-9, 1759-1764.
29. Ляпина, Е.П. (2008). *Хронический бруцеллез: системное воспаление и эндотоксикоз, совершенствование терапии и эпидемиологического надзора*. (Doctoral dissertation, автореф. дис.... канд. мед).
30. Малов, В.А. (2011). Терапевтические маски бруцеллеза. *Фарматек*. 4, 22-28.
31. Нафеев, А.А., Буртаева, Н.Т., Никулкина, Н.П., & Безик, В.В. (2012). Эпидемические проявления бруцеллеза на благополучной территории. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 4, 40-43.

32. Оракбай, Л.Ж., Черепанова, Л.Ю., & Денисова, Т.Г. (2015). Современные аспекты эпидемического процесса бруцеллеза. *Современные проблемы науки и образования*. (6).
33. Павлова, О.М.(2004). *Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза*. (Doctoral dissertation, автореф. дис.... канд. мед).
34. Пак, С.Г., Грачев, С.В., Белая, О.Ф. и др. (2008). Патогенетические аспекты синдрома токсикации в клинике инфекционных болезней. *Вестник РАМН*. 11, 33–41.
35. Покровский, В.И., Пак, С.Г., Брико, Н.И., & Данилкин, Б.К. (2013). *Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник ; 3-е изд., испр. и доп.*
36. Пономаренко, Д.Г., Ракитина, Е.Л., Логвиненко, О.В., Голубь, О.Г., & Бердникова, Т.В. (2012). Изменение иммунологических показателей у людей больных хроническим бруцеллезом. *Здоровье населения и среда обитания: материалы 16-й ежегодной конф. Ставрополь*. 180-184.
37. Попов, П.Н. (2009). О классификации современного бруцеллеза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 6, 54-56.
38. Решетников, А. А., Шульдяков, А. А., & Сафонова, М. В. (2009). Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хроническим бруцеллезом: особенности вегетативной регуляции. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 5(4).
39. Руднев, Г.П. (1959). *Бруцеллез. Зоонозы* (сс. 7-91). М.
40. Руднев, Г.П.(1955). *Бруцеллез. Клиника, диагностика и лечение*. М.
41. Рымаренко, Н.В., Дедюра, Е.Н., & Мазинова, Э.Р. (2014). Бруцеллез – редкое, но все еще существующее заболевание (клинический случай). *Современная педиатрия*. 2 (58), 116-118.
42. Стегній, Б.Т., Герілович, П.П., Бісюк, І.Ю. та ін. (2014). Епізоотологічний моніторинг, прогнозування, реагування при трансмісивних хворобах тварин і науковий супровід проблеми в Україні. *Ветеринарна медицина*. 98, 5-11.

43. Фазылов, В. Х., Гилмуллина, Ф. С., Загидуллина, А. И., & Хамидуллина, З. Л. (2014). Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике. *Практическая медицина*, (7), 72-75.
44. Хасенов, Е.С. (2006). *Совершенствование специальных мероприятий против бруцеллеза и туберкулеза крупного рогатого скота в новых условиях хозяйствования Костанайской области*. (Doctoral dissertation, автореф. дис.... докт. вет.).
45. Цирельсон, И.Е., & Желудков, М.М. (2011). Бруцеллез в России: профессиональные заболевания и рудовой прогноз. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 5, 43-47.
46. Шульдяков, А.А., Ляпина, Е.П., & Спирин, В.Ф. (2012). *Хронический бруцеллез*. Palmarium Academic Publishing ist ein Imprint der, Deutschland.
47. Шульдяков, А.А., Ляпина, Е.П., Соболева, А.А. и др. (2011). Эффективность применения цитофлавина в лечении больных хроническим бруцеллезом. *Клиническая медицина*. 2, 56-58.
48. Abdullayev, R., Kracalik, I., Ismayilova, R., Ustun, N., Talibzade, A., & Blackburn, J. K. (2012). Analyzing the spatial and temporal distribution of human brucellosis in Azerbaijan (1995-2009) using spatial and spatio-temporal statistics. *BMC infectious diseases*. 12(1), 185.
49. Abo-Shehada, M.N., & Abu-Halaweh M. (2013). Risk factors for human brucellosis in northern Jordan. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 19, 32–37.
50. Adone, R., & P. Pasquali (2013). Epidemiosurveillance of brucellosis. *Rev Sci Tech*. 32.1, 199-205.
51. Ahmadi, Badi S., Moshiri, A., Fateh, A., Rahimi Jamnani F., Sarshar M., Vaziri, F. et al. (2017). Microbiota-derived extracellular vesicles as new systemic regulators. *Front Microbiol*. 8, 1610.
52. Ahmadinejad, Z., Abdollahi, A., Ziaee, V., Domiraei, Z., Najafizadeh, S. R., Jafari, S., & Ahmadinejad, M. (2016). Prevalence of positive autoimmune biomarkers in the brucellosis patients. *Clinical rheumatology*, 35(10), 2573-2578.



53. Ahmed, W., Zheng, K., & Liu, Z. F. (2016). Establishment of chronic infection: Brucella's stealth strategy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6, 30.
54. Akcakus, M., Esel, D., Cetin, N. et al. (2005). Brucella melitensis in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. *Turk J Pediatr.* 47, 272–74.
55. Akhvlediani, T., Bautista, C. T., Garuchava, N., Sanodze, L., Kokaia, N., Malania, L., ... & Nikolich, M. P. (2017). Epidemiological and Clinical Features of Brucellosis in the Country of Georgia. *PloS one*, 12(1), e0170376-e0170376.
56. Akritidis, N., Tzivras, M., Delladetsima, I., Stefanaki, S., Moutsopoulos, H. M., & Pappas, G. (2007). The liver in brucellosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5(9), 1109-1112.
57. Al Dahouk, S., L. D. Sprague, & H. Neubauer (2013). New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech.* 32.1, 177-88.
58. Al Dahucek, S., Neubauer, H., Hensel, A. et al. (2007). Epidemiology of Human Brucellosis. Germany, 1962-2005. *Emerg. Infect. Dis.* 13 (12), 185-189.
59. Alavi, S.M. & Alavi, L. (2013). Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian. J. Intern. Med.* 4(2), 636–641.
60. Alavi, S. M., Alavi, S. M. R., & Alavi, L. (2009). Relapsed human brucellosis and related risk factors. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 25(1), 46-50.
61. Alekseeva, H., Petrenko O., & Nevolko O. (2016). Monitoring of brucellosis in wildboars in 2013-2014 in Ukraine. 69th Brucellosis Meeting and International Conference on Brucellosis (p. 184). New Delhi, India.
62. Al-Mariri, A., Mahmoud, N.H., & Hammoud R. (2012). Efficacy evaluation of live *Escherichia coli* expression *Brucella* P39 protein combined with CpG oligodeoxynucleotides vaccine against *Brucellamelitensis* 16M, in BALB/c mice. *Biol.* 40(2), 140-5.
63. Al-Nakshabandi, N. A. (2012). The Spectrum of Imaging Findings of Brucellosis: A Pictorial Essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 63(1), 5-11.

64. Al-Shamahy, H. A., & Wright, S. G. (2001). A study of 235 cases of human brucellosis in Sana'a, Republic of Yemen. *Eastern Mediterranean health journal= La revue de sante de la Mediterranee orientale= al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 7(1-2), 238-246.
65. Alto, N.M., Shao, F., Lazar, C.S., Brost, R.L., Chua, G., Mattoo, S., McMahon, S.A., Ghosh, P., Hughes, T.R., Boone, C., & Dixon, J.E. (2006). Identification of a bacterial type III effector family with G protein mimicry functions. *Cell*. 124,133–145.
66. Andriopoulos, P., Tsironi, M., Deftereos, S., Aessopos, A., & Assimakopoulos, G. (2007). Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. *International journal of infectious diseases*, 11(1), 52-57.
67. Ariza, J., Bosilkovski, M., Cascio, A., Colmenero, J. D., Corbel, M. J., Falagas, M. E., ... & Solera, J. (2007). Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS medicine*, 4(12), e317.
68. Asaei, S., Rasouli, M., & Moravej, A. (2013). Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis. *Iranian Journal of Immunology*, 10(3), 158-166.
69. Avila-Calderón, E.D., Lopez-Merino, A., Sriranganathan, N., Boyle, S.M., Contreras-Rodriguez, A. et al. (2013). A history of the development of *Brucella* vaccines. *Biomed Res Int*. 743509.
70. Aygen, B., Doganay, M., Stimerkan, B. et al. (2002). Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: an evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect*. 32, 485–93.
71. Aziz, S., Al-Anazi, A. R., & Al-Aska, A. I. (2005). A review of gastrointestinal manifestations of Brucellosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 11(1), 20.
72. Baddour, M. M. (2012). Diagnosis of brucellosis in humans: a review. *J Vet Adv*. 2.4, 149-56.

73. Bahrami, B., Macfarlane, S., & Macfarlane, G.T. (2011). Induction of cytokine formation by human intestinal bacteria in gut epithelial cell lines. *J Appl Microbiol.* 110(1), 353-363.
74. Baldi, P. C., Giambartolomei, G. H., Wallach, J. C., Velikovsky, C. A., & Fossati, C. A. (2001). Limited diagnostic usefulness of antibodies to cytoplasmic proteins of *Brucella* in early-treated human brucellosis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 33(3), 200-205.
75. Balın, Ş. Ö., Tartar, A. S., & Akbulut, A. (2018). The predictive role of haematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. *African health sciences*, 18(4), 988-994.
76. Barrionuevo, P., Cassataro, J., Delpino, M. V., Zwerdling, A., Pasquevich, K. A., Samartino, C. G., ... & Giambartolomei, G. H. (2008). *Brucella abortus* inhibits major histocompatibility complex class II expression and antigen processing through interleukin-6 secretion via Toll-like receptor 2. *Infection and immunity*, 76(1), 250-262.
77. Bogdanovich, T., Skurnik, M., Lubeck, P.S., Ahrens, P., & Hoorfar, J. (2004). Validated 5' nuclease PCR assay for rapid identification of the genus *Brucella*. *J Clin Microbiol.* 42(5), 2261-3.
78. Bosilkovski, M., Krteva, L., Dimzova, M., & Kondova, I. (2007). Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *International journal of infectious diseases*, 11(4), 342-347.
79. Boulangé, C.L., Neves, A.L., Chilloux, J., Nicholson, J.K., & Dumas, M.E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 8(1), 42.
80. Bozkurt, F., Aslan, E., Deveci, Ö., & Tekin, R. (2014). Evaluation of mean platelet volume levels in patients with Brucellosis. *Anatol J Clin Investig*, 8(3), 126-9.
81. Bravo, M. J., Colmenero, J. D., Queipo-Ortuño, M. I., Alonso, A., & Caballero, A. (2008). TGF- $\beta$ 1 and IL-6 gene polymorphism in Spanish brucellosis patients. *Cytokine*, 44(1), 18-21.

