

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПОГОРЄЛОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-002.5-078-092-085-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПІДВИЩЕННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ НА ПІДСТАВІ
ВИВЧЕННЯ β -ДЕФЕНЗИНУ-1

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.О. Погорєлова

Наукова керівниця Шевченко Ольга Станіславна докторка медичних наук,
професорка

Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Погорєлова О.О. Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина, спеціалізація «фтизіатрія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2022.

Дисертацію присвячено вирішенню актуального питання фтизіатрії – підвищенню ефективності прогнозування перебігу туберкульозу та лікування хворих на туберкульоз легень на підставі вивчення динаміки β -дефензину-1 на тлі лікування протитуберкульозними препаратами I та II ряду.

Всього під час виконання наукового дослідження було обстежено 100 осіб, які в період з 2018 по 2020 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер №1». Критеріями виключення були: дитячий та літній вік, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, вагітність.

З метою обстеження учасників дослідження були використані наступні загальноклінічні методи дослідження: опитування хворих для визначення скарг, анамнезу хвороби та життя; фізикальне обстеження; рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини; мікробіологічні дослідження: бактеріоскопія зразків мокротиння з забарвленням за Цілем-Нильсеном, молекулярно-генетичні дослідження методами Xpert MTB/RIF і GenoType MTBDR та бактеріологічний метод (посів на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище MIDDLEBROOK 7H9 в системі BACTEC MGIT 960), а також тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів; загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину за фракціями, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, тимолової проби; проведено

опитування за «Анкетою оцінки якості життя (SF-36)»; проведено визначення рівня β -дефензину-1 плазми крові методом ІФА.

Пацієнти отримували стандартизоване лікування, яке включало препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) для хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз та індивідуальні схеми з застосуванням препаратів II ряду для хворих на мультирезистентний та розширено резистентний туберкульоз. Крім того з дослідницькою метою частині хворих було запропоноване додаткове патогенетичне лікування: ін'єкційний препарат (містить вісім незамінних кислот у наступному дозуванні: ізолейцин – 4,4 мг, валін – 4,9 мг, лейцин – 9,8 мг, лізину гідрохлорид – 11,5 мг, метіонін – 5,7 мг, треонін – 4,3 мг, триптофан – 1,44 мг, фенілаланін – 7,0 мг (№UA/5616/01/01 від 15.02.2017)), який через 10 діб замінювався на таблетований препарат (містить незамінні амінокислоти у наступних дозах: ізолейцин – 50 мг, валін – 60 мг, лейцин – 80 мг, лізин – 80 мг, метіонін – 25 мг, треонін – 40 мг, триптофан – 25 мг, фенілаланін – 40 мг (№ 05.03.02-04/49900 від 18.10.2006 р.)) на 20 діб або тільки таблетований препарат на 30 діб.

Також в дослідження були включені 20 практично здорових осіб, у яких було визначено рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину за фракціями, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, тимолової проби, проведено опитування за «Анкетою оцінки якості життя (SF-36)», проведено визначення рівня β -дефензину-1 плазми крові методом ІФА.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у хворих на туберкульоз ($21,5 \pm 2,9$ пг/мл) рівень β -дефензину-1 переважає над його рівнем у практично здорових осіб ($8,9 \pm 2,5$ пг/мл). Також рівень β -дефензину-1 превалює у пацієнтів з деструкцією легеневої тканини ($27,1 \pm 4,7$ пг/мл проти $10,9 \pm 2,7$ пг/мл у пацієнтів без деструкції), $p < 0,05$, а також встановлено позитивний взаємозв'язок середньої сили з об'ємом ураження легеневої тканини та масивністю бактеріовиділення, що говорить про те, що високий рівень β -дефензину-1 на початку лікування пов'язаний з більшою тяжкістю

туберкульозного ураження. Було виявлено, що у пацієнтів з ефективною інтенсивною фазою лікування початковий рівень β -дефензину-1 був достовірно ($p < 0,05$) нижчим ($18,9 \pm 3,4$ пг/мл), ніж в групі з неефективною ($34,9 \pm 8,6$ пг/мл), що говорить про можливість застосування β -дефензину-1 як прогностичного маркера ефективності лікування.

Використовуючи отримані дані, були побудовані математичні моделі, які дозволяють прогнозувати ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, а також моделювати передбачувану якість життя хворих та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи.

При порівнянні рівня β -дефензину-1 у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз на початку лікування достовірної відмінності встановлено не було, проте через 2 місяці рівень β -дефензину у хворих на хіміорезистентний туберкульоз ($42,1 \pm 8,2$ пг/мл) був більш як у 2 рази вищий, ніж у хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз ($15,9 \pm 5,3$ пг/мл), $p < 0,05$.

На фоні призначення комплексу незамінних амінокислот порівняння рівня β -дефензину-1 в групах після 2 місяців лікування показало найбільш високий рівень у пацієнтів, які не отримували додаткової патогенетичної терапії комплексом амінокислот ($45,19 \pm 8,67$ пг/мл), нижчий у пацієнтів, які отримували таблетовані амінокислоти ($9,43 \pm 2,97$ пг/мл) і найнижчий у пацієнтів, які спочатку отримували комплекс амінокислот ін'єкційно, а потім переводилися на таблетований препарат ($7,30 \pm 1,21$ пг/мл), $p < 0,05$. При цьому зниження рівня β -дефензину-1 спостерігалось саме через 2 місяці лікування, тоді як проміжне дослідження через 30 днів (закінчення курсу прийому амінокислот) показувало більш високий рівень β -дефензину-1 у пацієнтів, які отримували амінокислоти в таблетованій ($20,35 \pm 2,47$ пг/мл) та в чергуванні ін'єкційної та таблетованої ($21,22 \pm 5,05$ пг/мл) формах, ніж у пацієнтів, які не отримували додатково комплекс амінокислот ($10,20 \pm 3,76$ пг/мл), $p < 0,05$. Порівняння ефективності лікування показало, що пацієнти, які додатково отримували таблетовані і ін'єкційні та таблетовані амінокислоти закінчили інтенсивну фазу

лікування з достовірно більш високою ефективністю (84,0% і 88,0% відповідно), ніж пацієнти, які не отримували додаткову терапію (60,0%), $p < 0,05$. Це свідчить про те, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень підвищує ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії та стимулює вироблення β -дефензину-1, що призводить до більш ранньої і збалансованої імунної відповіді.

Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з медикаментозно чутливим та хіміорезистентним туберкульозом на фоні призначення комплексу незамінних амінокислот показало достовірні відмінності тільки у пацієнтів, які додатково не отримувала амінокислоти: через 60 доз лікування рівень β -дефензину-1 був вищим у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом ($63,24 \pm 9,73$ пг/мл), ніж у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом ($26,18 \pm 2,82$ пг/мл), $p < 0,05$. В той самий час у пацієнтів, які отримували додаткову патогенетичну терапію комплексом амінокислот, достовірної різниці в показниках і динаміці рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з медикаментозно чутливим і хіміорезистентним туберкульозом виявлено не було. Таким чином додаткове призначення комплексу амінокислот скорочує фазу активного запалення у хворих на хіміорезистентний туберкульоз за рахунок скорочення пулу мікобактерій туберкульозу та наближає ефективність імунної відповіді при хіміорезистентному туберкульозі до такої при медикаментозно чутливому туберкульозі легень.

Призначення комплексу амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу легень підвищувало якість життя хворих. Так у пацієнтів, які не отримували додаткової терапії, показники якості життя були: фізичне функціонування (PF) – $80,87 \pm 2,82$, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP) – $20,27 \pm 3,47$, загальне здоров'я (GH) – $16,68 \pm 1,79$, життєва активність (VT) – $13,38 \pm 1,55$, соціальне функціонування (SF) – $43,45 \pm 2,39$, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE) – $27,03 \pm 4,80$, психічне здоров'я (MH) – $39,22 \pm 1,36$. У пацієнтів, які отримували ін'єкційний препарат з подальшою заміною на таблетований (PF – $66,40 \pm 4,23$, RP – $55,00 \pm$

7,07, GH – $34,04 \pm 3,35$, VT – $33,60 \pm 3,68$, SF – $60,50 \pm 3,53$, RE – $73,33 \pm 7,69$, MH – $56,00 \pm 2,71$), а також у пацієнтів, які отримували тільки таблетований препарат комплексу незамінних амінокислот (PF – $80,87 \pm 2,82$, RP – $81,52 \pm 3,92$, GH – $45,48 \pm 3,09$, VT – $45,87 \pm 2,86$, SF – $69,02 \pm 2,06$, RE – $95,65 \pm 3,18$, MH – $60,00 \pm 2,12$) показники якості життя були вищими, $p < 0,05$. Разом з якістю життя підвищувалася і прихильність пацієнтів до лікування, оскільки у пацієнтів, які не отримували додаткової патогенетичної терапії комплексом амінокислот, відривки від лікування зустрічалися у 30% випадків, у пацієнтів, які отримували тільки таблетований препарат – у 8% і у пацієнтів, які отримували ін'єкційний і таблетований препарати, відривків від лікування не спостерігалось.

Було встановлено, що призначення додаткової патогенетичної терапії комплексом амінокислот покращує функцію печінки у хворих на туберкульоз.

У хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз при призначенні комплексу амінокислот спостерігався більш низький рівень білірубіну (таблетована форма – $8,90 \pm 0,23$ мкмоль/л, ін'єкційна та таблетована форма – $8,94 \pm 0,37$ мкмоль/л, без комплексу амінокислот – $13,34 \pm 2,23$ мкмоль/л), АЛТ (таблетована форма – $0,48 \pm 0,17$ мкмоль/л, ін'єкційна та таблетована форма – $0,36 \pm 0,16$ мкмоль/л, без комплексу амінокислот – $1,17 \pm 0,24$ мкмоль/л), АСТ (таблетована форма – $0,28 \pm 0,05$ мкмоль/л, ін'єкційна та таблетована форма – $0,38 \pm 0,17$ мкмоль/л, без комплексу амінокислот – $0,69 \pm 0,14$ мкмоль/л), $p < 0,05$.

У хворих на хіміорезистентний туберкульоз при додатковому призначенні патогенетичної терапії комплексом амінокислот спостерігався більш високий рівень білку (таблетована форма – $77,73 \pm 2,26$ г/л, ін'єкційна та таблетована форма – $80,62 \pm 1,63$ г/л, без комплексу амінокислот – $70,89 \pm 1,31$ г/л), а також нижчі показники АЛТ (таблетована форма – $0,44 \pm 0,09$ мкмоль/л, ін'єкційна та таблетована форма – $0,42 \pm 0,11$ мкмоль/л, без комплексу амінокислот – $1,34 \pm 0,25$ мкмоль/л), АСТ (таблетована форма – $0,44 \pm 0,06$ мкмоль/л, ін'єкційна та таблетована форма – $0,32 \pm 0,06$ мкмоль/л, без комплексу амінокислот – $1,03 \pm 0,13$ мкмоль/л), креатиніну (таблетована форма – $0,092 \pm 0,005$ ммоль/л,

ін'єкційна та таблетована форма – $0,091 \pm 0,004$ ммоль/л, без комплексу амінокислот – $0,111 \pm 0,003$ ммоль/л), $p < 0,05$.

Отримані дані показали, що додаткове призначення комплексу незамінних амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу легень знижує токсичні побічні ефекти протитуберкульозного лікування та підвищує білковосинтетичну функцію печінки, що позитивно відображується на самопочутті хворих та збільшує їх прихильність до лікування.

Отримані результати дослідження дозволяють покращити прогнозування та ефективність лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Державний заклад «Спеціалізований (спеціальний) санаторій «Аркадія» Міністерства охорони здоров'я України», Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради»; матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі Полтавського державного медичного університету.

Ключові слова: β -дефензин-1, комплекс незамінних амінокислот, туберкульоз легень, прогнозування, лікування

SUMMARY

Pohorielova O.O. Optimization of prediction and increase of treatment effectiveness of pulmonary tuberculosis based on the study of β -defensin-1. – Manuscript copyright qualifying scientific work.

Ph.D. thesis, specialty 222 “Medicine”, specialization “Phthiology”. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2022. The defense will be held at Kharkiv National Medical University.

