

CZU: 616.015.13:616.24-002.5-036.65

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.13>

PROTEINELE DE FAZĂ ACUTĂ LA PACIENȚII CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AȘMM,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat.

Obiectiv. Studiarea nivelurilor inițiale ale proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă.

Materiale si metode. Au fost examinate 2 loturi de pacienti: lotul de bază - 55 pacienti cu tuberculoza pulmonară cu recidiva si lotul de control - 55 pacienti cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Conținutul de proteine de fază acută a fost studiat la pacienți înainte și după după faza intensivă a tratamentului. S-a studiat conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei, proteinei C-reactive, IL-6, VSH, conținutul leucocitelor.

Rezultate. Rezultatele obținute relevă, că proteinele de fază acută pot fi considerați predictorii de bază a neeficacității tratamentului antituberculos: indicii înalți a leucocitelor, proteină C reactivă, IL-6, VSH și a haptoglobinei.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, leucocite, factorii C3 și C4 ai complementului, haptoglobina, ceruloplasmina, properdina, proteina C-reactivă, IL-6, VSH.

Summary. Acute phase proteins in patients with recurrent pulmonary tuberculosis.

Objective. Study of initial levels of acute phase proteins in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse as predictors of unfavorable disease progression.

Materials and methods. 2 groups of patients were examined: the base group - 55 patients with pulmonary tuberculosis with relapse and the control group - 55 patients with pulmonary tuberculosis without relapse. Acute phase protein content was studied in patients before and after the intensive phase of treatment. The content of complement factors C3 and C4, haptoglobin, ceruloplasmin, properdin, C-reactive protein, IL-6, VSH, leukocyte content was studied.

Results. The obtained results reveal that acute phase proteins can be considered basic predictors of ineffective antituberculosis treatment: the high indices of leukocyte, C-reactive protein, IL-6, ESR, and haptoglobin.

Keywords: tuberculosis, relapse, leukocytes, complement factors C3 and C4, haptoglobin, ceruloplasmin, properdin, C-reactive protein, IL-6, ESR

Резюме. Белки острой фазы у больных туберкулезом легких с рецидивом.

Цель: изучить исходные уровни белков острой фазы у больных туберкулезом легких с рецидивом и без рецидива в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы: Обследованы 2 группы больных: основная - 55 больных туберкулезом легких с рецидивом и контрольная – 55 больных с туберкулезом легких без рецидива. У больных исследовали содержание белков острой фазы до и после интенсивной фазы лечения. Изучали содержание факторов C3 и C4 комплемента, гаптоглобина, церулоплазмينا, пропердина, С-реактивного белка, IL-6, СОЭ, содержание лейкоцитов.

Результаты: Полученные результаты показывают, что белки острой фазы являются базовыми предикторами неэффективности противотуберкулезного лечения: высокие показатели лейкоцитов, С-реактивного белка, IL-6, VSH, гаптоглобина.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, лейкоциты, факторы C3 и C4 комплемента, гаптоглобин, церулоплазмин, пропердин, С-реактивный белок, ИЛ-6, СОЭ.

Introducere.

Este cunoscut, că la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a identificat un dezechilibru între nivelul crescut de peroxidare a lipidelor și capacitățile de protecție antioxidantă. Echilibrul sistemului inhibitor al proteinazei este perturbat și nivelul total de haptoglobuline crescut. La indivizii cu un fenotip homozigot de haptoglobulină 2:2, nivelurile de haptoglobuline au crescut, în timp ce la indivizii cu un

fenotip heterozigot 2:1, acestea au scăzut. Normalizarea parametrilor biochimici la pacienții cu recidive a fost ulterioară [14].

Inflamația sistemică este o trăsătură caracteristică a tuberculozei pulmonare. Nu se cunoaște dacă inflamația sistemică este asociată cu eșecul tratamentului în tuberculoză [6, 3].

Inflamația sistemică este caracterizată prin niveluri crescute de proteine de fază acută, inclusiv proteina C

reactivă, macroglobulina afa-2, haptoglobina și amiloidul seric P [6, 8, 1]. Studiile au raportat, de asemenea, că haptoglobina este un biomarker al gazdei relevant clinic pentru diagnosticul tuberculozei și progresia bolii [2]. Haptoglobina este o proteină din plasmă sanguină care este produsă ca răspuns la o infecție care intră în organism. În bolile inflamatorii, proteinele funcționează ca un antioxidant, inhibă creșterea anumitor bacterii și reduce deteriorarea celulelor. Ceruloplasmina, proteina plasmatică care conține cupru este, de asemenea, clasificată ca o proteină de fază acută. Aceasta este principala proteină care conține cupru din plasma sanguină, care îndeplinește o serie de funcții biologice, inclusiv formarea apărării organismului.