82. Brucellosis: an Overviewist International Conference on Emerging Zoonoses / <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/corbel.htm>.
83. Budak, F., Göral, G., Heper, Y., Yılmaz, E., Aymak, F., Baştürk, B., ... & Oral, H. B. (2007). IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine*, 38(1), 32-36.
84. Bulut, C., & Yetkin, M. A. (2011). Assessment of the findings on the existence of complications in brucellosis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(2), 275-282.
85. Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A. I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*, 14(6), e469-e478.
86. Cai, Y., Peng, Y. H., Tang, Z., Guo, X. L., Qing, Y. F., Liang, S. H., ... & Zhou, J. G. (2014). Association of Toll-like receptor 2 polymorphisms with gout. *Biomedical reports*, 2(2), 292-296.
87. Campos, M. A., Rosinha, G. M., Almeida, I. C., Salgueiro, X. S., Jarvis, B. W., Splitter, G. A., Qureshi, N. et al. (2004). Role of Toll-like receptor 4 in induction of cell-mediated immunity and resistance to *Brucella abortus* infection in mice. *Infect. Immun.* 72, 176–186.
88. Casallas, J. C. G., Monsalve, W. V., Villate, S. C. A., & Solano, I. M. F. (2018). Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*, 12(1), 62.
89. Chang, M-h., Glynn, M.K., & Groseclose, S.L. (2003). Endemic, notifiable bioterrorism-related diseases, United States, 1992–1999. *Emerg Infect Dis.* 9(5), 556-64.
90. Chemych, M. D., Ilyina, N. I., Ilyina, V. V., Malysh, N. H., Bolotin, V. I., Obukhovska, O. V., ... & Fotina, H. A. (2017). Бруцельоз у сучасних умовах. *Інфекційні хвороби*, (4), 55-61.
91. Cunha, B.A., Hage, J.E., & Nouri, Y.(2012). Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double

quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung*. 41(2), 177–80. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.01.002. PubMed: 21453973.

92. Da Costa Martins, R., Irache, J.M., Blasco, J.M., & Gamgo, C. (2010). Evaluation of particulate acellular vaccines against *Brucella* infection in rams. *Vaccine*. 28(17), 3038-46.

93. Dalgic, N., Tekin, D., Kayaalti, Z., Soylemezoglu, T., Cakir, E., Kilic, B., ... & Odabasi, M. (2011). Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Human immunology*, 72(5), 440-445.

94. Dammacco, F., Sansonno, D., Piccolli, C. et al. (2001). The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest*. 31, 628–38.

95. De Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*–Host Interactions. *The American journal of pathology*, 185(6), 1505-1517.

96. De Jong, M.F., Rolan, H.G., & Tsolis, R.M. (2010). Innate immune encounters of the (type) 4th kind: *Brucella*. *Cell. Microbiol*. 12 (9), 1195–202.

97. De Jong, M. F., & Tsolis, R. M. (2012). Brucellosis and type IV secretion. *Future Microbiol*. 7, 47–58.

98. De Massis, F., Di Girolamo, A., Petrini, A., Pizzigallo, E., & Giovannini, A. (2005). Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002. *Clinical microbiology and infection*, 11(8), 632-636.

99. Dean, A.S., et al. (2012). Clinical manifestations of human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 6, e1929.

100. Debeaumont, C., Falconnet, P.A., & Maurin, M. (2005). Real-time PCR for detection of *Brucella* spp. DNA in human serum samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 24(12), 842–5.

101. Delgado, S., Bravo, F., & Gotuzzo, E. (2008). Mixed Cryoglobulinemia due to Brucellosis. *Clin Infect Dis*. 47,435–36.

102. Delpino, M. V., Fossati, C. A., & Baldi, P. C. (2009). Proinflammatory response of human osteoblastic cell lines and osteoblast-monocyte interaction upon infection with *Brucella* spp. *Infection and immunity*, 77(3), 984-995.
103. Demir, C., Karahocagil, M. K., Esen, R., Atmaca, M., Gönüllü, H., & Hayrettin, A. (2012). Bone marrow biopsy findings in brucellosis patients with hematologic abnormalities. *Chinese medical journal*, 125(11), 1871-1876.
104. Dhand, A., & Ross, J.J. (2007). Implantable CardioverterDefibrillator Infection Due to *Brucella melitensis*: Case Report and Review of Brucellosis of Cardiac Devices. *Clin Infect Dis*. 44, 37–9
105. Diju, I. U. (2009). Brucellosis—an under-estimated cause of arthralgia & muscular pains in general population. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(2), 128-31.
106. Dilek, I., Durmuş, A., Karahocagil, M. K., Akdeniz, H., Karsen, H., Baran, A. I., & Evirgen, O. (2008). Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 38(5), 421-424.
107. Dorneles, E.M., Teixeira-Carvalho, A., Araújo, M.S., Lima, G.K., & Martins-Filho, O.A., Sriranganathan, N., et al. (2014). T lymphocytes subsets and cytokine pattern induced by vaccination against bovine brucellosis employing S19 calfhood vaccination and adult RB51 revaccination. *Vaccine*. 32(46), 6034-8.
108. Duenas, A. I., Orduna, A., Crespo, M. S., & García-Rodríguez, C. (2004). Interaction of endotoxins with Toll-like receptor 4 correlates with their endotoxic potential and may explain the proinflammatory effect of *Brucella* spp. LPS. *International immunology*, 16(10), 1467-1475.
109. Earhart, K., Vafakolov, S., Yarmohamedova, N., Michael, A., Tjaden, J., & Soliman, A. (2009). Risk factors for brucellosis in Samarqand Oblast, Uzbekistan. *International journal of infectious diseases*, 13(6), 749-753.
110. Ebrahimpour, S., Bayani, M., Moulana, Z., & Roushan, M. R. H. (2017). Skeletal complications of brucellosis: A study of 464 cases in Babol, Iran. *Caspian journal of internal medicine*, 8(1), 44.

111. Eini, P., Keramat, F., & Hasanzadehhoseinabadi, M. (2012). Epidemiologic, clinical and laboratory findings of patients with brucellosis in Hamadan, west of Iran. *Journal of research in health sciences*, 12(2), 105-108.
112. Elhenawy, W., Debelyy, M.O., Feldman, M.F. (2014). Preferential packing of acidic glycosidases and 278 proteases into Bacteroides outer membrane vesicles. *MBio*. 5(2), e00909- e00914.
113. Erdem, I., Ali, R. K., Elbasan, S., Ozcaglayan, O., Degirmenci, P. O., Sedef, S., & Topkaya, A. E. (2017). An unusual presentation of brucellosis: hepatic microabscesses. *Clinical case reports*, 5(3), 229.
114. Ertem, M., Kurekci, A.E., Aysev, D. et al. (2000). Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 26, 225–26
115. Esmaeili, H. (2014). Brucellosis in Islamic republic of Iran. *Journal of medical bacteriology*, 3(3-4), 47-57.
116. Esmaeilnejad-Ganji, S. M., & Esmaeilnejad-Ganji, S. M. R. (2019). Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World journal of orthopedics*, 10(2), 54.
117. Fallatah, S.M., Oduloju, A.J., Al-Dusari, S.N., & Fakunle, Y.M. (2005). Human brucellosis in Northern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 26(10), 1562–6. PubMed: 16228056.
118. Fanni, F., Shahbaznejad, L., Pourakbari, B., Mahmoudi, S., & Mamishi, S. (2013). Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre. *Journal of health, population, and nutrition*, 31(2), 218.
119. Farshad, S., Rasouli, M., Jamshidzadeh, A., Hosseinkhani, A., Japoni, A., Alborzi, A., et al. (2010). IL-1 $\beta$  (+3953 C/T) and IL-8 (-251 A/T) gene polymorphisms in H. pylori mediated gastric disorders. *Iran J Immunol*. 7, 96-108.
120. Feldman, K.E., Loriaux, P.M., Saito, M., Luero, I., Villaverde, H., Siva, T. et al. (2013). Ex vivo innate immune cytokine signature of enhanced risk of relapsing Brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 7(9), e2424.

121. Ferrero, M. C., Hielpos, M. S., Carvalho, N. B., Barrionuevo, P., Corsetti, P. P., Giambartolomei, G. H., ... & Baldi, P. C. (2014). Key role of Toll-like receptor 2 in the inflammatory response and major histocompatibility complex class II downregulation in *Brucella abortus*-infected alveolar macrophages. *Infection and immunity*, 82(2), 626-639.
122. Ferwerda, B., McCall, M. B., Verheijen, K., Kullberg, B. J., Van Der Ven, A. J., Van der Meer, J. W., & Netea, M. G. (2008). Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms. *Molecular medicine*, 14(5-6), 346-352.
123. Franco, M.P., Mulder, M., Gilman, R.H., & Smits, H.L.(2007). Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 7(12), 775-86.
124. Fu, J., He, H. Y., Ojha, S. C., Shi, H., Sun, C. F., Deng, C. L., & Sheng, Y. J. (2019). Association of IL-6, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 gene polymorphisms with brucellosis: A systematic review with meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 135, 103640-103640.
125. Fukata, M., & Arditi, M. (2013). The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*. 6(3), 451-463.
126. Furrie, E., Macfarlane, S., Thomson, G., & Macfarlane, G.T. (2005). Microbiology & Gut Biology Group; Tayside Tissue & Tumour Bank. Toll-like receptors-2,-3 and-4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria. *Immunology*. 115(4), 565-574.
127. Gérard, P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 73(1), 147-162.
128. Geyik, M.F., Gur, A., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., Dikici, B., et al. (2002). Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly*. 132(7-8), 98–105. PubMed: 11971204.
129. Ghasemi, A., Salari, M.H., Zarnani, A.H., Pourmand, M.R., Ahmadi, H., Shirazi, M.H., et al. (2013). Immunogenicity assessment of *Brucella melitensis* HSP and TF proteins by immunized rabbit serum. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 12(2), 192-4.
130. Giambartolomei, G. H., Zwerdling, A., Cassataro, J., Bruno, L., Fossati, C. A. & Philipp, M. T. (2004). Lipoproteins, not lipopolysaccharide, are the key mediators



of the proinflammatory response elicited by heat-killed *Brucella abortus*. *J. Immunol.* 173, 4635–4642.

131. Giannakopoulos, I., Nikolakopoulou, N.M. et al (2006). Presentation of childhood brucellosis in western Greece. *Jpn J Infect Dis.* 59 (3), 160–163.

132. Głowacka, P., Żakowska, D., & Naylor, K. (2018). *Brucella – Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment.* *Polish Journal of Microbiology.* 67 (2), 151–161. DOI: 10.21307/pjm-2018-029].

133. Godfroid J., Al Dahouk S., Pappas G., Roth F., Matope G., Muma J., Marcotty T., Pfeiffer D. & Skjerve E. (2013). A ‘One Health’ surveillance and control of brucellosis in developing countries: moving away from improvisation. *Comp. Immunol. Microbiol. infect. Dis.*, 36 (3), 241–248.

134. Godfroid, J., Scholz, H. C., Barbier, T., Nicolas, C., Wattiau, P., Fretin, D., Whatmore, A. M. et al. (2011). Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. *Prev. Vet. Med.* 102, 118–131.

135. Godfroid J., A. Cloeckert, J.P. Liatuard et al. (2005). From the discovery of the Malta fever’s agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vet. Res.* 36 (3), 313-326.

136. Golding, B., Scott, D.E., Scharf, O., Huang, L.Y., Zaitseva, M., Lapham, C. et al. (2001). Immunity and protection against *Brucella abortus*. *Microbes Infect.* 3,43-8.

137. Golshani, M., & Buozari, S. (2017). A review of Brucellosis in Iran: epidemiology, risk factors, diagnosis, control, and prevention. *Iranian biomedical journal*, 21(6), 349.

138. Gomes, M.T., Campos, P.C., de Almeida, L.A., Oliveira, F.S., Costa, M.M., Marim, F.M. et al. (2012). The role of innate immune signals in immunity to *Brucella abortus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2 (130).