The dissertation is solving the current issue of phthiology – increasing the effectiveness of predicting the course of tuberculosis and treatment of patients with pulmonary tuberculosis based on the study of the dynamics of β -defensin-1 during treatment with anti-tuberculosis drugs of the I and II lines.

100 patients were examined during the study. They were on treatment at the Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional TB dispensary No. 1" in the period from 2018 to 2020. Exclusion criteria were childhood and old age, TB/HIV co-infection, pregnancy.

In order to examine the study participants, the following general clinical investigations were used: interviewing patients to determine complaints, disease history and life history; physical examination; chest X-ray; microbiological studies: sputum smear microscopy with staining by Zeihl-Nelsen, molecular genetic studies using Xpert MTB/RIF and GenoType MTBDR methods and bacteriological method (on solid Lowenstein-Jensen medium and liquid medium MIDDLEBROOK 7H9 in BACTEC MGIT 960) as well as drug susceptibility test; complete blood count and urine test, blood biochemistry with determination of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin by fractions, γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, urea, creatinine, thymol test; a survey was conducted on the "Questionnaire for assessing the quality of life (SF-36)"; the level of β -defensin-1 in blood plasma was determined by ELISA.

Patients received standardized treatment, which included first-line drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) for patients with drug-susceptible

tuberculosis and individual treatment regimens with the use of second-line drugs for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. For research purposes, some patients were offered additional pathogenetic treatment: an injectable drug (contains eight essential amino acids in the following dosage: isoleucine - 4.4 mg, valine - 4.9 mg, leucine - 9.8 mg, lysine hydrochloride - 11.5 mg, methionine - 5.7 mg, threonine - 4.3 mg, tryptophan - 1.44 mg, phenylalanine - 7.0 mg (№UA/5616/01/01 date 15.02.2017)) for 10 days and then tablet drug (contains essential amino acids in the following doses: isoleucine - 50 mg, valine - 60 mg, leucine - 80 mg, lysine - 80 mg, methionine - 25 mg, threonine - 40 mg, tryptophan - 25 mg, - 40 mg (No. 05.03.02-04/49900 dated 10.18.2006)) for 20 days or only a tablet drug for 30 days. Also, 20 practically healthy individuals were included in the study with the single measurement of level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin by fractions, γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, urea, creatinine, thymol test, as well as "SF-36" survey and determination of the level of plasma β -defensin-1 by ELISA.

According to the results of the study, it was found that in patients with tuberculosis (21.5 ± 2.9 pg/ml), the level of β -defensin-1 prevails over its level in practically healthy individuals (8.9 ± 2.5 pg/ml). Also, the level of β -defensin-1 prevails in patients with lung tissue destruction (27.1 ± 4.7 pg/ml versus 10.9 ± 2.7 pg/ml in patients without destruction), $p < 0.05$. A positive correlation of medium strength with the volume of lung tissue damage and the massiveness of bacterial excretion was found, which suggests that a high level of β -defensin-1 at the beginning of treatment is associated with a greater severity of tuberculosis lesions. It was found that in patients with an effective intensive phase of treatment, the initial level of β -defensin-1 was significantly ($p < 0.05$) lower (18.9 ± 3.4 pg/ml) than in the group with ineffective treatment (34.9 ± 8.6 pg/ml), which indicates the possibility of using β -defensin-1 as a prognostic treatment effectiveness marker.

Using the data obtained, mathematical models were built to predict the effectiveness of the intensive phase of treatment, as well as to model the expected life quality of patients and biochemical parameters of the hepatobiliary system functioning.

When comparing the level of β -defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis at the beginning of treatment, no significant difference was found, however, after 2 months, the level of β -defensin in patients with drug-resistant tuberculosis (42.1 ± 8.2 pg/ml) was more than 2 times higher than in patients with drug-susceptible tuberculosis (15.9 ± 5.3 pg/ml), $p < 0.05$.

Against the background of the appointment of a complex of essential amino acids, a comparison of β -defensin-1 level in groups after 2 months of treatment showed the highest level in patients who did not receive additional pathogenetic therapy with amino acid complex (45.19 ± 8.67 pg/ml), the lower level in patients who received amino acids in tablets (9.43 ± 2.97 pg/ml) and the lowest level in patients who first received the amino acid complex by injection and then in tablets (7.30 ± 1.21 pg/ml), $p < 0.05$. At the same time, a decrease in β -defensin-1 level was observed after 2 months of treatment, while an interim study after 30 days (the end of the course of taking amino acids) showed a higher level of β -defensin-1 in patients who received amino acids in tablets (20.35 ± 2.47 pg/ml) and in alternating injectable and tablet (21.22 ± 5.05 pg/ml) forms than in patients who did not receive an additional amino acid complex (10.20 ± 3.76 pg/ml), $p < 0.05$. Comparison of treatment effectiveness showed that patients who additionally received tableted and injectable and tableted amino acids completed the intensive phase of treatment with significantly higher effectiveness (84.0% and 88.0%, respectively) than patients who did not receive additional therapy (60.0%), $p < 0.05$. This indicates that the inclusion of a complex of amino acids in the pathogenetic therapy of pulmonary tuberculosis increases the effectiveness of the intensive phase of anti-tuberculosis therapy and stimulates the production of β -defensin-1, which leads to an earlier and balanced immune response.

Comparison of the β -defensin-1 level in patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis on the background of the appointment of a complex of essential amino acids showed significant differences only in patients who did not additionally receive amino acids: after 60 doses of treatment, the level of β -defensin-1 in patients with drug-resistant tuberculosis (63.249 ± 0.73 pg/ml) was higher than in patients with drug-susceptible tuberculosis (26.18 ± 2.82 pg/ml), $p < 0.05$. At the same time, in

patients who received additional pathogenetic treatment with a complex of amino acids, there was no significant difference in the parameters and dynamics of the level of β -defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. Thus, the additional administration of a complex of amino acids shortens the phase of active inflammation in patients with drug-resistant tuberculosis by reducing the pool of *Mycobacterium tuberculosis* and brings the effectiveness of the immune response in drug-resistant tuberculosis closer to that in drug-susceptible pulmonary tuberculosis.