Properdin este cunoscut a fi implicat în unele răspunsuri imune specifice. Joacă un rol în inflamarea țesuturilor, precum și în înghițirea agenților patogeni de către fagocite. În plus, este cunoscută participarea sa la neutralizarea anumitor viruși.

Un alt nume pentru proteinele de fază acută este -proteine marker a inflamației. În funcție de timpul și gradul de răspuns la stimul, acestea sunt împărțite în trei grupuri principale:

- foarte puternice – conținutul de astfel de proteine în timpul inflamației crește de 20-1000 de ori după 6-10 ore). Printre acestea se numără proteina C reactivă și amiloidul A seric;
- puternice - conținutul unor astfel de proteine în timpul inflamației crește de 2-5 ori după 24 de ore. Printre acestea se numără haptoglobina, fibrinogenul și VSH;
- slabe – conținutul unor astfel de proteine în timpul inflamației crește cu 30-60% după 48-72 ore. Printre acestea se numără componentele complementului C3 și C4, ceruloplasmina [11].

Inflamația este un proces patologic menit să protejeze organismul atunci când este expus la diverși factori dăunători, inclusiv cei care stau la baza multor boli. Proteinele de fază acută, cum ar fi proteina C-reativă și fibrinogenul, acționează în primul rând ca markeri ai inflamației; mediatori inflamatori cum ar fi citokinele; precum și receptorii de suprafață celulară și de adeziune celulară, cum ar fi selectinele și integrinele. În același timp, celulele sanguine rămân biomarkeri de neînlocuit ai inflamației, care sunt activați în faza acută a inflamației și produc și eliberează direct o serie de mediatori solubili care stimulează și reglează răspunsul inflamator. În acest sens, înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a inflamației este extrem de necesară pentru detectarea și controlul în timp util, precum și pentru diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor relevante. Deși toți markerii inflamatori utilizați pe scară largă în practica clinică modernă sunt nespecifici, ei permit stabilirea prezenței inflamației [13].

Haptoglobina este o proteină în fază acută, concentrația sa în plasmă se modifică în timpul patologiei, iar determinarea concentrației sale face parte din practica clinică de rutină. Nivelurile inițiale ale proteinei C-reative, alfa-2 macroglobulinei, haptoglobinei și amiloidului P seric au fost semnificativ mai mari în eșecul tratamentului, comparativ cu persoanele vindecate [6, 9,12].

Prin urmare, proteinele de fază acută sunt predicatori de bază foarte precisi ai eșecului tratamentului în tuberculoza pulmonară. La validarea în cohorte mai mari, acești markeri sunt promițători pentru testarea predictivă rapidă a rezultatelor nefavorabile ale tratamentului în tuberculoza pulmonară [6].

Deși au fost dezvoltate noi metode de diagnosticare a tuberculozei, inclusiv teste moleculare rapide, este nevoie de teste mai simple la locul de acordare a primului ajutor. În timp ce tratamentul standard pentru tuberculoză este asociat cu rate ridicate de rezultate favorabile (cura microbiologică fără recădere), o proporție semnificativă de pacienți prezintă rezultate nefavorabile sub formă de eșec sau recidivă după tratament [7].

Datele din diferite studii au determinat că proteina C-reativă prezintă o sensibilitate ridicată (93%) și o specificitate moderată (60%) în diferențierea tuberculozei active de alte afecțiuni [10], deasemenea, proteina C-reativă a fost recomandată ca un procedeu simplu în facilitarea diagnosticului de tuberculoză pulmonară [4, 8].

Stadiul actual al tehnicii în ceea ce privește căutarea biomarkerilor care prezic vindecarea fără recidivă a tuberculozei pulmonare nu a fost pe deplin dezvoltat. Mai mulți markeri microbiologici și imunologici par promițători, cu toate acestea, ele încă au nevoie de validare. În paralel, sunt necesare noi strategii de cercetare pentru a crea teste fiabile.