139. Gomez, G., Pei, J., Mwangi, W., Adams, L.G., Rice-Ficht, A., & Ficht, T.A. (2013). Immunogenic and invasive properties of *Brucella melitensis* 16M outer membrane protein vaccine candidates identified via a reverse vaccinology approach. *PLoS One.* 8, e59751

140. Gorvel, J.P. (2008). *Brucella*: a Mr “Hide” converted into Dr Jekyll. *Microbes Infect.* 10(9), 1010-3.
141. Gourbeyre, P., Berri, M., Lippi, Y., Meurens, F., Vincent-Naulleau, S., Laffitte, J., Rogel-Gaillard, C., Pinton, P., & Oswald, I.P. (2015). Pattern recognition receptors in the gut: analysis of their expression along the intestinal tract and the crypt/villus axis. *Physiol Rep.* 3(2), e12225.
142. Grace, D. (2015). Food safety in low and middle income countries. *Int J Environ Res Public Health.* 12(9), 10490–507.
143. Grilló, M.J., Manterola, L., De Miguel, M.J., Munoz, P.M., Blasco, J.M., Moriyon, I., et al. (2006). Increases of efficacy as vaccine against *Brucella abortus* infection in mice by simultaneous inoculation with avirulent smooth *bvrS/ bvrR* and rough *wbkA* mutants. *Vaccine.* 24(15), 2910-6.
144. Grillo, M. J., Blasco, J. M., Gorvel, J. P., Moriyon, I., and Moreno, E. (2012). What have we learned from brucellosis in the mouse model? *Vet. Res.* 43, 1244–1250. doi: 10.1186/1297-9716-43-29
145. Gross, A., Terraza, A., Ouahrani-Bettache, S., et al. (2000). In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect Immun.* 68, 342–51.
146. Guiard, J., Paszkiewicz, E., Sadowska, J. & Bundle, D.R. (2013). Design and synthesis of a universal antigen to detect brucellosis. *Angew. Chem. int. Ed. Engl.*, 52 (28), 7181–7185.
147. Guler, S., Kokoglu, O. F., Ucmak, H., Gul, M., Ozden, S., & Ozkan, F. (2014). Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(05), 581-588.
148. Gunal, O., Yigit, S., Yalcin, A. D., Celik, B., Barut, S., Demir, O., ... & Sezer, O. (2017). The IL4-VNTR P1 Allele, IL4-VNTR P2P2 Genotype, and IL4-VNTR\_IL6-174CG P2P1-GG Genotype Are Associated with an Increased Risk of Brucellosis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 70(1), 61-64.
149. Gupta, V., Radhakrishnan, G., Harms, J., & Splitter, G. (2012). Invasive *Escherichia coli* vaccines expressing *Brucella melitensis* outer membrane proteins 31 or

16 or periplasmic protein BP26 confer protection in mice challenged with *B. melitensis*. *Vaccine*. 30(27), 4017-22.

150. Gurbanov, S., & Akhmedova, S. (2010). Especially dangerous infections in Azerbaijan. In *Emerging and Endemic Pathogens* (pp. 39-43). Springer, Dordrecht.

151. Hadush, Angesom, & Mahendra Pal (2013). Brucellosis-An infectious re-emerging bacterial zoonosis of global importance. *Int J Livest Res*. 3.1, 28-34.

152. Hanna, N., Ouahrani-Bettache, S., Drake, K.L., Adams, L.G., Kohler, S., & Occhialini, A. (2013). Global Rsh-dependent transcription profile of *Brucella suis* during stringent response unravels adaptation to nutrient starvation and cross-talk with other stress responses. *BMC Genomics*. 14, 459.

153. Hasanjani Roushan, M.R., Mohraz, M., Hajiahmadi, M., Ramzani, A., & Valayati, A.A. (2006). Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*. 42(8), 1075–80.

154. Hasanjani Roushan, M.R., Salimnejad Ganji, S.M., & Janmohammadi, N. (2008). Update on the treatment of adult cases of human brucellosis. *Iranian J Clin Infect Dis*. 3, 167-73.

155. Hasanjani, M. R., Ebrahimpour, S., & Moulana, Z. (2016). Different Clinical Presentations of Brucellosis. *Jundishapur journal of microbiology*, 9(4), e33765-e33765.

156. Hasler, B., Gilbert, W., Jones, B.A., Pfeiffer, D.U., Rushton, J., & Otte, M.J. (2013). The economic value of One Health in relation to the mitigation of zoonotic disease risks. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 365, 127–151.

157. Heller, T., B elard, S., Wallrauch, C., Carretto, E., Lissandr in, R., Filice, C., & Brunetti, E. (2015). Patterns of hepatosplenic *Brucella* abscesses on cross-sectional imaging: a review of clinical and imaging features. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 93(4), 761-766.

158. Hermida Lazcano, I., Saez Mendez, L., & Solera Santos, J. (2005). Mixed cryoglobulinemia with renal failure, cutaneous vasculitis and peritonitis due to *Brucellamelitensis*. *J Infect*. 51, 257–59.

159. Hernandez-Mora G., Palacios-Alfaro J.D. & González-Barrientos R. (2013). Wildlife reservoirs of brucellosis: *Brucella* in aquatic environments. *In* Brucellosis: recent developments towards 'One Health' (G. Plumb, S. Olsen & G. Pappas, eds). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 32 (1), 89–103.
160. Ho, J.T., Chan, G.C., & Li, J.C. (2015). Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol.* 16, 21.
161. Hooper, L.V., Littman, D.R., & Macpherson, A.J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 336 (6086), 1268-1273.
162. Hotez, P. J., Savioli, L., & Fenwick, A. (2012). Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(2), e1475.
163. Huang, L. Y., Ishii, K. J., Akira, S., Aliberti, J. and Golding, B., Th1-like cytokine induction by heat-killed *Brucella abortus* is dependent on triggering of TLR9. *J. Immunol.* 2005. 175: 3964–3970.
164. Hussein, A. S., & Ramlawi, A. M. (2004). Brucellosis in the West Bank, Palestine. *Saudi Med J*, 25(11), 1640-1643.
165. Imaoka, K., Kimura, M., Suzuki, M., Kamiyama, T., & Yamada, A. (2007). Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR. *Jpn J Infect Dis.* 60(2-3), 137–9.
166. *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo* (2009) (pod red. N.D. Yushchuka, Yu.Ya. Vengerova [Infectious diseases: national leadership. Ed. N.D. Yushchuk, Y.Y. Vengerov]). (pp. 396-406). Moscow: GEOTARMedia.
167. Ismayilova, R., Nasirova, E., Hanou, C., Rivard, R. G., & Bautista, C. T. (2014). Patterns of brucellosis infection symptoms in azerbaijan: a latent class cluster analysis. *Journal of tropical medicine*, 2014, 593873.
168. Jia, B., Zhang, F., Pang, P., Zhang, T., Zheng, R., Zhang, W., ... & Ding, J. (2017). *Brucella* endocarditis: Clinical features and treatment outcomes of 10 cases from Xinjiang, China. *Journal of Infection*, 74(5), 512-514.
169. Jubber, A.S., Gunawardana, D.R., & Lulu, A.R. (1990). Acute pulmonary edema in *Brucella* myocarditis and interstitial pneumonitis. *Chest.* 97, 1008–09.

170. Kadanali, A., Varoglu, E., Kerek, M., & Tasyaran, M.A. (2005). Tc-99m polyclonal human immunoglobulin scintigraphy in brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 11 (6), 480-485.
171. Kalaajieh, W.K. (2000). Epidemiology of human brucellosis in Lebanon in 1997. *Med. et malad. infec.* 30 (1), 43-46.
172. Kapetanovic, R., Parlato, M., Fitting, C., Quesniaux, V., Cavaillon, J.M., & Adib-Conquy, M. (2011). Mechanisms of TNF induction by heat-killed *Staphylococcus aureus* differ upon the origin of mononuclear phagocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 300, C850–859.
173. Kaplan-Türköz, B., Koelblen, T., Felix, C., Candusso, M-P., O’Callaghan, D., Vergunst, A.C., & Terradot, L. (2013). Structure of the Toll/interleukin 1 receptor (TIR) domain of the immunosuppressive Brucella effector BtpA/Btp1/TcpB. *FEBS Lett.* 587, 3412–3416.
174. Karabulut, A.B., Sonmez, E., & Bayindir, Y. (2005). Effect of the treatment of brucellosis on leukocyte superoxide dismutase activity and plasma nitric oxide level. *Clin Biochem.* 42 (2) 130-132
175. Karaoglan, I., Pehlivan, S., Namiduru, M., Pehlivan, M., Kiliñarslan, C., Balkan, Y., & Baydar, I. (2009). TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis. *New Microbiol*, 32(2), 173-8.
176. Kawai, T. & Akira, S. (2006). TLR signaling. *Cell. Death. Differ.* 13, 816–825.
177. Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11(5), 373.
178. Kayaaslan, B., Akinci, E., Baştuğ, A., Eren, S. S., Öngürü, P., But, A., ... & Bodur, H. (2013). Analysis of 161 adult patients with brucellosis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43(2), 187-193.
179. Kazak, E. et. al. (2016). Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Medical Journal.* 57 (11), 624–629. doi: <http://doi.org/10.11622/smedj.2015163>

180. Kazemi, S., Saidijam, M., Hashemi, S. H., Karami, M., Vaisi-Raygani, A., & Alikhani, M. Y. (2016). Analysis of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and their serum levels in patients with brucellosis: a case control study. *Immunological investigations*, 45(2), 107-115.
181. Keen, L.J. (2002). The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol.* 10, 143-6].
182. Keid, L.B., Soares, R.M., Vasconcellos, S.A., Chiebao, D.P., Salgado, V.R., Megid, J. et al. (2007). A polymerase chain reaction for detection of *Brucellacanis* in vaginal swabs of naturally infected bitches. *Theriogenology*. 68(9), 1260–70.
183. Keramat, F., & Hashemi, S. H. (2015). Acute brucellar hepatitis: report of two cases.
184. Kim, S.W., Ramasamy, K., Bouamar, H., Lin, A.P., Jiang, D.F., & Aguiar, R.C.T. (2012). MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-kappa B pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(20), 7865–70.
185. Kokoglu, O. F., Hosoglu, S., Geyik, M. F., Ayaz, C., Akalın, S., Buyukbese, M. A., & Cetinkaya, A. (2006). Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor*, 36(1), 49-51.
186. König, J., Wells, J., Cani, P.D., García-Ródenas, C.L., MacDonald, T., Mercenier, A., et al. (2016). Human intestinal barrier function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 7(10), e196.
187. Kose S, Serin Senger S, Akkoclu G, Kuzucu L, Ulu Y, Ersan G, Oguz F. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):220–3.
188. Krishnan, C., Kaplin, A. I., Graber, J. S., Darman, J. S., & Kerr, D. A. (2005). Recurrent transverse myelitis following neurobrucellosis: immunologic features and beneficial response to immunosuppression. *Journal of neurovirology*, 11(2), 225-231.