The appointment of a complex of amino acids in the pathogenetic therapy of pulmonary tuberculosis improved the patients' life quality. Thus, in patients who did not receive additional therapy, the quality of life parameters were: physical functioning (PF) – 80.87 ± 2.82 , role functioning due to physical condition (RP) – 20.27 ± 3.47 , general health I (GH) – 16.68 ± 1.79 , vital activity (VT) – 13.38 ± 1.55 , social functioning (SF) – 43.45 ± 2.39 , role functioning due to emotional state (RE) – 27.03 ± 4.80 , mental health (MH) – 39.22 ± 1.36 . In patients who received an injectable drug with subsequent replacement with a tablet (PF – 66.40 ± 4.23 , RP – 55.00 ± 7.07 , GH – 34.04 ± 3.35 , VT – 33.60 ± 3.68 , SF – 60.50 ± 3.53 , RE – 73.33 ± 7.69 , MH – 56.00 ± 2.71), as well as in patients who received only the tablet form of the complex of essential amino acids (PF – 80.87 ± 2.82 , RP – 81.52 ± 3.92 , GH – 45.48 ± 3.09 , VT – 45.87 ± 2.86 , SF – 69.02 ± 2.06 , RE – 95.65 ± 3.18 , MH – 60.00 ± 2.12) quality of life parameters were higher, $p < 0.05$. Along with the quality of life, the adherence of patients to treatment also increased, since in patients who did not receive additional pathogenetic therapy with a complex of amino acids, treatment interruptions occurred in 30% of cases, in patients who received only a tablet form – in 8% and in patients who received injection and tablet forms, no treatment interruptions were observed.

It was found that the appointment of additional pathogenetic therapy with a complex of amino acids improves liver function in patients with tuberculosis.

In patients with drug-susceptible tuberculosis, when prescribing a complex of amino acids, lower levels of bilirubin (tablet form – $8.90 \pm 0.23 \mu\text{mol/l}$, injection and tablet forms – $8.94 \pm 0.37 \mu\text{mol/l}$, without an amino acid complex – $13.34 \pm 2.23 \mu\text{mol/l}$, ALT (tablet form – $0.48 \pm 0.17 \mu\text{mol/l}$, injection and tablet forms – 0.36 ± 0.16

$\mu\text{mol/l}$, without amino acid complex – $1.17 \pm 0.24 \mu\text{mol/l}$, AST (tablet form – $0.28 \pm 0.05 \mu\text{mol/l}$, injection and tablet forms – $0.38 \pm 0.17 \mu\text{mol/l}$, without amino acid complex – $0.69 \pm 0.14 \mu\text{mol/l}$) were observed, $p < 0.05$.

In patients with drug-resistant tuberculosis, with the additional appointment of pathogenetic therapy with a complex of essential amino acids, a higher protein level was observed (tablet form – $77.73 \pm 2.26 \text{ g/l}$, injection and tablet forms – $80.62 \pm 1.63 \text{ g/l}$, without amino acid complex – $70.89 \pm 1.31 \text{ g/l}$, as well as lower ALT levels (tablet form – $0.44 \pm 0.09 \mu\text{mol/l}$, injection and tablet forms – $0.42 \pm 0.11 \mu\text{mol/l}$, without amino acid complex – $1.34 \pm 0.25 \mu\text{mol/l}$, AST (tablet form – $0.44 \pm 0.06 \mu\text{mol/l}$, injection and tablet forms – $0.32 \pm 0.06 \mu\text{mol/l}$, without amino acid complex – $1.03 \pm 0.13 \mu\text{mol/l}$), creatinine (tablet form – $0.092 \pm 0.005 \text{ mmol/l}$, injection and tablet form – $0.091 \pm 0.004 \text{ mmol/l}$, without complex – $0.111 \pm 0.003 \text{ mmol/l}$), $p < 0.05$.

The data obtained showed that the additional administration of a complex of essential amino acids in the pathogenetic treatment of pulmonary tuberculosis reduces the toxic side effects of anti-tuberculosis treatment and increases the protein-synthetic function of the liver, which has a positive effect on the well-being of patients and increases their adherence to treatment.

The obtained results of the study allow to improve the prognosis and effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment based on the study of β -defensin-1.

The main provisions and conclusions of the dissertation have been introduced into the practice of medical institutions of Ukraine: Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council “Regional TB Dispensary No. 1”, State Institution “Specialized (Special) Sanatorium “Arcadia” of the Ministry of Health of Ukraine”, Municipal Enterprise “Poltava Clinical TB Dispensary of the Poltava Regional Council”; materials are used in the scientific and pedagogical process of Poltava State Medical University.

Key words: β -defensin-1, complex of essential amino acids, pulmonary tuberculosis, prognosis, treatment

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Role of β -defensins in immune response in tuberculosis patients. *Inter Collegas*. 2020;7:102-106.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

2. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dependence of Human-Beta-Defensin-1 level on drug-resistance spectrum and treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2020;2:4-8.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

3. Шевченко О.С., Погорелова О.О. Вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 і функцію печінки на тлі протитуберкульозної терапії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;4(43):9-16.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

4. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;1(44):15-24.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

5. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of essential amino acids on the level of human-beta-defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2021;1:2-7.

6. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Human-beta-defensin-1: prognostic marker of tuberculosis severity and treatment effectiveness in pulmonary tuberculosis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;75(8):1839-1843.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

7. Шевченко О.С., Петренко В.І., Киба В.П., Погорелова О.О. Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2(41):45-52.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

8. Pohorielova O.O., Polozyshnyk K.O., Bezuhla L.V. Gender differences in biochemical parameters in the context of anti-TB treatment. Матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Проблема людини у соціально-гуманітарному-та медичному дискурсах». Харків. 28-29.05.2020. с. 80

9. Погорелова О.О. Динаміка рівня β -дефензину-1 залежно від застосування різних схем лікування хіміорезистентного туберкульозу. Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». 20.11.2020, м. Запоріжжя. с. 173-174

10. Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of amino acids on liver function against the background of antituberculosis therapy. Збірник матеріалів конференції фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття». ХНМУ. 18-20.01.2021. с. 279-280

11. Pohorielova O.O. Mathematical model for predicting biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis on the basis of determining the level of Human-beta-defensin-1. International Scientific Interdisciplinary Congress ISIC. Kharkiv; 2021: 66-67

