

Персоніфікація лікування хворих на туберкульоз легень з огляду на рівень мелатоніну

Я.І. Тодеріка, Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Інфекційні хвороби, особливо спричинені мікобактеріями туберкульозу (ТБ), залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я та є величезним тягарем для суспільства. Мелатонін – це ендогенний гормон, який має безліч властивостей. Доведено, що він може відігравати важливу роль у лікуванні інфекційних захворювань, зокрема ТБ.

МЕТА. Покращення ефективності патогенетичного лікування хворих на ТБ легень в інтенсивну фазу терапії шляхом застосування мелатоніну з огляду на його властивості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До рандомізованого клінічного дослідження залучено 117 хворих на ТБ, зокрема 60 пацієнтів з ТБ легень, яких розподілено на дві групи по 30 учасників у кожній. Група 1 (основна) включала пацієнтів із чутливим ТБ легень, які отримували протитуберкульозне лікування й мелатонін, група 2 (контрольна) включала хворих на ТБ легень, які отримували лише антимікобактеріальну терапію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У хворих на ТБ легень включення мелатоніну до схеми патогенетичної терапії на тлі антимікобактеріального лікування супроводжується значущим підвищенням його рівня в крові (з $33,2 \pm 1,28$ до $41,96 \pm 3,95$ пг/мл). Мелатонін сприяв достовірному зниженню печінкових ферментів (АЛТ й АСТ), що свідчить про його гепатопротекторний і протизапальний ефекти. Медіана С-реактивного білка наприкінці інтенсивної фази була істотно нижчою в групі з додаванням мелатоніну.

Застосування мелатоніну асоціювалося зі статистично значущим зниженням рівня інтерлейкіну-6 ($r = -0,52$; $p = 3,19 \times 10^{-4}$) і тенденцією до вищого рівня інтерлейкіну-10, що характеризує його модулювальний вплив на імунну систему.

Патогенетичне застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на ТБ легень прискорює рентгенологічну регресію, що може бути зумовлено його здатністю модулювати імунну реакцію та підтримувати репаративні процеси в легеневій тканині.

ВИСНОВКИ. Удосконалена патогенетична терапія з додатковим призначенням мелатоніну в інтенсивній фазі лікування сприяє активації неспецифічного імунітету, а також зменшує пошкодження тканин, що виникає внаслідок інфекційного процесу. Отже, мелатонін підвищує й опосередковує резистентність хворого до наявної мікобактеріальної інфекції, зменшуючи шкоду, спричинену реакцією на збудник.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, мелатонін, резистентність, патогенетична терапія, лікування.

Personalized management of patients with pulmonary tuberculosis considering melatonin levels

Ya.I. Toderika, L.D. Todoriko, I.V. Yeremenchuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Infectious diseases, particularly those caused by *Mycobacterium tuberculosis* (TB), remain a major global health challenge and impose a substantial burden on society. Melatonin is an endogenous hormone with multiple biological properties. Accumulating evidence indicates that melatonin may play a significant role in the management of infectious diseases, including TB.

OBJECTIVE. To improve the effectiveness of pathogenetic treatment in patients with pulmonary TB during the intensive phase by incorporating melatonin, considering its therapeutic properties.

MATERIALS AND METHODS. A randomized clinical study enrolled 117 TB patients, including 60 individuals with pulmonary TB, who were divided into two groups of 30 patients each. Group 1 (main) included patients with drug-sensitive pulmonary TB who received standard anti-TB therapy combined with melatonin. Group 2 (control) consisted of patients who received anti-mycobacterial therapy alone.

RESULTS AND DISCUSSION. In patients with pulmonary TB, the inclusion of melatonin as part of pathogenetic therapy alongside anti-mycobacterial treatment is accompanied by a significant increase in its serum concentration (from 33.2 ± 1.28 to 41.96 ± 3.95 pg/mL). Melatonin contributed to a statistically significant reduction in hepatic enzymes (ALT and AST), indicating its hepatoprotective and anti-inflammatory effects. The median level of C-reactive protein at the end of the intensive phase was substantially lower in the melatonin-supplemented group.