189. Kubler-Kielb J. & Vinogradov E. (2013). Reinvestigation of the structure of *Brucella* O-antigens. *Carbohydr. Res.*, 378, 144–147.
190. Kurmanova, G.M., Duseynova, A.K., Kurmanova, K.B., & Spiricheva, N.Kh. (2002). Otsenka immunnogo statusa i differentsirovannaya immunokorreksiya pri brutselleze: Metodicheskie rekomendatsii. Almaty.
191. Kursun, E., Turunc, T., Demiroglu, Y., & Arslan, H. (2013). Evaluation of four hundred and forty seven brucellosis cases. *Internal Medicine*, 52(7), 745-750.
192. Kurtaran, B., Candevir, A., İnal, A. S., Kömür, S., Akyildiz, Ö., Saltoğlu, N., ... & Taşova, Y. (2012). Clinical appearance of brucellosis in adults: fourteen years of experience. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(3), 497-505.
193. Lagadinou, M., Mplani, V., Velissaris, D., Davlouros, P., & Marangos, M. (2019). Myocarditis Caused by *Brucella melitensis* in the Absence of Endocarditis: Case Report and Review of the Literature. *Case reports in medicine*, 2019.
194. Lazcano, H., Mendez, S.L., & Santos, S.J. (2005). Mixedcryoglobulinemia with renal failure, cutaneousvasculitis and peritonitis due to *Brucella melitensis*. *J Infect.* 51, 257–59.
195. Liu, Jingbo, & Xiaotao Zhao (2017). Clinical features and serum profile of inflammatory biomarkers in patients with brucellosis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 11.11, 840-846.
196. Lubani MM, Lulu AR, Araj GF, et al. Pulmonary brucellosis. *Q J Med* 1989;71:319–24.
197. Lulu, A. R., Araj, G. F., Khateeb, M. I., Mustafa, M. Y., Yusuf, A. R., & Fenech, F. F. (1988). Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *QJM: An International Journal of Medicine*, 66(1), 39-54.
198. Maas, K.S., Mendez, M., Zavaleta, M., Manrique, J., Franco, M.P., Mulder, M., et al. (2007). Evaluation of brucellosis by PCR and persistence after treatment in patients returning to the hospital for follow-up. *Am J Trop Med Hyg.* 76(4), 698–702.
199. Macedo, G. C., Magnani, D. M., Carvalho, N. B., Bruna-Romero, O., Gazzinelli, R. T. and Oliveira, S. C., Central role of MyD88-dependent dendritic cell

maturation and proinflammatory cytokine production to control *Brucella abortus* infection. *J. Immunol.* 2008. 180: 1080–1087.

200. Magomedova, S. A., Adilova, M. A., & Gipaeva, G. A. (2015). The functional state of cardiovascular system in patients with different forms of brucellosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 6(3), 36-40.

201. Maier, E., Anderson, R.C., & Roy, N.C. (2014). Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients*. 7(1), 45-73.

202. Mamisashvili E., Kracalik, I.T., Onashvili, T. et al. (2013). Seroprevalence of brucellosis in livestock within three endemic regions of the country of Georgia. *Prev. Vet. Med.* 110 (3-4), 554–557.

203. Manginas, A. et. al. (2008). Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coronary Artery Disease*. 19 (8), 575–582. doi: <http://doi.org/10.1097/mca.0b013e32831286e8>

204. Mantur, B.G., et al. (2004). Childhood brucellosis a microbiological, epidemiological and clinical study. *J. Trop Pediatr.* 50 (3),153–157.

205. Mantur, B.G., Amarnath, S.K. (2008). Brucellosis in India-a review. *J Biosci.* 33, 539-47.

206. Mantur, B. G., & Amarnath, S. K., & Shinde, R. S. (2007). Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian journal of medical microbiology*, 25(3), 188.

207. Maria-Pilar, Jd.B., Dudal, S., Dornand, J., Lafont, V., Loisel, S., Liautard, J., et al. (2005). Cellular bioterrorism: how *Brucella* corrupts macrophage physiology to promote invasion and proliferation. *ClinImmunol.* 114(3), 227-38.

208. Maribel, C. F., Aurora, M. R., Guadalupe, R. V. E., Mendiola-Leticia, S., Ruben, L. S., Iris, E. G., & Virgilio, M. M. (2013). Regulation of cytokine gene expression during *Brucella abortus* infection. *Scientific Research and Essays*, 8(22), 983-991.

209. Martino, L., Elvira, V., & Camps-Valls, G. (2018). Group Importance Sampling for particle filtering and MCMC. *Digital Signal Processing*, 82, 133-151.



210. Matthew, E. Smith & Mahmoud, Shorman (2019). *Brucellosis*.
211. McGiven J., Nicola A., Commander N., Duncombe L., Taylor A.V., Villari S., Dainty A., Thirlwall R., Bouzelmat N., Perrett L., Brew S. & Stack J. (2012). An evaluation of the capability of existing and novel serodiagnostic methods for porcine brucellosis to reduce false positive serological reactions. *Vet. Microbiol.*, 160 (3–4), 378–386.
212. McGiven J.A. (2013). New developments in the immunodiagnosis of brucellosis in livestock and wildlife. *In Brucellosis: recent developments towards ‘One Health’* (G. Plumb, S. Olsen & G. Pappas, eds). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 32 (1), 163–176.
213. Meltzer, E., Sidi, Y., Smolen, G. et al. (2010). Sexually Transmitted Brucellosis in Humans. *Clin Infect Dis.* 51,12–5.
214. Memish, Z., Mah, M.W., Al Mahmoud, S., Al Shaalan, M., & Khan, M.Y. (2000). Brucella Bacteraemia: Clinical and Laboratory Observations in 160 Patients. *J. Infect.* 40, 59–63.
215. Memish, Z. A., Almuneef, M., Mah, M. W., Qassem, L. A., & Osoba, A. O. (2002). Comparison of the Brucella Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 44(2), 129-132.
216. Meng, F., Pan, X., & Tong, W. (2018). Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 13(2), e0191993-e0191993.
217. Mesner, O., Riesenber, K., Biliar, N. et al. (2007). The Many Faces of Human-to-Human Transmission of Brucellosis: Congenital Infection and Outbreak of Nosocomial Disease Related to an Unrecognized Clinical Case. *Clin Infect Dis.* 45, 135–40.
218. Minas, M., Minas, A., Gourgulianis, K., & Stournara, A. (2007). Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece. *Japanese journal of infectious diseases*, 60(6), 362.

219. Mirkamandar, E., Nemati, M., Hayatbakhsh, M. M., Bassagh, A., Khosravimashizi, A., & Jafarzadeh, A. (2018). Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene (rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(3), 283.
220. Modern approaches to treatment: A guide for doctors (ed. by A.A. Shuldyakov, M.G. Romantsov) (2006). Saratov, Saint Petersburg.
221. Moghadampour, M., Eskandari-Nasab, E., & Shabani, F. (2016). Relationship between CD14-159C/T gene polymorphism and acute brucellosis risk. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(3), 247-251.
222. Mohamed, G. Elfaki, et al. (2019). Cytokine Response in Patients with Acute Brucellosis. *EC Microbiology*, 15, 505-510.
223. Molteni, M., Gemma, S., & Rossetti, C. (2016). The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators of inflammation*, 6978936-6978936.
224. Moreno, E., & Moriyón, I. (2002). *Brucella melitensis*: a nasty bug with hidden credentials for virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 1-3.
225. Moreno, E., Cloeckert A., & Moriyon I. (2002). *Brucella* evolution and taxonomy. *Vet. Microbiol.* 90, 209 -227.
226. Mukherjee, S., Karmakar, S., & Babu, S. P. S. (2016). TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(2), 193-204.
227. Muma, J. B., et al. (2011). *Brucella* seroprevalence of the Kafue lechwe (*Kobus leche kafuensis*) and Black lechwe (*Kobus leche smithemani*): exposure associated to contact with cattle. *Preventive veterinary medicine*. 100.3-4, 256-260.
228. Muraca, M., Putignani, L., Fierabracci, A., Teti, A., & Perilongo, G. (2015). Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease. *Discov Med.* 19(106), 343-348.

229. Musallam, I. I., et al. (2006). Systematic review of brucellosis in the Middle East: disease frequency in ruminants and humans and risk factors for human infection. *Epidemiology & Infection* . 144.4, 671-685.
230. Nagalingam, Mohandoss, et al. (2012). Molecular typing of *Brucella* species isolates from livestock and human. *Tropical animal health and production*. 44.1, 5-9.
231. Nakao, R., Hasegawa, H., Ochiai, K., Takashiba, S., Ainai, A., Ohnishi, M. et al. (2011). Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* elicits mucosal immune response. *PLoS One*. 6(10), e26163.
232. Nassaji, M., Govhary, A., & Ghorbani, R. (2015). Epidemiological, clinical and laboratory findings in adult patients with acute brucellosis: A case-control study. *Acta Medica Mediterranea*, 1319-1325.
233. Nematollahi, S., Ayubi, E., Karami, M., Khazaei, S., Shojaeian, M., Zamani, R., ... & Gholamalinee, B. (2017). Epidemiological characteristics of human brucellosis in Hamadan Province during 2009–2015: results from the National Notifiable Diseases Surveillance System. *International Journal of Infectious Diseases*, 61, 56-61.
234. Netea, Mihai G., Cisca Wijmenga, & Luke AJ O'Neill (2012). Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nature immunology*. 13.6, 535.
235. Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., ... & Mackie, A. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1), 6-19.
236. Nicoletti, Paul (2010). Brucellosis: past, present and future. *Prilozi*. 31.1, 21-32.
237. Njeru, J., Wareth, G., Melzer, F., Henning, K., Pletz, M. W., Heller, R., & Neubauer, H. (2016). Systematic review of brucellosis in Kenya: disease frequency in humans and animals and risk factors for human infection. *BMC public health*, 16(1), 853.

238. Nourbakhsh, F., Borooni, S., Barangi, S., & Tajbakhsh, E. (2017). Diagnosis of clinical and laboratory findings of brucellosis in Isfahan. *International Archives of Health Sciences*, 4(2), 48.
239. O'Connell, R.M., Rao, D.S., & Baltimore, D. (2012). MicroRNA regulation of inflammatory responses. *Annu Rev Immunol.* 30, 295–312.
240. Oliveira, S. C., de Almeida, L. A., Carvalho, N. B., Oliveira, F. S. and Lacerda, T. L., Update on the role of innate immune receptors during *Brucella abortus* infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2012. 148: 129–135.
241. Oliveira, S. C., de Oliveira, F. S., Macedo, G. C., de Almeida, L. A., & Carvalho, N. B. (2008). The role of innate immune receptors in the control of *Brucella abortus* infection: toll-like receptors and beyond. *Microbes and Infection*, 10(9), 1005-1009.
242. O'Neill, L. A., Bryant, C. E., & Doyle, S. L. (2009). Therapeutic targeting of Toll-like receptors for infectious and inflammatory diseases and cancer. *Pharmacological reviews*, 61(2), 177-197.
243. Orchard, R.C., Alto, N.M. (2012). Mimicking GEFs: A Common Theme For Bacterial Pathogens. *Cell Microbiol.* 14, 10–18.
244. Ozturk-Engin, D., Erdem, H., Gencer, S., Kaya, S., Baran, A. I., Batirel, A., ... & Ulug, M. (2014). Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(7), 1253-1262.
245. Pakzad, R., Pakzad, I., Safiri, S., Shirzadi, M. R., Mohammadpour, M., Behroozi, A., ... & Janati, A. (2018). Spatiotemporal analysis of brucellosis incidence in Iran from 2011 to 2014 using GIS. *International Journal of Infectious Diseases*, 67, 129-136.
246. Pandit, V. R., Seshadri, S., Valsalan, R., Bahuleyan, S., Vandana, K. E., & Kori, P. (2010). Acute brucellosis complicated by fatal myocarditis. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(4), e358-e360.
247. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2005). Brucellosis. *N Engl J Med.* 352 (22), 2325–2336.

248. Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2006). The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*, 6(2), 91-99.
249. Plumb, Glenn Edward (2013). Introduction. Brucellosis: recent developments towards 'One Health'. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. 32.1, 13.
250. Poester, F.P., Samartino, L.E. & Santos, R.L. (2013). Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. In Brucellosis: recent developments towards 'One Health' (G. Plumb, S. Olsen & G. Pappas, eds). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 32 (1), 105–115.
251. Priyanka, Shringi, B. N., Choudhary, O. P., & Kashyap, S. K. (2019). Cytokines in brucellosis: biological rhythm at the interface of innate and adaptive immunity. *Biological Rhythm Research*, 1-13.
252. Qasem, Jafar A., et al. (2015). Characterization and evaluation of an arbitrary primed Polymerase Chain Reaction (PCR) product for the specific detection of Brucella species. *Saudi journal of biological sciences*. 22.2, 220-226.
253. Queipo-Ortuno, M.I., Colmenero, J.D., Baeza, G. et al. (2005). Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay with Serum and PCR–Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Whole Blood Samples for the Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Infect Dis*. 40, 260–64
254. Radhakrishnan, G.K., Harms, J.S., & Splitter, G.A. (2011). Modulation of microtubule dynamics by a TIR domain protein from the intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Biochem J*. 439, 79–83.
255. Rahil, A. I., Othman, M., Ibrahim, W., & Mohamed, M. Y. (2014). Brucellosis in Qatar: a retrospective cohort study. *Qatar medical journal*, 2014(1), 4.
256. Ranjbar, M. (2015). *Treatment of brucellosis*, (pp. 171-184). In: Baddour M. (ed.). Updates on Brucellosis. InTech, Teheran.
257. Rasouli, M., & Moravej, A. (2013). Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis. *Iranian Journal of Immunology*. 10 (3), 158–166. URL: [http://iji.sums.ac.ir/article\\_16830.html](http://iji.sums.ac.ir/article_16830.html);

258. Rasouli, M., & Kiany, S. (2007). Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*, 38(1), 49-53.
259. Reza, M. A., Samira, A., Hossein, H. A., Behnam, S., Mohammad, A., Ronak, M. Z., & Saeede, M. (2017). Serum interferon-gamma and interleukin-4 in patients with brucellosis before and after treatment. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 7(7), 396-400.
260. Rezazadeh, M., Hajilooi, M., Rafiei, A., Haidari, M., Nikoopour, E., Kerammatt, F., ... & Hashemi, H. (2006). TLR4 polymorphism in Iranian patients with brucellosis. *Journal of infection*, 53(3), 206-210.
261. Robinson, A. (2010). *Brucella melitensis in Eurasia and the Middle East*. FAO technical meeting in collaboration with WHO and OIE, 11–14 May 2009, Rome. FAO Animal Health Proceedings. 10, 13-14.
262. Rodríguez-Zapata, M., Matías, M.J., Prieto, A., Jonde, M.A., Monserrat, J., Sánchez, L., et al. (2010). Human Brucellosis Is Characterized by an Intense Th1 Profile Associated with a Defective Monocyte Function. *Infect Immun*. 78, 3272-9.
263. Romero, M. M., Basile, J. I., Corra Feo, L., López, B., Ritacco, V., & Alemán, M. (2016). Reactive oxygen species production by human dendritic cells involves TLR2 and dectin-1 and is essential for efficient immune response against Mycobacteria. *Cellular microbiology*, 18(6), 875-886.
264. Round, J.L., & Mazmanian, S.K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 9(5), 313-323.
265. Rubach M. P. et. al. (2013). Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 26 (5), 404–412. doi: <http://doi.org/10.1097/qco.0b013e3283638104>
266. Rudofsky, Jr. G. et. al. (2009). The -174G>C IL-6 Gene Promoter Polymorphism and Diabetic Microvascular Complications. *Hormone and Metabolic Research*. 41 (4), 308–313. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0028-1119373> 11.

267. Saha, Sumit, Debkishore Gupta, & Satadal Das (2013). Autoimmune changes in human brucellosis. *Int J Biopharm.* 4.2, 131-4.
268. Sasan, M.S., Nateghi, M., Bonyadi, B., Aelami, M.H. (2012). Clinical features and long term prognosis of childhood brucellosis in northeast iran. *Iran. J. Pediatr.* 22(3), 319–325.
269. Sathyanarayanan, V., Razak, A., Saravu, K., Ananthakrishna, S. B., Prabhu, M. M., & Vandana, K. E. (2011). Clinical profile of brucellosis from a tertiary care center in southern India. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 4(5), 397-400.
270. Sato, K., Kumita, W., Ode, T., Ichinose, S., Ando, A., Fujiyama, Y. et al. (2010). OmpA variants affecting the adherence of ulcerative colitis-derived *Bacteroides vulgatus*. *J Med Dent Sci.* 57(1), 55-64.
271. Savas, L., Onlen, Y., Savas, N., Yapar, A. F., Aydin, M., & Tugal, O. (2007). Prospective evaluation of 140 patients with brucellosis in the southern region of Turkey. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 15(2), 83-88.
272. Scian, R., Barrionuevo, P., Giambartolomei, G. H., De Simone, E. A., Vanzulli, S. I., Fossati, C. A., ... & Delpino, M. V. (2011). Potential role of fibroblast-like synoviocytes in joint damage induced by *Brucella abortus* infection through production and induction of matrix metalloproteinases. *Infection and immunity*, 79(9), 3619-3632.
273. Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 90(3), 859-904.
274. Seleem, M.N., Boyle, S.M., Sriranganathan, N. (2010). Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology.* 140, 392–398.
275. Sengupta, D., Koblansky, A., Gaines, J., Brown, T., West, A. P., Zhang, D., ... & Ghosh, S. (2010). Subversion of innate immune responses by *Brucella* through the targeted degradation of the TLR signaling adapter, MAL. *The journal of immunology*, 184(2), 956-964.
276. Shen, Y., Giardino Torchia, M.L., Lawson, G.W., Karp, C.L., Ashwell, J.D., & Mazmanian, SK. (2012). Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. *Cell Host Microbe.* 12(4), 509-520.

277. Shen, Y. (2012). *Interkingdom communication of a bacterial mutualist and its mammalian host* (Doctoral dissertation, California Institute of Technology). Presented for the Ph.D., California. California Institute of Technology.
278. Shi, Y., Gao, H., Pappas, G., Chen, Q., Li, M., Xu, J., ... & Rouzi, Z. (2018). Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. *PloS one*, *13*(11), e0205500-e0205500.
279. Siadat, S.D., Vaziri, F., Eftekhary, M., Karbasian, M., Moshiri, A., Aghasadeghi, M.R., et al. (2015). Preparation and evaluation of a new lipopolysaccharide- based conjugate as a vaccine candidate for brucellosis. *Osong Public Health Res Perspect*. *6*(1), 9-13.
280. Singh, V. K., Gupta, V. K., Shivasharanappa, N., Singh, A., Bhat, S., Kumar, R., & Gururaj, K. (2015). Differential Toll-Like Receptor and Cytokine Gene Expression Profiles in Natural Caprine Brucellosis. *Journal of pure and applied microbiology*, *9*(2), 1015-1023.
281. Singha, H., Mallick, A.I., Jana, C., Fatima, N., Owais, M., & Chaudhuri, P. (2011). Coimmunization with interleukin-18 enhances the protective efficacy of liposomes encapsulated recombinant Cu–Zn superoxide dismutase protein against *Brucella abortus*. *Vaccine*. *29*(29), 4720-7.
282. Skalsky, K., Yahav, D., Bishara, J., Pitlik, S., Leibovici, L., & Paul, M. (2008). Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, *336*(7646), 701-704.
283. Skendros, P., Pappas, G., & Boura, P. (2011). Cell-mediated immunity in human brucellosis. *Microbes Infect*. *13*(2), 134-42.
284. Snyder, G.A., Deredge, D., Waldhuber, A., Fresquez, T., Wilkins, D.Z., Smith, P.T., Duerr, S., Cirl, C., Jiang, J., Jennings, W., ... & Xiao, T. (2014). TS: Crystal structures of the TIR domains from the Brucella protein TcpB and host adapter TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J Biol Chem*. *14*, 289, 669–679.
285. Sofian, M., Aghakhani, A., Velayati, A. A., Banifazl, M., Eslamifar, A., & Ramezani, A. (2008). Risk factors for human brucellosis in Iran: a case–control study. *International journal of infectious diseases*, *12*(2), 157-161.



286. Solís, J., G. del Pozo, & J. Solera (2015). *Treatment of human brucellosis-review of evidence from clinical trials*, (pp. 186–189). In: Baddour M. (eds). *Updates on Brucellosis*. InTech, Villarrobledo, Albacete.
287. Takahashi, H., Tanaka, S., Yoshida, K. et al. (1996). An unusual case of brucellosis in Japan: difficulties in the differential diagnosis from pulmonary tuberculosis. *Intern Med.* 35, 310–14.
288. Tongtawee, T., Bartpho, T., Kaewpitoon, S., Kaewpitoon, N., Dechsukhum, C., Leraanansaksiri, W., ... & Panpimanmas, S. (2018). Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. *European Journal of Cancer Prevention*, 27(2), 118.
289. Troy, E.B., & Kasper, D.L. (2010). Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 15, 25-34.
290. Tuon, F.F., Gondolfo, R.B., & Cerchiari, N. (2017). Human-to-human transmission of *Brucella* - asystematic review. *Tropical Med Int Health*. 22(5), 539–46.
291. Turan, H., Serefhanoglu, K., Karadeli, E., Togan, T., & Arslan, H. (2011). Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Internal Medicine*, 50(5), 421-428.
292. Uluğ, M., Celen, M. K., & Ayaz, C. (2010). An unusual presentation of brucellosis: acute hepatitis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14(6), 641-642.
293. Vereecke, L., Beyaert, R., & van Loo, G. (2011). Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease. *Trends Mol Med*. 17(10), 584-593.
294. Vrioni, G., Pappas, G., Priavali, E., Gartzonika, C., & Levidiotou, S. (2008). An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis*. 46(12), e131-6.
295. Wallach, J.C., Giambartolomei, G.H., Baldi, P.C. et al. (2004). Human Infection with M- Strain of *Brucella canis*. *Emer Infect Dis*. 10, 146–48.10.

296. Wattam, A.R., Abraham, D., Dalay, O., ... & Zhang Y. (2014). Sobral BW: PATRIC, the bacterial bioinformatics database and analysis resource. *Nucleic Acids Res.* 42, D581–D591.
297. Weiss, D. S., Takeda, K., Akira, S., Zychlinsky, A. & Moreno, E. (2005). MyD88, but not toll-like receptors 4 and 2, is required for efficient clearance of *Brucella abortus*. *Infect. Immun.* 73, 5137–5143.
298. Welburn, S.C., Beange, I., Ducrotoy, M.J., & Okello, A.L. (2015). The neglected zoonoses—the case for integrated control and advocacy. *Clin Microbiol Infect.* 21(5), 433–43.
299. Wolf, J., Rose-John, S., & Garbers, C. (2014). Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*, 70(1), 11-20.
300. World Organisation for Animal Health (OIE) (2012). – Chapter 2.4.3. Bovine brucellosis. *In* Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 7th Ed. OIE, Paris.
301. Woting, A., & Blaut M. (2016). The intestinal microbiota in metabolic disease. *Nutrients*. 8(4), 202.
302. Yagupsky, P., Peled, N., Riesenber, K. et al. (2000). Exposure of hospital personnell to *Brucella melitensis* and occurrence of laboratory acquired disease in an endemic area. *J. Infect. Dis.* 32 (1), 31-35.
303. Yasmin, B., & Lone, S. A. (2015). Brucellosis: An economically important infection. *J Med Microb Diagn*, 4(208), 2161-0703.
304. Yilmaz, B., Ozdemir, G., Aktas, E., Komur, B., Alfidan, S., Memisoglu, S., & Duymuş, T. M. (2016). Brucellosis suspicion is the most important criterion for diagnosis particularly in endemic regions. *The open orthopaedics journal*, 10, 7.
305. Young, E.J. (2010). *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases, (pp.2921-5). 7th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone.
306. Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M., & Sadeghipour, P. (2012). Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).