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	13
ЗМІСТ.....	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	27
1.1. Ефективність лікування туберкульозу та фактори, що впливають на неї.....	27
1.2. Роль β -дефензину-1 в протитуберкульозній імунній відповіді.....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1 Клінічна характеристика дослідження.....	42
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	46
2.3. Методи обстеження хворих.....	50
2.4. Методи лікування хворих.....	54
2.5. Методи статистичної обробки результатів.....	54
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ В-ДЕФЕНЗИНУ-1, У ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ.....	56
3.1. Визначення залежності рівня β -дефензину-1 від тяжкості перебігу та ефективності лікування туберкульозу легень.....	56
3.2. Залежність рівня β -дефензину-1 від спектру лікарської стійкості і застосовуваних режимів протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень.....	62
РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ АМІНОКИСЛОТ НА РІВЕНЬ В-ДЕФЕНЗИНУ-1 ТА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	70
4.1. Визначення динаміки рівня β -дефензину-1 в залежності від схеми патогенетичного лікування з застосуванням комплексу незамінних амінокислот.....	70

4.2. Визначення впливу комплексу амінокислот на показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.....	73
РОЗДІЛ 5. ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ АМІНОКИСЛОТ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ЗА ШКАЛОЮ SF-36 ТА ЇХ ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ.....	87
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ АМІНОКИСЛОТ У ХВОРИХ НА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЧУТЛИВИЙ ТА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ.....	101
РОЗДІЛ 7. ОБҐРУНТУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНУВАННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ НА ПІДСТАВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ В-ДЕФЕНЗИНУ-1....	106
7.1. Побудова математичної моделі прогнозування ефективності лікування хворих на туберкульоз на підставі рівня β -дефензину-1.....	106
7.2. Побудова математичної моделі прогнозування якості життя хворих на туберкульоз легень на підставі рівня β -дефензину-1.....	110
7.3. Побудова математичної моделі прогнозування біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень на підставі рівня β -дефензину-1.....	115
РОЗДІЛ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	119
ВИСНОВКИ.....	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	137
ДОДАТОК	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- BP – bodily pain (інтенсивність болю);
- CCR – C-C chemokine receptor (C-рецептор хемокіну);
- CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання);
- GH – general health (загальний стан здоров'я);
- HRP - horseradish peroxidase (пероксидаза хрину);
- MH – mental health (загальне психічне здоров'я);
- mTOR – mammalian target of rapamycin (мішень рапаміцину ссавців);
- NAT2 – N-acetyltransferase 2 (N-ацетилтрансфераза 2);
- PF – physical functioning (фізичне функціонування);
- RE – role-emotional (рольове функціонування обумовлене емоційним станом);
- RP – role-physical functioning (рольове функціонування, обумовлене фізичним станом);
- SF – social functioning (соціальне функціонування);
- VT – vitality (життєва активність);
- АЛТ – аланінамінотрансфераза;
- АСТ – аспартатамінотрансфераза;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза;
- ІЛ – інтерлейкін;
- ІМТ – індекс маси тіла;
- ЛФ – лужна фосфатаза;
- МОЗ – міністерство охорони здоров'я;
- МОШ25,50,75 – миттєві об'ємні швидкості (25%, 50%, 75% ФЖЄЛ);
- НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид;
- НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат;
- ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху;
- ПОШ - пікова об'ємна швидкість;

СОШ – середні об'ємні швидкості;

ФЖЄЛ – функціональна життєва ємність легень;

ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;

ВСТУП

Відповідно до даних ВООЗ туберкульоз входить до 10 найбільш поширених причин смерті у світі. Щороку фіксується близько 1,6 млн. смертей від туберкульозу та виявляється близько 10 млн. нових випадків [1].

Відповідно до задач, проголошених ВООЗ в рамках програми “End TB”, для подолання епідемії туберкульозу необхідно досягти зниження рівня захворюваності на туберкульоз на 90% від теперішнього та зниження смертності на 95%. Для цього необхідно підвищення ефективності лікування медикаментозно чутливого туберкульозу до 85% та мультирезистентного – до 75% [2].

На даний час ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу в Україні становить 77,6% для нових випадків та 69,2% - для рецидивів. Щодо хіміорезистентного туберкульозу, то ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу наразі становить 51,0%, а розширено резистентного – 34,3%. При цьому звертає на себе увагу висока летальність серед цих хворих (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 9,5%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 13,6%, мультирезистентний туберкульоз – 15,2%, розширено резистентний туберкульоз – 17,5%) та частота відривів від лікування (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 5,3%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 7,8%, мультирезистентний туберкульоз – 15,5%, розширено резистентний туберкульоз – 16,5%) [3]. При повторних курсах лікування ефективність лікування туберкульозу знижується ще більше, а частота відривів від лікування зростає [4].

Одним з основних факторів, які впливають на перебіг туберкульозного процесу та ефективність лікування є тяжкість туберкульозного ураження та здатність імунної системи забезпечувати адекватну відповідь. У цьому розрізі цікавим постає вивчення катіонних пептидів імунної системи, які мають багатофункціональне функціонування у імунній відповіді: імуномодуляторну

активність, пряму протимікробну дію, селективні запальні та протизапальні властивості та додаткову репаративну активність [5].

β -дефензин-1 проявляє хемотаксичну активність та активує міграцію Т-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин [6]. Експресія β -дефензину-1 макрофагами активується безпосередньо під впливом *M. tuberculosis*. Продукція β -дефензинів одними макрофагами запускає його продукцію іншими [7; 8].

Крім того β -дефензини проявляють пряму антимікробну активність шляхом ушкодження клітинних мембран бактерій, які були захоплені фагоцитом або знаходяться позаклітинно [8]. При проникненні всередину клітини β -дефензин-1 може зв'язувати поліаніонні молекули ДНК [9].

β -дефензин може виступати маркером ефективності лікування туберкульозу, оскільки його рівень ймовірно прогресивно знижуватиметься аж до нормального при стиханні туберкульозного процесу та досягненні позитивного ефекту лікування [10; 11].