The administration of melatonin was associated with a statistically significant decrease in interleukin-6 level ($r = -0.52$; $p = 3.19 \times 10^{-4}$) and a tendency toward higher interleukin-10 level, reflecting its modulatory influence on the immune system. The pathogenetic use of melatonin in the complex management of patients with pulmonary TB accelerates radiological regression, which may be attributed to its capacity to modulate immune responses and promote reparative processes within the pulmonary tissue.

CONCLUSIONS. Enhanced pathogenetic therapy with adjunctive melatonin during the intensive treatment phase promotes activation of nonspecific immunity and reduces tissue damage resulting from the infectious process. Thus, melatonin increases and mediates the patient's resistance to mycobacterial infection while attenuating the harm caused by the host inflammatory response.

KEY WORDS: tuberculosis, melatonin, resistance, pathogenetic therapy, treatment.

Вступ

Інфекційні хвороби, особливо спричинені мікобактеріями туберкульозу (МБТ), залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я та є величезним тягарем для суспільства [1]. Останніми роками дедалі більше досліджень зосереджено на терапевтичному впливі мелатоніну на інфекційні хвороби [4].

Мелатонін – це ендогенний гормон, який має безліч властивостей. Доведено, що він може відігравати важливу роль у лікуванні інфекційних захворювань. Терапевтичний механізм мелатоніну при різноманітних інфекційних захворюваннях полягає в зменшенні пошкодження тканин, спричиненого інфекцією, регулюванні оксидативного стресу та посиленні імунної функції. Крім того, мелатонін чинить протизапальну дію, регулюючи розвиток і диференціацію імунних клітин CD4⁺, а також впливає на активність апоптозу, маючи певний протиінфекційний ефект.

Після проникнення в організм хазяїна МБТ вивільняють токсини, зв'язуються з рецепторами на поверхні макрофагів, індують синтез НАДФ-оксидази, запускають оксидативний стрес, підвищують рівень активних форм кисню. Надмірний рівень активних форм кисню провокує перекисне окислення ліпідів, окислення білків і спричиняє пошкодження ДНК, що призводить до пошкодження легеневої тканини. Мелатонін має гальмівний вплив на оксидативний стрес, зумовлений різними бактеріальними інфекційними хворобами. У дослідженнях показано, що мелатонін може пригнічувати надмірну секрецію фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) й інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у разі сепсису щурів, виявляючи як захисний, так і протизапальний вплив на функцію печінки та нирок [3]. У моделі ендотоксемії щурів мелатонін полегшував гостре ураження легень, пригнічуючи активацію ядерного фактора κB (NF- κB) [5]. Крім того, мелатонін має значний протизапальний ефект: доведено, що його використання може пригнічувати активацію NF- κB й IRF-3, а також експресію медіаторів запалення, як-от ФНП- α , в макрофагах [2].

Метою нашого дослідження є покращення ефективності патогенетичного лікування хворих на туберкульоз

(ТБ) легень в інтенсивну фазу терапії шляхом застосування мелатоніну з огляду на його властивості.

Матеріали та методи

До рандомізованого клінічного дослідження «випадок – контроль» залучено 117 пацієнтів (рис. 1), проведено розподіл хворих на ТБ легень і рандомізацію учасників, які відповідали критеріям дослідження.

У випробування шляхом рандомізації залучали дорослих осіб віком понад 18 років, яким діагностовано ТБ легень за допомогою дослідження мокротиння (молекулярно-генетичний метод Xpert MTB/RIF Ultra, знижений рівень мелатоніну в плазмі крові, мікроскопія мазка, посів на живильні середовища, тест медикаментозної чутливості до антимікобактеріальних препаратів) та/або за клініко-рентгенологічними критеріями відповідно до Клінічної настанови, заснованої на доказах «Туберкульоз» і Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року № 102.