307. Yu, S., & Gao, N. (2015). Compartmentalizing intestinal epithelial cell toll-like receptors for immune surveillance. *Cell Mol Life Sci.* 72(17), 3343-3353.
308. Yu, W.C., Chan, R.W., Wang, J., Travanty, E.A., Nicholls, J.M., Peiris, J.S., Mason, R.J., & Chan, M.C. (2011). Viral replication and innate host responses in primary human alveolar epithelial cells and alveolar macrophages infected with influenza H5N1 and H1N1 viruses. *J. Virol.* 85, 6844–6855.
309. Zeinalian Dastjerdi, M., Fadaei Nobari, R., & Ramazanpour, J. (2012). Epidemiological features of human brucellosis in central Iran, 2006-2011. *Public Health.* 126(12), 1058–62. doi: 10.1016/j.puhe.2012.07.001. PubMed: 22884862.
310. Zheng, K., Chen, D.S., Wu, Y.Q., Xu, X.J., Zhang, .H, Chen, C.F., Chen, H.C., Liu, Z.F. (2012). MicroRNA Expression Profile in RAW264.7 cells in Response to *Brucella melitensis* Infection. *Int J Biol Sci.* 8(7), 1013–22.
311. Ziakas, P. D., Prodromou, M. L., El Khoury, J., Zintzaras, E., & Mylonakis, E. (2013). The role of TLR4 896 A> G and 1196 C> T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. *PloS one*, 8(11), e81047.
312. Zinsstag, J., Schelling, E., Solera, J., Blasco, J.M., & Moriyo'n, I (2011). *Brucellosis*. In: Palmer SR, Soulsby L, Torgeson PR, Brown DG, editors. Handbook of Zoonoses. Oxford & New York: Oxford University Press.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

#### *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. IL-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. Особенности 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. Полиморфизм TLR-4 у больных острым бруцеллезом в Республике Азербайджан. 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 IL-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. Особенность распространенности полиморфизма (-174 G/C) гена ІЛ-6 и его связь с уровнем ІЛ-6 в сыворотке крови у больных с острой формой бруцеллеза в Азербайджане. АТJ. 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 ІЛ-4 и его связь с уровнем ІЛ-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 Є. 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, ІЛ-4 та ІЛ-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 иммунореабилитации (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.

## ДОДАТОК Б

### Апробація результатів дослідження:

- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 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-практична конференція з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2016)
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (Вінниця, 2016)
- науково-практична конференція 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)
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018)
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 2018)
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2018)
- Всеукраїнської науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019)
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2019).



## ДОДАТОК В

**Текст програмного модулю моделі прогнозу виникнення ускладнень  
гострого бруцельозу з боку гепатобіліарної та серцево-судинної системи**

```
#####BIVARIATE PROBIT MODEL#####
```

```
pkg <- "R2WinBUGS"
```

```
library(pkg, character.only = TRUE)
```

```
WD<-"Dissertations/BUGS/MANOVA"
```

```
TD <- getwd()
```

```
if(!is.null(WD) & WD!=TD) setwd(WD)
```

```
Gdata<-read.table("Gdata.txt", header=TRUE)
```

```
adata<-within(Gdata, {
```

```
ALT<-(ALT0-40)/40; AST<-(AST0-40)/40; Hb<-(Hb0-120)/120; L<-(L0-10)/10;
```

```
Tromb<-(Tromb0-180)/180; Soe<-(Soe0-10)/10; C<-(C0-9)/9;
```

```
IL4<-(IL40-7)/7; IL6<-(IL60-10)/10; TLR2<-(TLR20-3500)/3500; TLR4<-(TLR40-  
300)/300
```

```
rm(X.,T,Splen,ALT1,ALT0,AST1,AST0,Hb1,Hb0,L1,L0,Tromb1,Tromb0,Soe1,Soe0,  
C1,C0,IL41,IL40,IL61,IL60,TLR21,TLR20,TLR41,TLR40,Er0,Er1)
```

```
})
```

```
Y<-as.matrix(adata[,3:4])
```

```
N<-dim(Y)[1]
```

```
J<-dim(Y)[2]
```

```
model.file <- "WinBugModel.txt"
```

```
cat("model {
```

```
for (i in 1:N) { W[i,1:2] ~ dmnorm(mu[i,1:2],Prec[,i]) I(L[i,1:2],U[i,1:2])
```

```
Wnew[i,1:2] ~ dmnorm(mu[i,1:2],Prec[,i])
```

```
for (j in 1:J) { L[i,j] <- -10*equals(Y[i,j],0)
```

```
U[i,j] <- 10*equals(Y[i,j],1)
```

```
mu[i,j] <- const[j] + bGen[j]*Gender[i]+ bAge[j]*Age[i] + bALT[j]*ALT[i] +  
bAST[j]*AST[i] +bHb[j]*Hb[i]
```

```

+bL[j]*Leuk[i]          +bTromb[j]*Tromb[i]          +bSoe[j]*Soe[i]          +bC[j]*C[i]
+bTLR2[j]*TLR2[i] +bTLR4[j]*TLR4[i] +bIL4[j]*IL4[i] +bIL6[j]*IL6[i]
+      bPolymIL4[j,      PolymIL4[i+1]*PolymIL4[i]+      bPolymIL6[j,
PolymIL6[i+1]*PolymIL6[i]
+      bPolyTLR2[j,      PolyTLR2[i+1]*PolyTLR2[i]+      bPolyTLR4[j,
PolyTLR4[i+1]*PolyTLR4[i]
## Predictive check: inverse cond. predictive ordinates (iCPO)
LLk[i,j] <- Y[i,j]*log(phi(mu[i,j]))+(1-Y[i,j])*log((1-phi(mu[i,j])))}
iCPO[i] <- 1/exp(sum(LLk[i,]))
}
rho ~ dunif(-1,1)
Prec[1:2,1:2] <- inverse(V[,])
V[1,1] <- 1; V[2,2] <- 1; V[1,2] <- rho; V[2,1] <- rho
for( j in 1 : J) {
const[j]~dnorm(0, 0.01)
bGen[j]~dnorm(0, 0.01)
bAge[j]~dnorm(0, 0.01)
bALT[j]~dnorm(0, 0.01)
bAST[j]~dnorm(0, 0.01)
bHb[j]~dnorm(0, 0.01)
bL[j]~dnorm(0, 0.01)
bTromb[j]~dnorm(0, 0.01)
bSoe[j]~dnorm(0, 0.01)
bC[j]~dnorm(0, 0.01)
bTLR2[j]~dnorm(0, 0.01)
bTLR4[j]~dnorm(0, 0.01)
bIL4[j]~dnorm(0, 0.01)
bIL6[j]~dnorm(0, 0.01)
bPolymIL4[j, 1]<-0
bPolymIL6[j, 1]<-0

```

```

bPolyTLR2[j, 1]<-0
bPolyTLR4[j, 1]<-0
for(k in 2:3) {
bPolymIL4[j, k]~dnorm(0, 0.01)
bPolymIL6[j, k]~dnorm(0, 0.01)
bPolyTLR2[j, k]~dnorm(0, 0.01)
bPolyTLR4[j, k]~dnorm(0, 0.01)
}
## Posterior predictive check with coefficients of variation (CV)
PPC[j] <- step(CV[2,j]-CV[1,j])
Var[1,j] <- pow(sd(W[,j]),2); M[1,j] <- mean(W[,j]);
Var[2,j] <- pow(sd(Wnew[,j]),2); M[2,j] <- mean(Wnew[,j]);
for (k in 1:2) {
CV[k,j] <- Var[k,j]/M[k,j]}
}
}", file=model.file)
Gender<-adata$Gender
Age<-adata$Age
PolymIL4<-adata$PolymIL4
PolymIL6<-adata$PolymIL6
PolyTLR2<-adata$PolyTLR2
PolyTLR4<-adata$PolyTLR4
ALT<-adata$ALT
AST<-adata$AST
Hb<-adata$Hb
Leuk<-adata$L
Tromb<-adata$Tromb
Soe<-adata$Soe
C<-adata$C
TLR2<-adata$TLR2

```

```

TLR4<-adata$TLR4
IL4<-adata$IL4
IL6<-adata$IL6
data<-list("Y", "Gender", "Age", "PolymIL4", "PolymIL6", "PolyTLR2", "PolyTLR4",
"TLR2", "TLR4", "IL4", "IL6","ALT", "AST", "Hb", "Leuk","Tromb", "Soe", "C",
"N", "J")
inits <- function(){
list(rho=0,
const=rep(0,times= J), bGen=rep(0, times= J), bAge=rep(0, times= J),
bALT=rep(0, times= J), bAST=rep(0, times= J), bHb=rep(0, times= J), bL=rep(0,
times= J),
bTromb=rep(0, times= J), bSoe=rep(0, times= J), bC=rep(0, times= J),
bTLR2=rep(0, times= J), bTLR4=rep(0, times= J), bIL4=rep(0, times= J), bIL6=rep(0,
times= J),
bPolymIL4 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=J), .Dim = c(J, 3)),
bPolymIL6 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=J), .Dim = c(J, 3)),
  bPolyTLR2 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=J), .Dim = c(J, 3)),
  bPolyTLR4 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=J), .Dim = c(J, 3))
)
}
parameters <- c( "rho", "bGen", "bAge",
  "bPolymIL4", "bPolymIL6", "bPolyTLR2", "bPolyTLR4",
  "bIL4", "bIL6", "bTLR2", "bTLR4",
  "bALT", "bAST", "bHb", "bL", "bTromb", "bSoe", "bC", "iCPO",
"PPC","const")
results <- bugs(data=data, inits=inits, parameters.to.save=parameters,
  model="WinBugModel.txt", debug=TRUE,
  n.chains=1, n.iter=5000, bugs.seed=1966,
  bugs.directory="/WinBugs14/",
  working.directory=WD,

```

```
clearWD=FALSE,  
DIC=FALSE,  
codaPkg=FALSE,  
useWINE=TRUE,  
WINE="/opt/local/bin/wine",  
WINEPATH="/opt/local/bin/winpath"  
)  
plot(results)
```

## ДОДАТОК Г

### Текст програмних модулів моделі оцінки ефективності методів лікування гострого бруцельозу за динамікою нормалізації клініко-лабораторних показників та показників отриманих в ході проведення інструментальних методів дослідження