Перелічені властивості β -дефензину-1 визначають також його перспективну роль у покращенні патогенетичного лікування туберкульозу. У дослідженні А. Kalita, 2004, спостерігалася синергічна роль β -дефензинів та протитуберкульозної терапії, оскільки β -дефензини через пошкодження мембран *M. tuberculosis* полегшували проникнення протитуберкульозних препаратів всередину клітин [12], а також здійснювали безпосередній вплив на збудників, які розташовувалися внутрішньоклітинно.

Штучне введення рекомбінантних дефензинів не є виправданим через високу вартість та короткий період напіврозпаду пептидів. Проте можливим вирішенням є стимулювання вироблення β -дефензину-1 власними клітинами організму. У 2011 та 2015 роках Rivas-Santiago та ін. продемонстрували в експериментальних дослідженнях на тваринних моделях, що застосування L-ізолейцину стимулює вироблення власних β -дефензинів та знижує ступінь бактеріовиділення та вираженість інфільтративних туберкульозних змін [13; 14]. Пізніше у 2013 році подібне дослідження було проведене на свинях і показало,

що застосування L-ізолейцину у комплексі з препаратами цинку підвищує біосинтез β -дефензинів та стимулює макрофагальну імунну відповідь [15].

Вивчення механізму дії L-ізолейцину на культурі епітеліальних клітин дозволило припустити, що стимуляція вироблення β -дефензинів відбувається через внутрішньоклітинний вплив на хіральний рецептор або фермент через активацію транскрипційних факторів родини NF- κ B [16]. Підвищення імунної відповіді може бути пов'язане не лише зі збільшенням синтезу β -дефензинів під впливом L-ізолейцину, але також і з тим, що ізолейцин та лейцин в N-кінцевій ділянці α -спіралі β -дефензину необхідні для CCR6-опосередкованого хемотаксису CD4⁺ Т-лімфоцитів [17].

Не зважаючи на достатню теоретичну базу та проведені дослідження на тваринних моделях та культурі епітеліальних клітин, дослідження можливостей стимулювання продукції β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз людей не проводилось.

Таким чином, вивчення катіонних пептидів імунної системи, а саме β -дефензину-1 та шляхів стимулювання його продукції шляхом призначення L-ізолейцину та інших незамінних кислот як елементу патогенетичної терапії хворих на туберкульоз легень, постає актуальним питанням фтизіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на підставі вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного та білкового обміну» (№ держреєстрації 0119U002903). Здобувачем особисто проведено моніторинг наукових видань, здійснено відбір хворих за обраною тематикою, сформовано базу даних для проведення статистичної обробки результатів обстеження та проведено їх аналіз.

Мета дослідження

Оптимізувати прогнозування перебігу та підвищити ефективність лікування туберкульозу легень на підставі вивчення катіонного пептиду імунної системи β -дефензину-1 в динаміці лікування.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі **завдання дослідження:**

1. Визначити роль катіонного пептиду β -дефензину-1 у перебігу медикаментозно чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень та його зв'язок з ефективністю лікування.
2. Визначити вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 та показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.
3. Визначити вплив призначення комплексу амінокислот на показники якості життя хворих на туберкульоз легень за шкалою SF-36 на фоні протитуберкульозної терапії та їх прихильність до лікування.
4. Порівняти ефективність призначення комплексу амінокислот у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз.
5. Розробити математичну модель прогнозування ефективності інтенсивної фази лікування туберкульозу легень на підставі визначення рівня β -дефензину-1.

Об'єкт дослідження: медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: β -дефензин-1, показники біохімічного аналізу крові, показники якості життя.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, рентгенологічні, інструментальні дослідження, мікроскопічне та мікробіологічне дослідження мокротиння з визначенням тесту медикаментозної чутливості, імуноферментний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено, що рівень β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз достовірно вищий, ніж у здорових осіб. Крім того рівень β -дефензину-1 вищий у пацієнтів з більш поширеним туберкульозним ураженням і більш вираженою клінічною симптоматикою, а також у хворих з деструкцією легеневої тканини, тобто у хворих з більш тяжким перебігом туберкульозу. Виявлено, що у пацієнтів, які мали початково вищий рівень β -дефензину-1 частіше виявлялася неефективною інтенсивна фаза лікування, що дозволяє використовувати β -дефензин-1 як прогностичний маркер.

Вперше виявлено, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень стимулює вироблення β -дефензину-1.

Встановлено, що застосування комплексу незамінних амінокислот нормалізує показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.

Виявлено, що призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє підвищити якість життя пацієнтів, що в свою чергу збільшує їхню прихильність до лікування і зменшує частоту відривів від лікування.

Уточнено, що застосування комплексу незамінних амінокислот призводить до зменшення вираженості побічних реакцій, покращення якості життя хворих, збільшення прихильності до лікування та підвищення ефективності лікування як у хворих на медикаментозно чутливий, так і у хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Вперше розроблено математичну модель прогнозування ефективності інтенсивної фази лікування туберкульозу, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз на підставі визначення показників β -дефензину-1.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані дані свідчать про те, що на початку протитуберкульозної терапії доцільно визначати хворим рівень β -дефензину-1 плазми крові, а також повторювати його визначення через 30 та 60 доз протитуберкульозного

лікування, оскільки рівень β -дефензину-1 на початку лікування більше 22,3 пг/мл, а також динаміка рівня β -дефензину-1 зі зниженням до 30 доз лікування з подальшим підвищенням в 2-3 рази до 60 доз лікування є прогностично несприятливими ознаками щодо ефективності лікування туберкульозу. Визначення рівня β -дефензину-1 дозволить прогнозувати тяжкість перебігу туберкульозу та моніторувати і передбачувати ефективність антимікобактеріальної терапії.

Розроблена математична модель дозволяє, використовуючи показники β -дефензину-1, прогнозувати ефективність протитуберкульозної терапії, якість життя хворих та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи, що дасть змогу заздалегідь коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу задля досягнення кращих результатів в лікуванні та якості життя хворих.

До патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень доцільно додавати комплекс незамінних амінокислот терміном на 30 днів. Це дозволить стимулювати вироблення β -дефензину-1, який є природним катіонним пептидом імунної системи та бере активну участь у протитуберкульозній імунній відповіді, знизити вираженість гепатотоксичної побічної дії протитуберкульозних препаратів, стимулювати білковосинтетичну функцію печінки і тим самим покращити ефективність лікування на 24% при застосуванні тільки таблетованої форми препарату та на 28% при застосуванні ін'єкційної форми препарату з наступним переходом на таблетовану..