Проведений нами пошуковий аналіз механізму впливу мелатоніну при інфекційних захворюваннях забезпечив теоретичну основу для його застосування в клінічних умовах у хворих на ТБ легень як удосконалення патогенетичної терапії в інтенсивній фазі лікування.

Загальна кількість обстежених становила 117 пацієнтів з ТБ (рис. 1). Рандомізовано 60 пацієнтів з ТБ легень, яких розподілено на дві групи по 30 учасників у кожній.

Група 1 (основна) включала пацієнтів із чутливим ТБ легень, які отримували протитуберкульозне лікування відповідно до Стандарту медичної допомоги «Туберкульоз» і додатково ввечері за 30 хвилин до сну щодня по 1 таблетці мелатоніну протягом 2 місяців (2 місяці з тижневою перервою між курсами, курс застосування – 1 місяць).

Група 2 (контрольна) включала хворих на ТБ легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, які отримували лише антимікобактеріальну терапію 2HREZ/4HR з розрахунку дози препаратів на кілограм маси тіла.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

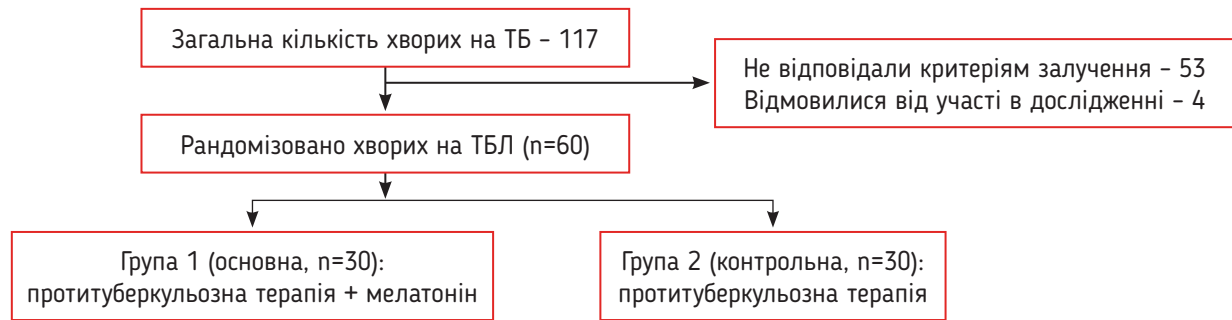


Рис. 1. Схема рандомізації хворих на ТБ легень

Результати та їх обговорення

Було проаналізовано концентрацію мелатоніну в плазмі крові хворих на ТБ легень до та після інтенсивної фази лікування (рис. 2).

Середній рівень мелатоніну до лікування становив $33,2 \pm 1,28$ пг/мл, а після – $41,96 \pm 3,95$ пг/мл. Установлено

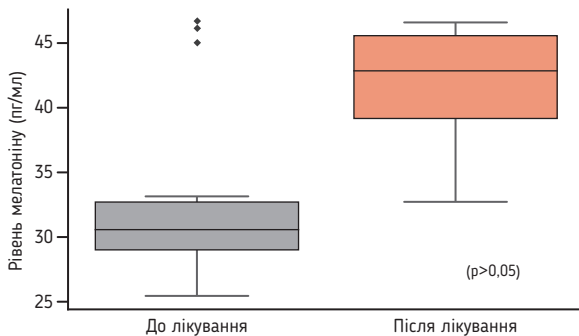


Рис. 2. Порівняння рівнів мелатоніну в пацієнтів до та після лікування

значне підвищення рівня після проведеного курсу лікування мелатоніном (у середньому на $\approx 9,25$ пг/мл).

У динаміці лікування обидві групи продемонстрували значне зниження окремих показників крові, які вказували на зменшення активності специфічного запального процесу (рис. 3).

У групі 1 спостерігається стабільне зниження показників крові порівняно з групою 2. Вплив мелатоніну на глибину зниження окремих показників крові візуально не перевищує ефект основної антимікобактеріальної терапії. Проте в групі 1 деякі пацієнти демонструють різку позитивну динаміку, що може вказувати на індивідуальний протизапальний ефект.