Програмні модулі працюють в середовищі R. Для цього текст програми слід скопіювати у новостворений файл скрипту і замінити директорії розташування файлу даних через змінну WD та місцезнаходження WinBUGS через опцію bugs.directory=

```
#####MANCOVA MODEL#####
```

```
pkg <- "R2WinBUGS"
```

```
library(pkg, character.only = TRUE)
```

```
WD<-"D:\\Dissertations\\BUGS\\MANOVA"
```

```
TD <- getwd()
```

```
if(!is.null(WD) & WD!=TD) setwd(WD)
```

```
Gdata<-read.table("Gdata.txt", header=TRUE)
```

```
adata<-within(Gdata, {
```

```
  ALT<-(ALT1-ALT0)/40; AST<-(AST1-AST0)/40; Hb<-(Hb1-Hb0)/120; L<-(L1-  
L0)/10; Tromb<-(Tromb1-Tromb0)/180; Soe<-(Soe1-Soe0)/10; C<-(C1-C0)/9; IL4<-  
(IL41-IL40)/7; IL6<-(IL61-IL60)/10; TLR2<-(TLR21-TLR20)/3500; TLR4<-(TLR41-  
TLR40)/300
```

```
rm(X.,ALT1,ALT0,AST1,AST0,Hb1,Hb0,L1,L0,Tromb1,Tromb0,Soe1,Soe0,C1,C0,IL  
41,IL40,IL61,IL60,TLR21,TLR20,TLR41,TLR40,Er0,Er1)
```

```
})
```

```
#par(mfrow=c(4,3))
```

```

#hist(adata$TLR4, xlab="TLR4", main="")
#hist(adata$TLR2, xlab="TLR2", main="")
#hist(adata$IL6, xlab="IL6", main="")
#hist(adata$IL4, xlab="IL4", main="")
#hist(adata$C, xlab="CR", main="")
#hist(adata$Soe, xlab="ШОЕ", main="")
#hist(adata$Tromb, xlab="Тромбоцити", main="")
#hist(adata$L, xlab="Луйкоцити", main="")
#hist(adata$Hb, xlab="Hb", main="")
#hist(adata$AST, xlab="AST", main="")
#hist(adata$ALT, xlab="ALT", main="")

```

```
Y<-as.matrix(adata[,11:21])
```

```
N<-dim(Y)[1]
```

```
J<-dim(Y)[2]
```

```
model.file <- "WinBugModel.txt"
```

```
cat("model {
```

```
    for( i in 1 : N ) {
```

```
        Y[i ,1:J] ~ dmnorm(mu[i,1:J], R[ , ])
```

```
        for( j in 1 : J ) {
```

```
mu[i,j] <- const[j] + bGen[j]*Gender[i]+ bAge[j]*Age[i] + bTreatment[j]*Treatment[i]
+ bHepar[j]*Hepar[i] + bSplen[j]*Splen[i]+ bCard[j]*Card[i] + bPolymIL4[j,
PolymIL4[i]+1]*PolymIL4[i]+ bPolymIL6[j, PolymIL6[i]+1]*PolymIL6[i] +
bPolyTLR2[j, PolyTLR2[i]+1]*PolyTLR2[i]+ bPolyTLR4[j,
PolyTLR4[i]+1]*PolyTLR4[i] + bTrHepar[j]*TrHepar[i]+bTrCard[j]*TrCard[i]

```

```
    }
```

```
}
```

```

for( j in 1 : J) {
  const[j]~dnorm(0, 0.01)
  bGen[j]~dnorm(0, 0.01)
  bAge[j]~dnorm(0, 0.01)
  bHepar[j]~dnorm(0, 0.01)
  bSplen[j]~dnorm(0, 0.01)
  bCard[j]~dnorm(0, 0.01)
  bTrHepar[j]~dnorm(0, 0.01)
  bTrCard[j]~dnorm(0, 0.01)
  bTreatmeans[j]<-0

```

```

  bPolymIL4[j, 1]<-0
  bPolymIL6[j, 1]<-0
  bPolyTLR2[j, 1]<-0
  bPolyTLR4[j, 1]<-0

```

```

      for(l in 2:3) {
        bPolymIL4[j, l]~dnorm(0, 0.01)
        bPolymIL6[j, l]~dnorm(0, 0.01)
        bPolyTLR2[j, l]~dnorm(0, 0.01)
        bPolyTLR4[j, l]~dnorm(0, 0.01)
      }
    }

```

```

bTreatment[1:J]~dmnorm(bTreatmeans[], W[,])

```

```

R[1:J , 1:J] ~ dwish(Omega[ , ], J)
W[1:J , 1:J] ~ dwish(W0[ , ], J)

```



```
}", file=model.file)
```

```
Gender<-adata$Gender
```

```
Age<-adata$Age
```

```
Treatment<-adata$T
```

```
Hepar<-adata$Hepar
```

```
Splen<-adata$Splen
```

```
Card<-adata$Card
```

```
PolymIL4<-adata$PolymIL4
```

```
PolymIL6<-adata$PolymIL6
```

```
PolyTLR2<-adata$PolyTLR2
```

```
PolyTLR4<-adata$PolyTLR4
```

```
TrHepar<-adata$Hepar*adata$T
```

```
TrCard<-adata$Card*adata$T
```

```
DA<-cov(Y)*J
```

```
Omega<-solve(DA)
```

```
W0<-solve(diag(J)*J)
```

```
data<-list("Y", "Treatment", "Gender", "Age", "Hepar", "Splen", "Card", "TrHepar",
"TrCard", "PolymIL4", "PolymIL6", "PolyTLR2", "PolyTLR4", "N", "J", "Omega",
"W0")
```

```
inits <- function(){
```

```
  list(R = structure(.Data = rep(0, times=J^2), .Dim = c(11, 11)),
```

```
    W = structure(.Data = rep(0, times=J^2), .Dim = c(11, 11)),
```

```

const=rep(0,times= J), bGen=rep(0, times= J), bAge=rep(0, times= J), bHepar=rep(0,
times= J), bSplen=rep(0, times= J), bCard=rep(0, times= J), bTrHepar=rep(0, times= J),
bTrCard=rep(0, times= J),
bPolymIL4 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=11), .Dim = c(11, 3)),
bPolymIL6 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=11), .Dim = c(11, 3)),
bPolyTLR2 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=11), .Dim = c(11, 3)),
bPolyTLR4 = structure(.Data = rep(c(NA, 0, 0), each=11), .Dim = c(11, 3)),
bTreatment=rep(0, times= J)
)
}

```

```

parameters <- c( "bTreatment", "bGen", "bAge", "bHepar", "bSplen", "bCard",
"bTrHepar", "bTrCard",
"bPolymIL4", "bPolymIL6", "bPolyTLR2", "bPolyTLR4", "W")

```

```

results <- bugs(data=data, inits=inits, parameters.to.save=parameters,
model="WinBugModel.txt", debug=TRUE,
n.chains=1, n.iter=5000, bugs.seed=1966,
bugs.directory="C:/WinBUGS",
working.directory=WD,
clearWD=FALSE,
DIC=FALSE,
codaPkg=FALSE)

```

```

plot(results)
# Hotelling T-squared test
# Treatment Effect
beta<-results$sims$mean$bTreatment
betaCov<-results$sims$mean$W
testTreatment<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(testTreatment, J,1, lower.tail = FALSE)

```

```

# Treatment*Card Effect
beta<-results$sims$mean$bTrCard
betaCov<-diag(results$sims$sd$bTrCard^2)
testTrCard<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(testTrCard, J,1, lower.tail = FALSE)
# Treatment*Hepar Effect
beta<-results$sims$mean$bTrHepar
betaCov<-diag(results$sims$sd$bTrHepar^2)
testTrHepar<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(testTrHepar, J,1, lower.tail = FALSE)
# PolymIL4 Effect
beta<-results$sims$mean$bPolymIL4[,2]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymIL4[,2]^2)
test1PolymIL4<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test1PolymIL4, J,1, lower.tail = FALSE)
beta<-results$sims$mean$bPolymIL4[,3]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymIL4[,3]^2)
test2PolymIL4<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test2PolymIL4, J,1, lower.tail = FALSE)
# PolymIL6 Effect
beta<-results$sims$mean$bPolymIL6[,2]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymIL6[,2]^2)
test1PolymIL6<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test1PolymIL6, J,1, lower.tail = FALSE)
beta<-results$sims$mean$bPolymIL6[,3]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymIL6[,3]^2)
test2PolymIL6<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test2PolymIL6, J,1, lower.tail = FALSE)
# bPolymTLR2 Effect
beta<-results$sims$mean$bPolymTLR2[,2]

```

```

betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymTLR2[,2]^2)
test1PolymTLR2<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test1PolymTLR2, J,1, lower.tail = FALSE)
beta<-results$sims$mean$bPolymTLR2[,3]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymTLR2[,3]^2)
test2PolymTLR2<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test2PolymTLR2, J,1, lower.tail = FALSE)
# bPolymTLR4 Effect
beta<-results$sims$mean$bPolymTLR4[,2]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymTLR4[,2]^2)
test1PolymTLR4<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test1PolymTLR4, J,1, lower.tail = FALSE)

beta<-results$sims$mean$bPolymTLR4[,3]
betaCov<-diag(results$sims$sd$bPolymTLR4[,3]^2)
test2PolymTLR4<-t(beta)%*%solve(betaCov)%*%beta/J
pf(test2PolymTLR4, J,1, lower.tail = FALSE)

```

## ДОДАТОК Д

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



**Клинико-эпидемиологическая лаборатория при  
Азербайджанском Медицинском Университете**

Ул. С. Вургуня 165  
Баку, Азербайджан

Телефон: (+994 12) 595 28 46;  
Моб.: (+994 77) 610 00 01

E-mail: [atuepid@yahoo.com](mailto:atuepid@yahoo.com)  
[atuepid@gmail.com](mailto:atuepid@gmail.com)

**Заведующий клиники  
эпидемиологической лаборатории**  
**к.м.н. А. Агаева**  
Руководитель учреждения, где проведено внедрение  
\_\_\_\_\_ 2019 г.

#### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Изучение особенностей острого бруцеллеза с учетом эпидемиологических и клинико-иммунологических показателей.  
наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>
2. Эпидемиологическая лаборатория при АМУ, г. Баку, ул. Самеда Вургуня 165, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>
3. Источник информации: Гусейнов Э. М. Особенности острого бруцеллеза в Азербайджанской Республике // EUREKA: Health Sciences. - 2016. - №. 6 - С. 10-15.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>
4. Внедрено: Эпидемиологическая лаборатория при АМУ г. Баку  
Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>3</sup>
5. Сроки внедрения<sup>4</sup>: 3 года
6. Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 120 (сто двадцать)
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
Клинико-эпидемиологические особенности, IL-6, IL-4, TLR-2	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что определение уровней IL-6, IL-4, TLR-2 поможет врачу оценить воспалительные изменения в организме больных острым бруцеллезом с учетом эпидемиологии и клиники.	

8. Замечания, предложения<sup>4</sup> Определение уровней IL-6, IL-4, TLR-2 поможет врачу оценить воспалительные изменения в организме больных острым бруцеллезом с учетом эпидемиологии и клиники. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.
9. Ответственный за внедрение: заведующий клинико-эпидемиологической лаборатории кандидат медицинских наук г. Баку А. Агаева.  
«20» Август 2019 г.

<sup>1</sup> Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.

<sup>2</sup> Заполняется разработчиком.

<sup>4</sup> Заполняется организацией, которая внедрила разработку.

<sup>5</sup> В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.

Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi



Bakı şəhəri  
Baş Səhiyyə İdarəsi

3 Nömrəli Şəhər Klinik Xəstəxanası  
Bakı şəhəri., Sabunçu r-nu, Ə.Məmmədəliyev küç.,20  
Telefon: (012) 450-23-69

“ ” “ ” 2019-ci il

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГКБ №3

Ф.Зейналов

Руководитель учреждения, где проведено внедрение

2019 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

1. Определение частоты полиморфизма IL-4 (C-589T) у пациентов с острым бруцеллезом и его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови  
наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>
2. Городская клиническая больница №3, г. Баку, ул. А Мамедалиев, 20, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>
3. Источник информации: Гусейнов Э. М., Мороз Л.В., Андросова О.С. Особенности распространенности полиморфизма (C-589T) гена IL-4 и его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови у больных острым бруцеллезом в Республике Азербайджан//Georgian Medical News. – 2019. – №. 288, № 3. – С. 120-125.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>
4. Внедрено: ГКБ №3 г. Баку  
Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>4</sup>
5. Сроки внедрения<sup>4</sup>: 3 месяца
6. Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 22 (двадцать два)
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
Полиморфизм IL-4 (C-589T), IL-4	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что определение частоты полиморфизма IL-4 (C-589T) у пациентов с острым бруцеллезом и его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови поможет врачу в прогнозе течения острого бруцеллеза	

8. Замечания, предложения <sup>4</sup> Определение частоты полиморфизма IL-4 (С-589Т) у пациентов с острым бруцеллезом и его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови поможет врачу в прогнозе течения острого бруцеллеза Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.
9. Ответственный за внедрение: заведующий инфекционным отделением городской клинической больницы №3 г. Баку Н. Набиев  
«03» 09 2019 г.

1 Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.

2 Заполняется разработчиком.

4 Заполняется организацией, которая внедрила разработку.

5 В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

наукової роботи


Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

проф. О.В. Власенко

» 06 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: Епідеміологічні особливості гострого бруцельозу на сучасному етапі.
2. Установа-розробник: Азербайджанський медичний університет, Республіка Азербайджан.
3. Розроблювач: Гусейнов Ельчин Мамед огли
4. Джерело інформації: Huseynov, E. M. (2018) Epidemiological features of brucellosis in the Republic of Azerbaijan at the present stage. Journal of Education, Health and Sport. № 8 (11). 887–895.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології
6. Результати застосування пропозиції за період з грудня 2018 р. по червень 2019 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі інфекційних хвороб з курсом епідеміології на практичних заняттях.
7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей епідеміології бруцельозу на ендемічних територіях.
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
9. Затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології від 26.11.2019 (протокол №7)
10. Відповідальний за впровадження: доц. Куляєв С.М. 

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з курсом епідеміології  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор



Л.В. Мороз





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
КЛИНИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР

AZ1078, Баку, Азербайджан, ул. Мир-Гасымов 1  
Телефон: (+99412) 597-99-00

E-mail: [ktm@esehiyye.az](mailto:ktm@esehiyye.az)

№ \_\_\_\_\_

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ ГОД

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач КМЦ №1

А. Дадашов

Руководитель учреждения, где проведено внедрение

«20» августа 2019 г.




АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Способ определения частоты полиморфизма TLR-4(Asp299Gly) у пациентов с острым бруцеллезом, учитывая тяжесть течения заболевания  
наименование предложения для внедрения <sup>1</sup>
2. Клинический медицинский центр г. Баку, ул. Мир-Гасымов 1, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов <sup>2</sup>
3. Источник информации: Гусейнов С. М. Полиморфизм TLR-4 у больных острым бруцеллезом в Республике Азербайджан//Sağlamlıq. – 2019. – №. 2. – С. 86-91.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п. <sup>2</sup>
4. Внедрено: КМЦ №1 г. Баку  
Наименование лечебно-профилактического учреждения <sup>4</sup>
5. Сроки внедрения <sup>4</sup>: 5 мес.
6. Общее количество наблюдений <sup>4</sup> 20 ( двадцать )
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>

полиморфизм TLR-4(Asp299Gly)	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что определение полиморфизма TLR-4(Asp299Gly) поможет врачу оценить тяжесть заболевания и восприимчивость к бруцеллезу.
---------------------------------	---

8. Замечания, предложения <sup>4</sup> Определение полиморфизма TLR-4(Asp299Gly)\_поможет врачу оценить тяжесть заболевания и восприимчивость к бруцеллезу. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.
9. Ответственный за внедрение: заведующий инфекционным отделением городской клинической больницы №1 г. Баку Г. Бабаева   
 «20» август 2019 г.

1 Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.

2 Заполняется разработчиком.

4 Заполняется организацией, которая внедрила разработку.

5 В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ



Bakı şəhər İcra Hakimiyyətinin  
Baş Səhiyyə İdarəsi

**Prof.Ə.F.Qarayev adına 2 saylı Klinik Uşaq Xəstəxanası**

Az-1078, Bakı, Səməd Vurğun küç. 956-cı məhəllə

Tel: (+994 12) 595 38 58; (+994 12) 595 21 96  
Elektron ünvan: ukx2@sehiyye.az

№ 199

«20» avqust 2019 il

«**UTVERJDAIO**»  
Главный врач Детской клинической  
больницы имени Гараева №2  
А. Худиев  
Руководитель учреждения, где проведено внедрение  
«20» августа 2019 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

1. Способ определения характера воспалительных изменений у больных острым бруцеллезом на основе определения уровней IL-6, IL-4, TLR-2  
наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>
2. Детская клиническая больница имени Гараева №2 г. Баку, ул. С. Вургуня, 956, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>
3. Источник информации: Гусейнов Э. М. Клініко-імунологічні особливості гострого бруцельозу //Вісник морфології. – 2016. – №. 22, № 1. – С. 158-160.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>
4. Внедрено: Детская клиническая больница имени Гараева №2 г. Баку  
Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>4</sup>
5. Сроки внедрения<sup>4</sup>: 1,5 года
6. Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 90 (девятьюсто)
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями изложенными в источнике информации (п. 3)

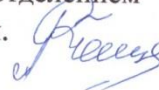
Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
IL-6, IL-4, TLR-2	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что определение уровней IL-6, IL-4, TLR-2 поможет врачу оценить воспалительные изменения в организме больных острым бруцеллезом и ввести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов	

8. Замечания, предложения<sup>4</sup> Определение уровней IL-6, IL-4, TLR-2 поможет врачу оценить воспалительные изменения в организме больных острым бруцеллезом и

ввести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.

9. Ответственный за внедрение: заведующий инфекционным отделением Детской клинической больницы имени Гараева №2 г. Баку, Д. Тунзала.

10. «10» августа 2019 г.



- 1 Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.
- 2 Заполняется разработчиком.
- 4 Заполняется организацией, которая внедрила разработку.
- 5 В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.



**Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi**  
**Qobustan Rayon Mərkəzi Xəstəxanası**

Poçt indeksi: AZ-3700  
Ş.Şikarov küçəsi

Tel.: (020) 245-22-44, Faks: 5-00-27  
Elektron ünvan: qobustan\_rmx@esehiyye.az



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Главный врач Центральной больницы  
Гобустана

Эмин Гусейн *Эмин Гусейн*  
Руководитель учреждения, где проведено внедрение  
« 20 » августа 2019 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

1. Способ определения клинико-лабораторных и функциональных изменений печени при остром бруцеллезе  
наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>
2. Центральная больница г. Гобустан, ул. Ш. Никаров, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>
3. Источник информации: Гусейнов Э. М., Мороз Л.В., Андросова О.С.  
Поражение печени при остром бруцеллезе //Гепатология. – 2018. – №. 3 – С. 30-  
36.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>
4. Внедрено: Центральная больница г. Гобустан  
Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>4</sup>
5. Сроки внедрения<sup>4</sup>: 1 год
6. Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 50 (пятьдесят)
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями, изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
Клинико-инструментальные методы	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что раннее определение изменения параметров при выполнении УЗД ОБП больным острым бруцеллезом поможет внести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов	

8. Замечания, предложения <sup>4</sup> Определение изменения параметров при выполнении УЗД ОБП больным острым бруцеллезом поможет внести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.
9. Ответственный за внедрение: заведующий инфекционным отделением центральной больницы г. Гобустан В. Рагимли  
«20» августа 2019 г.

1 Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.  
2 Заполняется разработчиком.  
4 Заполняется организацией, которая внедрила разработку.  
5 В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.





AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ  
ŞAMAXI RAYON  
MƏRKƏZİ XƏSTƏXANASI

Poçt indeksli: 5600 Şamaxı şəhəri Qədirli küçəsi 61  
Elektron poçtu: Şamaxı\_rnz@səhiyyə.az

Tel: 020-26-5-70-41 Faks:

«**УТВЕРЖДАЮ**»

Директор Центральной больницы

Шамахи

Ш. Абдуллаев

Руководитель учреждения, где проведено внедрение

«*20*» *август* 2019 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Интегральная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных с острым бруцеллезом на основании результатов клинико-инструментального обследования.

наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>

2. Центральная больница г. Шамахи, ул. Гядирли, 61, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>

3. Источник информации: Гусейнов Э. М., Старжинская О.Л. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных с острым бруцеллезом // Вестник Винницкого национального медицинского университета. - 2018. - Т. 22 № 4. - С. 16-20.

название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>

4. Внедрено: Центральная Больница г. Шамахи

Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>4</sup>

5. Сроки внедрения<sup>4</sup>: 1 год

6. Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 70 (семьдесят)

7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями, изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
Клинико-инструментальные методы (ЭКГ и УЗД сердца)	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что раннее определение изменения параметров при выполнении ЭКГ и УЗД сердца больным острым бруцеллезом поможет внести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов	

8. Замечания, предложения<sup>4</sup> Определение изменения параметров при выполнении ЭКГ и УЗД сердца больным острым бруцеллезом поможет внести коррективы в индивидуальный план ведения данных пациентов. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.

9. Ответственный за внедрение: заведующий инфекционного отделения центральной больницы г. Шамахи

«*20*» *август* 2019 г.

<sup>1</sup> Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.

<sup>2</sup> Заполняется разработчиком.

<sup>4</sup> Заполняется организацией, которая внедрила разработку.

<sup>5</sup> В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.



Ул. Гасана Алиева 101  
Баку, Азербайджан

Телефон: (+99412) 465 06 06  
www.bakuclinic.az

«УТВЕРЖДАЮ»  
Главный врач Клиники Баку "Baku  
Clinic"  
Абулмасов Т.А.  
Руководитель учреждения, одобрено внедрение  
«10» августа 2019 г.

#### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

- Способ определения частоты полиморфизма TLR-2(Arg753Gln) у пациентов с острым бруцеллезом, учитывая тяжесть течения заболевания.  
наименование предложения для внедрения<sup>1</sup>
- Клиника Баку, ул. Гасана Алиева 101, Гусейнов Э.М.  
учреждение, что разработало, его почтовый адрес, фамилию, имя, отчество авторов<sup>2</sup>
- Источник информации: 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. – №. 7, № 1. – С. 29-34.  
название, год издания методических рекомендаций, информационного письма, выходные данные статьи, № и т.п.<sup>2</sup>
- Внедрено: клиника Баку  
Наименование лечебно-профилактического учреждения<sup>4</sup>
- Сроки внедрения<sup>4</sup>: 3 месяца
- Общее количество наблюдений<sup>4</sup> 20 ( двадцать )
- Эффективность внедрения в соответствии с критериями, изложенными в источнике информации (п. 3)

Показатели <sup>5</sup>	По данным	
	авторов, которые предлагают внедрение	Организации, которая внедрила <sup>4</sup>
TLR-2(Arg753Gln)	Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что определение полиморфизма TLR-2(Arg753Gln) поможет врачу оценить тяжесть заболевания и восприимчивость к бруцеллезу.	

8. Замечания, предложения<sup>4</sup> Определение полиморфизма TLR-2(Arg753Gln) поможет врачу оценить тяжесть заболевания и восприимчивость к бруцеллезу. Предложенный способ целесообразно широко внедрять в инфекционных стационарах.

9. Ответственный за внедрение: С. Алиева  
«10» августа 2019 г.

1 Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения.  
2 Заполняется разработчиком.  
3 Заполняется организацией, которая внедрила разработку.  
4 В акте напечатаны только те показатели, которым соответствует данная разработка.