Am înaintat ipoteza că eșecul tratamentului pentru tuberculoză ar fi determinat de inflamația sistemică crescută la momentul inițial. Pentru a testa această ipoteză, ne-am propus să studiem nivelurile inițiale ale proteinelor de fază acută la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă ca potențiali predicatori ai unei evoluții nefavorabile.

Material și metode.

Au fost examinate două loturi de pacienți: un lot de bază - 45 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cu recidivă și un lot de control - 45 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Conținutul de proteine de fază acută a fost studiat la pacienți înainte și după faza intensivă a tratamentului.

Conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei s-a determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul

Immunochemistry Systems ICS Analyzer II, BECKMAN (USA). Conținutul proteinei C-reactive s-a determinat (metoda latex) prin intermediul rapid latex kit, Lorne Laboratories LTD (Great Britain). IL-6 s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivile OOO „Bekrop-BECT” (Pussia). VSH și leucocitele au fost determinate în conformitate cu metodele clinice generale.

Rezultate și discuții.

În ambele loturi de pacienți, marea majoritate au fost bărbați, comparativ cu femeii - 80,0±3,83% și, respectiv, 20,0±3,83% ($p < 0,001$). Pacienții din ambele grupuri nu diferă unul de celălalt ca vârstă (Tab. 1).

Printre pacienții din ambele loturi, marea majoritate au fost pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă; pacienții cu forma fibro-cavitară și tuberculoză pulmonară diseminată - câte 3 pacienți și tuberculum pulmonar - câte 1 pacient (Tab. 2).

Conținutul de proteina C reactivă (PCR), care aparține grupului de biomarkeri foarte puternici ai inflamației (tab. 3), la pacienții din ambele grupuri, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în grupul sănătos (de la $p < 0,001$) la $p < 0,05$ în funcție de grupurile comparate). După tratament, conținutul de proteina C reactivă a scăzut, dar numai la pacienții din lotul martor această scădere a fost semnificativă ($p < 0,05$). Acest lucru sugerează că, chiar și după tratament, în loturile de pacienți examinate au rămas niveluri semnificativ ridicate de proteina C reactivă. Judecând după faptul că, la internarea pacientului, conținutul de proteină C reactivă în lotul de bază a fost de 39 de ori mai mare decât la persoanele sănătoase și în lotul de control de 20 de ori mai

mare decât la persoanele sănătoase, în acest caz proteina C reactivă își păstrează poziția de un puternic biomarker al inflamației și ca predictor al dinamicii nefavorabile a bolii. La pacienții din lotul de bază, conținutul de proteină C reactivă a fost inițial semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control ($p < 0,05$) și nu a scăzut semnificativ în timp.

Conținutul de haptoglobină (HPT), care aparține grupului de biomarkeri puternici ai inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$ în funcție de loturi comparate). După tratament, conținutul de haptoglobină a scăzut în ambele loturi ($p < 0,05$ în lotul de bază și $p < 0,01$ în lotul de control). Indicatorii conținutului de haptoglobină după tratament în loturile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează niveluri semnificativ ridicate de haptoglobină. La internare, conținutul de haptoglobină în lotul de bază a fost de 1,72 ori mai mare decât la persoanele sănătoase și în lotul de control de 1,36 ori mai mare decât la persoanele sănătoase, apoi haptoglobina păstrează, de asemenea, toate pozițiile unui biomarker puternic al inflamației și ca predictor al dinamicii nefavorabile a evoluției bolii. La pacienții din lotul de bază, conținutul de haptoglobină a fost inițial semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control ($p < 0,01$), deși în timp a scăzut semnificativ. După tratament, conținutul de haptoglobină în lotul de bază a fost mai mare decât în grupul de control la internare.

Conținutul de ceruloplasmină (CRP), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul

Tabelul 1.

Caracteristici comparative ale grupurilor de pacienți examinați

Indici	Lotul de bază (n - 55)	Lotul de control (n - 55)
Bărbați (abs/M±m%)	44/80,0±3,83	44/80,0±3,83
Femei (abs/M±m%)	11/20,0±3,83	11 / 20,0±3,63
Vârsta în ani (M±m)	42,2±1,73	44,3±2,00

Notă: veridicitatea dintre: ● - bărbați și femei

Tabelul 2.