Для підтвердження позитивного впливу мелатоніну на специфічне запалення визначали рівень С-реактивного білка – СРБ (рис. 4), який є чутливим і специфічним маркером гострої фази запалення; його рівень особливо зростає при бактеріальних інфекціях, опосередкованих ІЛ-6, як-от активний ТБ легень. Хоча підвищення СРБ не є специфічним для активного ТБ, він запропонований нами як потенційний біомаркер ТБ, а також прогностичний показник

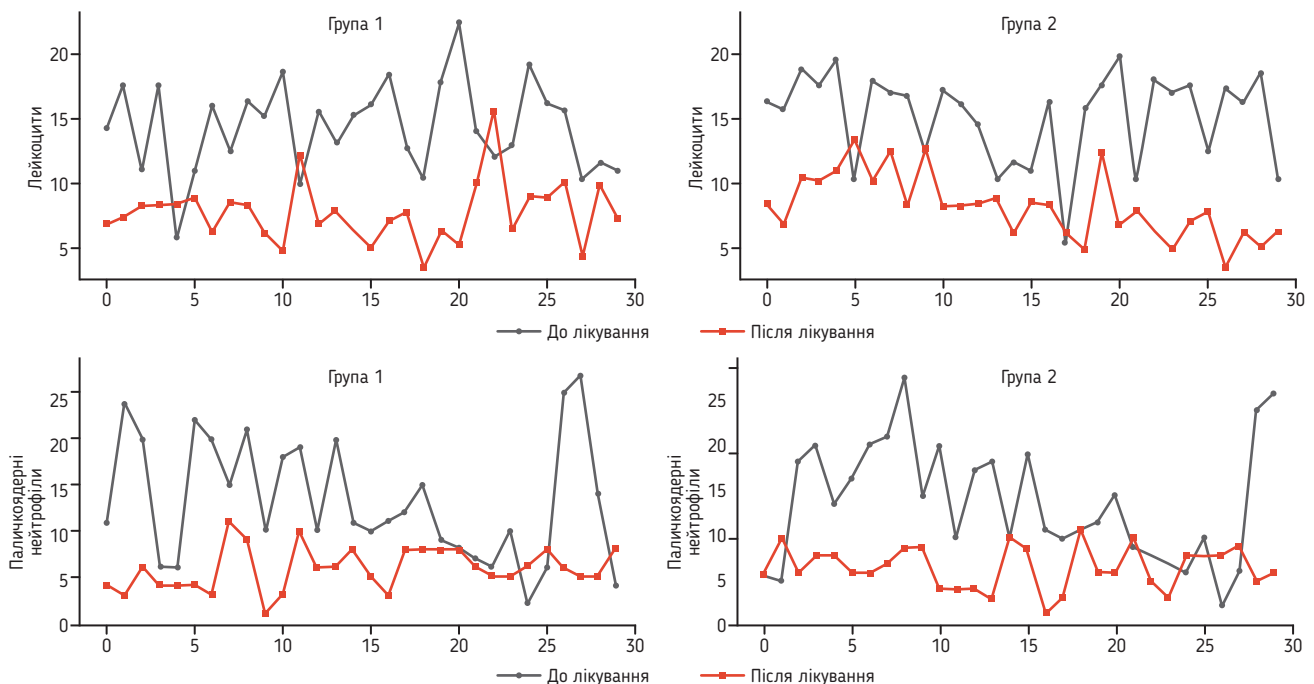


Рис. 3. Динаміка окремих показників загального аналізу крові в групах порівняння

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

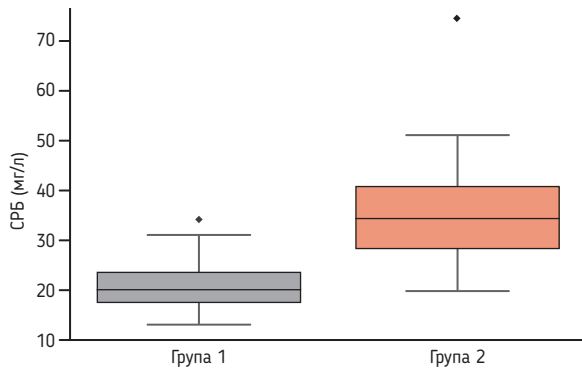


Рис. 4. Рівень СРБ наприкінці інтенсивної фази лікування в групах порівняння

ефективності лікування та зниження специфічного запального процесу.