У хворих з поширеними білатеральними ураженнями, розпадом легеневої тканини, масивним бактеріовиділенням та вираженими загальноінтоксикаційними симптомами, тобто у хворих з тяжким перебігом туберкульозу легень, доцільно застосовувати ін'єкційну форму комплексу незамінних амінокислот протягом 10 днів, а потім переводити їх на таблетовану форму на 20 днів.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність Комунального некомерційного

підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Державного закладу «Спеціалізований (спеціальний) санаторій «Аркадія» Міністерства охорони здоров'я України», Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради»; матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформувала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір тематичних хворих, згідно з розробленими критеріями включення та їх клінічне обстеження, сформувала електронну базу даних за результатами обстеження, здійснила статистичне опрацювання результатів, написання статей, забезпечила впровадження результатів дослідження до практичної діяльності закладів охорони здоров'я. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи висвітлені й доповідались на IV Національному конгресі з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Чернівці, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини (м. Чернівці, 2021), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття (м. Харків, 2021), International scientific interdisciplinary conference (м. Харків, 2021), International Conference on Problems of Infocommunications Science and Technology (м. Харків, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, серед яких 7 статей. 3 статті опубліковані - у журналах країн ЄС/ОЕСР, з них 1 – у виданні, індексованому у науково-метричній базі Scopus, та 4 - у фахових журналах України. Опубліковано 4 тези доповідей науково-практичних конференцій та конгресу.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 157 сторінках друкованого тексту й складається з анотації, вступу, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 147 джерел, з яких 126 – латиницею, роботу ілюстровано 10 таблицями та 35 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Ефективність лікування туберкульозу та фактори, що впливають на неї

Щорічно за даними ВООЗ в світі на туберкульоз захворює близько 10 млн. людей, при цьому 1,2 млн. - помирають. Це робить туберкульоз однією з 10 найбільш поширених причин смерті в світі. Серед зареєстрованих випадків туберкульозу близько 400 тис. кожного року виявляються мультирезистентними. За останніми даними ефективність лікування туберкульозу у світі складає 85%, проте серед пацієнтів з мультирезистентним і розширено резистентним туберкульозом вона є значно нижчою і складає лише 76% [1].

В Україні щороку на туберкульоз захворює близько 23 тис. людей та близько 6 тис. з цих випадків є мультирезистентними або розширено резистентними. На даний час ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу в Україні становить 77,6% для нових випадків та 69,2% - для рецидивів. Щодо хіміорезистентного туберкульозу, то ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу наразі становить 51,0%, а розширено резистентного – 34,3%. При цьому звертає на себе увагу висока летальність серед цих хворих (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 9,5%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 13,6%, мультирезистентний туберкульоз – 15,2%, розширено резистентний туберкульоз – 17,5%) та частота відривів від лікування (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 5,3%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 7,8%, мультирезистентний туберкульоз – 15,5%, розширено резистентний туберкульоз – 16,5%) [3]. Ці хворі створюють вогнища туберкульозної інфекції з подальшим її поширенням [18]. Застосування нових можифікованих режимів хіміотерапії може підвищити ефективність лікування, проте дослідження в цьому напрямку ще проводяться [19].

Для досягнення цілей стратегії "End TB", яка має на меті подолання епідемії туберкульозу, ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу повинна становити не менше 85%, а мультирезистентного - не менше 75% [20].

Недостатність маркерів ефективності лікування туберкульозу сповільнює призначення більш ефективних режимів протитуберкульозної терапії. На сьогодні моніторинг ефективності лікування зосереджений довкола клініко-рентгенологічної картини, яка має низьку специфічність, та конверсії мокротиння, що виявляється методами мікроскопії (характеризується низькою специфічністю) та посіву (потребує тривалого часу для отримання результатів (2-6 тижнів на рідкому поживному середовищі та до 90 днів на твердому), тому спричинює суттєве запізнення у коригуванні режимів лікування) [21; 22]. Основним предиктором ефективності лікування є конверсія мазку мокротиння через 2 місяці. Дані метааналізу [23] показують, що пацієнти з конверсією мазку мокротиння через 2 місяці мають достовірно більший шанс ефективно завершити режим хіміотерапії з відношенням шансів 2,7. Проте відсутність конверсії мазку мокротиння через 2 місяці залишається спірною ознакою через низьку чутливість і специфічність для виявлення невдач лікування [24].

Особливі труднощі у отриманні матеріалу для мікробіологічних досліджень виникають у пацієнтів з позалегеневими формами туберкульозу, а також у хворих з мізерним бактеріовиділенням, яке зокрема часто спостерігається при малих туберкульозних ураженнях, а також у пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [25]. Розробка біомаркерів ефективності лікування, не пов'язаних з мокротинням, буде сприяти індивідуальному моніторингу хворих на туберкульоз. Найбільш зручним та перспективним у цьому плані є пошук біомаркерів, які можуть бути виділені з крові пацієнта, оскільки її легко отримати для аналізу і вона є доступним джерелом моніторингу впродовж всього лікування. Біомаркери підлягають кількісному, а не якісному вимірюванню, що дозволяє встановити ступінь туберкульозного ураження, оцінити їх динаміку та вплив призначеної хіміотерапії. Також визначення таких біомаркерів

відбувається переважно методом ІФА, що дозволяє проводити подібні аналізи в лабораторіях, які не потребують складного оснащення для мікробіологічної діагностики. Визначення біомаркерів є безпечним для пацієнта на відміну від рентгенологічної діагностики, яка несе променеве навантаження для пацієнта. Це робить використання біомаркерів доступнішим та менш витратним, а також дозволяє встановлювати контрольні точки на будь-якому етапі лікування [10].

Прогнозуванням можливої неефективності лікування за рахунок визначення біомаркерів на ранніх етапах з подальшим посиленням режиму хіміотерапії може стати суттєвим кроком на шляху до підвищення ефективності лікування та подолання епідемії туберкульозу. Одним з таких перспективних біомаркерів може бути β -дефензин-1.