Distribuția pacienților examinați după forma tuberculozei

Forma de tuberculoză	Lotul de bază (n - 55)	Lotul de control (n - 55)
Infiltrativă (abs./ M±m%)	48 / 84,9±3,67	48 / 84,9±3,67
Fibroă-cavernoasă (abs./ M±m%)	3 / 9,1±2,76	3 / 9,1±2,76
Diseminată (abs./ M±m%)	3 / 3,0±2,76	3 / 3,0±2,75
Tuberculum (abs./ M±m%)	1 / 3,0±1,34	1 / 3,0±1,34

Tabelul 3.

Conținutul de proteine de fază acută la pacienții examinați

			Sănătoși	Lot de bază (cu recidivă)	Lot de control (fără recidivă)
PCR	mg/l	până după	3,7±0,27	145±19,4□ 105±15,4□	72±28,8□● 10±2,2□○●
HPT	g/l	până după	1,1±0,06	1,86±0,065□ 1,68±0,053□○	1,52±0,061□● 1,28±0,066□○●
CRP	g/l	până după	0,3±0,01	0,37±0,011□ 0,34±0,008□○	0,46±0,016□● 0,39±0,013□○●
PPD	g/l	până după	0,3±0,01	0,34±0,009 0,32±0,007○	0,37±0,008● 0,33±0,008○●
C3	g/l	până după	1,2±0,06	0,8±0,02 0,8±0,02	1,0±0,04● 1,0±0,03●
C4	g/l	până după	0,5±0,02	0,34±0,007 0,36±0,008	0,35±0,012 0,40±0,012○●
VSH	mm/oră	până după	6,0±0,32	29,0±2,41 21,4±2,50○	30,9±2,81 21,2±3,58○
Leucocite	10 ⁹ /l	până după	6,0±0,12	9,9±0,69 7,9±0,39○	7,9±0,29● 6,9±0,29○●
Interleukina-6	pg/ml	până după	6,2±0,42	76,5±8,68□ 36,0±2,88□○	36,8±2,17□● 27,6±2,42□○●

Notă: veridicitatea dintre: ● - 1 și 2; ○ - до и после лечения; □ - între sănătoși și bolnavi
PCR – proteina C-reactivă; HPT – haptoglobina; CRP – ceruloplasmina; PPD – properdina;
C3, C4 – componentele complementului; VSH - viteza de sedimentare a eritrocitelor; IL-6 – interleuchina 6.

Tabelul 4.

Puterea corelației dintre conținutul de proteine de fază acută la pacienții examinați

	LEU	PCR	HPT	CRP	PPD	C3	C4	VSH	IL-6
LEU		0,68	0,30	-0,05	-0,09	0,07	0,20	0,38	0,48
PCR			0,30	-0,03	-0,17	0,04	0,22	0,15	0,82
HPT				0,13	0,30	0,07	- 0,10	0,18	0,15
CRP					0,47	0,13	0,13	0,04	-0,16
PPD						0,19	-0,003	0,08	-0,03
C3							-0,15	0,04	0,07
C4								-0,14	0,08
VSH									0,20

Notă: PCR – proteina C-reactivă; HPT – haptoglobina; CRP – ceruloplasmina; PPD – properdina;
C3, C4 – componentele complementului; VSH - viteza de sedimentare a eritrocitelor; IL-6 – interleukina 6.

Coeficientul de corelație al lui Spearman a fost determinat pentru a identifica puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea severității corelației: cu r 0,1-0,29 - corelație foarte slabă, cu r 0,3-0,49 - corelație slabă; la r 0,5-0,69 corelație moderată; la r 0,7 și mai sus, există o corelație puternică.

sănătos (de la p<0,001 la p<0,05 în funcție de loturi comparate). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut în ambele loturi (p<0,05 în lotul de bază și p<0,01 în lotul martor). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut în ambele loturi (p<0,05 în lotul de bază și p<0,01 în lotul de control). Conținutul de ceruloplasmină la pacienții din lotul de control a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de bază (p<0,001), iar acest lucru nu ne per-

mite să considerăm nivelurile scăzute de ceruloplasmină în lotul de bază ca un predictor al unei evoluții nefavorabile a tuberculozei.