Візуальний розподіл рівня СРБ показує, що в пацієнтів групи 1 наприкінці інтенсивної фази лікування медіана СРБ значно нижча. У групі контролю (група 2) розподіл зміщений у бік вищих концентрацій СРБ, з окремими аномально високими його значеннями.

Аналіз результатів дослідження довів: застосування мелатоніну в пацієнтів з ТБ легень асоціюється з достовірним зниженням активності печінкових ферментів (АЛТ й АСТ) наприкінці інтенсивної фази лікування.

Мелатонін демонструє потужні імуномодулювальні, антиоксидантні та протизапальні властивості, що мають важливе патогенетичне значення при бактеріальних інфекціях.

Застосування мелатоніну як допоміжної терапії при інфекційних захворюваннях, зокрема ТБ легень, може бути обґрунтованим з позицій патогенетичного впливу на перебіг запального процесу.

Результати аналізу діаграми показали, що в пацієнтів, які отримували мелатонін, рівень ІЛ-6 наприкінці інтенсивної фази лікування був статистично значуще нижчим, аніж у пацієнтів контрольної групи ($r=-0,52$; $p=3,19 \times 10^{-4}$), що вказує на помірний зворотний кореляційний зв'язок між застосуванням мелатоніну та рівнем ІЛ-6. Спостерігається тенденція до вищих рівнів ІЛ-10 у пацієнтів, які отримували мелатонін (рис. 5). Це може вказувати на непрямий ефект мелатоніну на активацію протизапального шляху, з потенційною модуляцією ІЛ-10 через вплив на Т-регуляторні клітини.

Одним з основних показників ефективності лікування при порівнянні схем терапії в групах 1 і 2 була рентгенологічна характеристика в динаміці.

Додаткове включення мелатоніну до антимікобактеріальної терапії супроводжувалося вищою частотою загальної позитивної динаміки (87,2 проти 64 %), що свідчить про кращу рентгенологічну відповідь. Регресія інфільтративних змін також частіше спостерігалася в групі 1 (81,1 проти 63 %). Частота закриття порожнин розпаду була трохи вищою в основній групі (42 проти 39,5 %), що може свідчити про імуномодулювальний ефект мелатоніну на репаративні процеси.

Мелатонін асоціюється з покращенням рентгенологічної динаміки ТБ легень, зокрема (ϕ – коефіцієнт Фі):

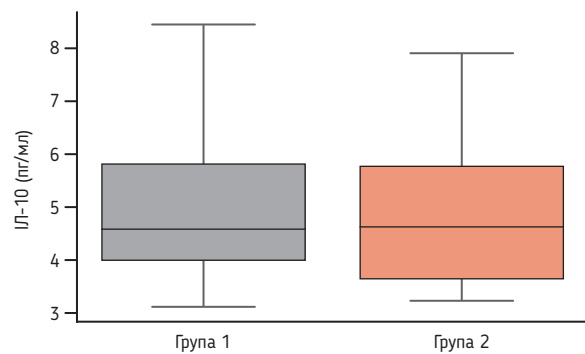
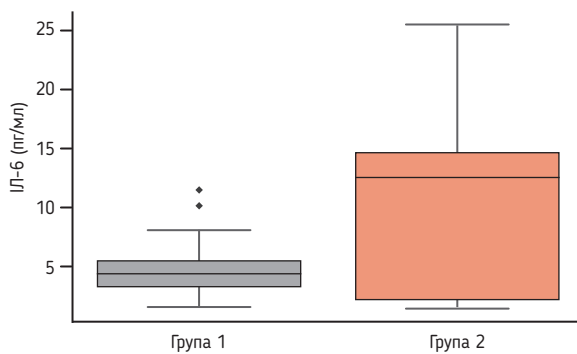