Conținutul de properdin (PPD), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, la pacienții din ambele loturi înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la p<0,01 la p<0,05, în funcție de loturile comparate). Conținutul de properdin la pacienții din lotul de bază înainte de

tratament a fost semnificativ mai mic decât în lotul de control ($p < 0,001$). După tratament, conținutul de properdin în lotul de bază a revenit la normal, în timp ce în lotul de control a rămas peste normă ($p < 0,05$). Din același motiv, nu putem considera nivelurile scăzute de properdină în lotul de bază ca un predictor al evoluției nefavorabile a tuberculozei.

Astfel, conținutul de ceruloplasmină și properdin în lotul de bază înainte de tratament a fost micșorat, spre deosebire de proteina C reactivă și haptoglobina, al căror conținut a fost crescut, ceea ce reduce semnificația ceruloplasminei și properdinei ca predictori ai evoluției nefavorabile a recidivei tuberculozei pulmonare.

Conținutul componentului C3 a complementului (C3), care aparține grupului de biomarkeri slabi ai inflamației, a fost micșorat înainte de tratament comparativ cu lotul sănătos, mai puternic în lotul de bază ($p < 0,001$) și în lotul de control ($p < 0,05$). În dinamică, după tratament, nu s-au observat modificări semnificative. Conținutul componentei C4 a complementului înainte de tratament a fost micșorat în comparație cu lotul sănătos, aproximativ același în lotul de bază și control ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, a existat o creștere semnificativă a conținutului de componentă a complementului C4 în lotul de control de pacienți ($p < 0,01$). În consecință, semnificația componentelor C3 și C4 ca predictori ai evoluției nefavorabile a bolii în tuberculoza pulmonară recurentă este, de asemenea, mică.

Principalul motiv pentru formarea coloanelor de monede în timpul sedimentării eritrocitelor este compoziția proteică a plasmei sanguine. Proteinele în fază acută, adsorbite pe suprafața eritrocitelor, își reduc sarcina și repulsia unele față de altele, promovează formarea coloanelor de monede și sedimentarea accelerată a eritrocitelor. Severitatea VSH la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos ($p < 0,001$ în toate cazurile). După tratament, expresivitatea VSH a scăzut în ambele loturi ($p < 0,05$ în lotul de bază și $p < 0,01$ în lotul de control). Indicatorii expresivității VSH după tratament în loturile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează valori semnificativ ridicate ale VSH.

Conținutul de leucocite, ca unul dintre biomarkerii inflamației, la pacienții din ambele loturi, atât înainte, cât și după tratament, a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,05$, în funcție de loturile comparate). După tratament, numărul de leucocite a scăzut în ambele grupuri ($p < 0,01$ în lotul de bază și $p < 0,05$ în lotul de control). Indicatorii conținutului de leucocite după tratament în gru-

purile de pacienți examinați arată că aceștia păstrează niveluri semnificativ ridicate de leucocite.

Interleukina-6 este o substanță biologică activă, o citokină, responsabilă în primul rând de producerea proteinelor de fază acută. Conținutul de IL-6, ca unul dintre biomarkerii inflamației, la pacienții din ambele grupuri atât înainte, cât și după tratament a fost semnificativ mai mare decât în lotul sănătos (de la $p < 0,001$ la $p < 0,01$, în funcție de loturile comparate). După tratament, numărul de leucocite a scăzut în ambele loturi ($p < 0,001$ în lotul de bază și $p < 0,15$ în lotul de control). Conținutul de IL-6 la pacienții din lotul de bază înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul de control ($p < 0,001$).

Pentru un studiu mai aprofundat al valorii proteinelor de fază acută în prezicerea eșecului tratamentului tuberculozei pulmonare cu și fără recidivă, am examinat puterea corelației dintre proteinele de fază acută studiate (Tab. 4).

S-a constatat că un conținut ridicat de leucocite se corelează moderat cu un conținut ridicat de proteină C reactivă ($r = 0,68$), se corelează slab cu un conținut ridicat de IL-6 ($r = 0,48$), VSH ($r = 0,38$), haptoglobină. ($r = 0,30$) și se corelează foarte slab cu un conținut ridicat de componentă a complementului C4 ($r = 0,20$). CRP ridicat se corelează puternic cu IL-6 ridicat ($r = 0,82$), are o corelație slabă cu haptoglobină ridicată ($r = 0,30$) și are o corelație foarte slabă cu complement C4 ridicat ($r = 0,22$). A existat o corelație slabă între conținutul ridicat de ceruloplasmină și conținutul ridicat de properdină ($r = 0,47$). A existat o corelație foarte slabă între valorile ridicate ale VSH și nivelurile ridicate de IL-6 ($r = 0,20$).

Concluzii

Rezultatele demonstrează că proteinele de fază acută sunt predictori de bază ai eșecului tratamentului. Cei mai puternici predictori pot fi indicii înalți: leucocite, proteină C reactivă, IL-6, VSH, haptoglobină. Datele obținute confirmă rezultatele unor studii, care au determinat, că eșecul tratamentului tuberculozei este datorat unei inflamații sistemice înalte. Autorii au examinat nivelurile inițiale ale proteinelor de fază acută într-un studiu caz-control al eșecului tratamentului tuberculozei și după tratament la pacienți cu tuberculoză pulmonară din Chennai, India. Rezultatele au demonstrat, că proteinele de fază acută sunt predictori majori ai eșecului tratamentului [5].

Studiul este realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.23, „Program de Stat 2020-2023”.

Bibliografie

1. Cater JH, Wilson MR, Wyatt AR. *Alpha-2-Macroglobulin, a Hypochlorite-Regulated Chaperone and Immune System Modulator*. Oxid Med Cell Longev (2019) 2019:5410657.
2. Bapat PR, Satav AR, Husain AA, Shekhawat SD, Kawle AP, Chu JJ, et al. *Differential Levels of Alpha-2-Macroglobulin, Haptoglobin and Sero-Transferrin as Adjunct Markers for TB Diagnosis and Disease Progression in the Malnourished Tribal Population of Melghat, India*. PloS One (2015) 10(8):e0133928.
3. Bastos HN, Osorio NS, Gagneux S, Comas I, Saraiya M. *The Troika Host-Pathogen-Extrinsic Factors in Tuberculosis: Modulating Inflammation and Clinical Outcomes*. Front Immunol (2017) 8:1948.
4. Bedell RA, van Lettow M, Meaney C, Corbett EL, Chan AK, Heyderman RS, et al. *Predictive Value of C-Reactive Protein for Tuberculosis, Bloodstream Infection or Death Among HIV-Infected Individuals With Chronic, non-Specific Symptoms and Negative Sputum Smear Microscopy*. Trop Med Int Health. 2018, 23(3):254–62.
5. Goletti D, Lindestam Arlehamn CS, Scriba TJ, Anthony R, Cirillo DM, Alonzi T, et al. *Can We Predict Tuberculosis Cure? What Tools are Available?* Eur Respir J. 2018, 52(5):1801089.
6. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Thiruvengadam K, Sivakumar S, Hissar S, Kornfeld H and Babu S. *Acute Phase Proteins Are Baseline Predictors of Tuberculosis Treatment Failure*. Front Immunol. 2021,12:731878.
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. *Tuberculosis*. Nat Rev Dis Primers (2016) 2:16076.
8. Shapiro AE, Hong T, Govere S, Thulare H, Moosa MY, Dorasamy A, et al. *C-Reactive Protein as a Screening Test for HIV-Associated Pulmonary Tuberculosis Prior to Antiretroviral Therapy in South Africa*. AIDS (2018) 32(13):1811-20.
9. Sproston NR, Ashworth JJ. *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. Front Immunol (2018) 9:754.
10. Yoon C, Chaisson LH, Patel SM, Allen IE, Drain PK, Wilson D, et al. *Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein for Active Pulmonary Tuberculosis: A Meta-Analysis*. Int J Tuberc Lung Dis (2017) 21(9):1013-9.
11. Алешкин В.А., Новикова Л.И. *Значение определения С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций*. Медицинские новости. 1996, № 5, с. 7-12.
12. Нарыжный, С. Н., Легина, О. К. *Гаптоглобин как биомаркер*. Биомедицинская химия. 2021, 67(2), 105-118.
13. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С., Муравлянцева М.М., Пичугова А.Н., Минакова Ю.Е. *Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. Современные проблемы науки и образования*. 2022, № 3.
14. Характер Ж.З., Мажак К.Д., Павленко А. В., Скорая Р.И., Плато И.Л. *Изменения биохимических показателей у пациентов с рецидивом туберкулеза легких*. Врач Дело.1990 Май;(5):71-2.