Рис. 5. Рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 у групах порівняння наприкінці інтенсивної фази лікування

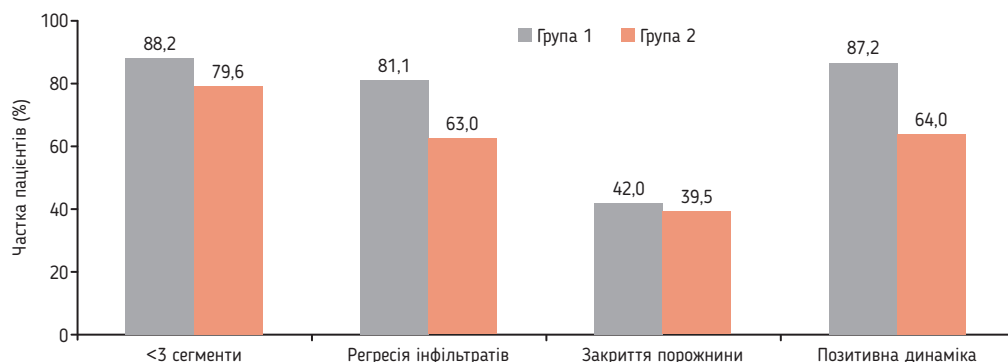


Рис. 6. Рентгенологічна динаміка в групах порівняння наприкінці інтенсивної фази лікування

- істотним зростанням частоти загальної позитивної динаміки ($\varphi = +0,51$);
 - вираженою регресією інфільтративних змін ($\varphi = +0,38$).
- Позитивна рентгенологічна динаміка (рис. 6) зумовлена антиоксидантними, імуномодулювальними властивостями мелатоніну, що сприяють зменшенню легеневого ураження й активзації репаративних процесів у тканинах легень.

Висновки

Удосконалена патогенетична терапія з додатковим призначенням мелатоніну в інтенсивній фазі лікування сприяє активації неспецифічного імунітету, а також зменшує пошкодження тканин, що виникає внаслідок інфекційного процесу. Отже, мелатонін підвищує й опосередковує резистентність хворого до наявної мікобактеріальної інфекції, зменшуючи шкоду, спричинену реакцією на збудник.

Література/References

1. Guha M., Maity P., Choubey V., et al. Melatonin inhibits free radical-mediated mitochondrial-dependent hepatocyte apoptosis and liver damage induced during malarial infection. *Journal of Pineal Research*. 2007; 43 (4): 372-381. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00488.
2. Huang S.H., Cao X.J., Wei W. Melatonin decreases TLR3-mediated inflammatory factor expression via inhibition of NF-kappa B activation in respiratory syncytial virus-infected RAW264.7 macrophages. *Journal of Pineal Research*. 2008; 45 (1): 93-100. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00560.x.
3. Lowes D.A., Webster N.R., Murphy M.P., Galley H.F. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110 (3): 472-480. DOI: 10.1093/bja/aes577.
4. Peng Z.Y., Zhang W.X., Qiao J.F., et al. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol.* 2018 Sep; 62: 23-28. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.033.
5. Shang Y., Xu S.P., Wu Y., et al. Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Chinese Medical Journal*. 2009; 122: 1388-1393. DOI: 10.3760/cma.j.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Тодеріка Яна Іванівна

Аспірантка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914

Тодоріко Лілія Дмитрівна

Завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

Єременчук Інґа Василівна

Доцентка кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
Канд. мед. наук.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: 0000-0001-5996-745X

Toderika Yana Ivanivna

Postgraduate Student of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
2, Teatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914

Todoriko Liliia Dmytrivna

Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
MD, Professor.
2, Teatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

Yeremenchuk Inga Vasylivna

Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
PhD in Medicine.
2, Teatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: 0000-0001-5996-745X

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Тодоріко Лілія Дмитрівна

2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-4-5-9