β -дефензин-1 може виявитись корисним не тільки як маркер тяжкості перебігу туберкульозу та предиктор ефективності лікування, але як і елемент патогенетичної терапії. З поширенням хіміорезистентності туберкульозу, пошук можливостей лікування з застосуванням власних імунних резервів організму стає все більш актуальним. За останні десятиріччя тільки 2 принципово нові молекули (бедаквілін та деламанід) були розроблені та схвалені ВООЗ для застосування [26; 27]. Деякі інші препарати (карбапенеми, лінезолід) були перепрофільовані для лікування мультирезистентного та розширено резистентного туберкульозу і теж наразі потребують суворого моніторингу при застосуванні у індивідуалізованих режимах протитуберкульозної хіміотерапії [28; 29]. Тому доцільно зосередити увагу на пошуку речовин, які стимулюватимуть та регулюватимуть протитуберкульозну імунну відповідь організму-хазяїна, в тому числі і через один з її елементів – β -дефензин-1.

Другою глобальною проблемою у подоланні епідемії туберкульозу є такі фактори як відриви від лікування внаслідок поганої переносимості протитуберкульозної терапії, а також необхідність переривати лікування в зв'язку з розвитком побічних ефектів протитуберкульозних препаратів, знижують ефективність лікування. Дослідження Центру громадського здоров'я МОЗ України показали, що чверть пацієнтів, які самовільно переривають

лікування, роблять це саме через негативні побічні явища, які виникають на початку прийому протитуберкульозної терапії [30]. Однією з найбільш важливих проблем в даній сфері є гепатотоксичність протитуберкульозних препаратів та виникнення інших побічних ефектів, спричинених ними. Так, при лікуванні препаратами першого ряду необхідність у скасуванні лікування виникає приблизно в 11% випадків [31], а в цілому частота гепатотоксичності становить 5-28% і залежить від застосовуваних схем хіміотерапії, початкового стану гепатобіліарної системи пацієнта, а також критеріїв гепатотоксичності, що застосовуються в клініці (в більшості звітів в якості критеріїв медикаментозно індукованого ушкодження печінки використовується підвищення АЛТ або АСТ в 3 рази вище верхньої межі норми з симптомами, пов'язаними з ураженням печінки (біль в животі, нудота, блювота, слабкість, жовтяниця) або безсимптомне 5-кратне збільшення АЛТ або АСТ) [32; 33]. Максимальна вираженість гепатотоксичних реакцій спостерігається саме в інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії, як у хворих з медикаментозно чутливим, так і з хіміорезистентним туберкульозом [34; 35; 36]. Вплив туберкульозу та протитуберкульозних препаратів на стан печінки підтверджується і морфологічними дослідженнями. Так у дослідженні Мацегора Н.А. зі співавт. 100% досліджених пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом мали жирову дистрофію гепатоцитів [37], а у роботі Тодоріко Л.Д. зі співавт. у хворих на туберкульоз спостерігався фіброз печінки змішаного типу із переважанням перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного та фокального портального фіброзу [38]. Порушення функціонування печінки призводить до порушень всіх видів обміну: білкового, ліпідного та вуглеводного [39].

При цьому у ряду пацієнтів найчастіше відзначається транзиторне безсимптомне або симптоматичне підвищення рівня печінкових ферментів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів. Так, у 20% пацієнтів, які отримують ізоніазид як в монотерапії при проведенні хіміопрофілактики, так і в комбінованій терапії, транзиторно підвищується рівень АЛТ і/або АСТ [40]. При цьому клінічно значущий медикаментозно індукований гепатит розвивається у

0,6% пацієнтів, які отримують ізоніазид, та у 2,7% пацієнтів, якщо вони отримують ізоніазид у комбінації з рифампіцином [41]. Ізоніазид метаболізується переважно в печінці з утворенням ацетилізоніазиду і ізонікотинової кислоти. Швидкість ацетилювання є генетичною характеристикою. Ключові ферменти метаболічного шляху, NAT2 і мікросомальний фермент цитохром P4502E1 (CYP2E1), визначають ризик гепатотоксичності. NAT2 відповідає за метаболізм ізоніазиду в ацетилізоніазид, який, в свою чергу, гідролізується до ацетилгідразину. Останній може бути окислений CYP2E1 з утворенням N-гідроксіяцетилгідразину, який далі дегідратується з утворенням ацетилдіазину. Ацетилдіазин сам по собі може бути токсичним метаболітом або може розпадатися на реактивний іон ацетилонію, ацетильний радикал і кетен, які можуть ковалентно зв'язуватися з макромолекулами печінки, приводячи до її пошкодження [42]. 70-96% ізоніазиду виводиться нирками з утворенням неактивних метаболітів [43]. Крім гепатотоксичності, ізоніазид здатен спричинювати такі побічні реакції як: психоз, судоми, сплутаність свідомості [44], васкуліти як наслідок гіперчутливості [45], периферичну полінейропатію (близько у 20% пацієнтів, які приймають ізоніазид) [46], вовчаковоподібний синдром з появою антинуклеарних антитіл [47]. Ізоніазид є інгібітором родини систем цитохрому P450 (CYP450) CYP2C9, CYP2C19 і CYP2E1. Цей інгібуючий ефект ізоніазиду може збільшувати плазмові концентрації деяких препаратів до токсичних рівнів [48].

Рифампіцин пов'язаний з гепатоцелюлярним патерном медикаментозно індукованого ураження печінки і частіше потенціює гепатотоксичність інших протитуберкульозних препаратів. Приблизно 85% препарату метаболізується в печінці через мікросомальні ферменти системи CYP450. Виводиться через жовчовивідні шляхи (60-65%), невелика частина – з сечею. Частина рифампіцину (6-15%) виводиться в неметаболізованій формі і реабсорбується в кишківнику, поступово підвищуючи рівень препарату в сироватці крові. Приблизно через 14 днів продукуються ферменти, які збільшують метаболізм препарату

(аутоіндукція метаболізму) [49]. Ксеночутливий рецептор перегнану X (PXR) є членом суперсімейства ядерних рецепторів ліганд-залежних факторів транскрипції, які можуть бути активовані різними препаратами, включаючи рифампіцин. Активований PXR зв'язується з відповідними елементами в промоторах і регулює транскрипцію ферментів, які метаболізують лікарські засоби, таких як цитохром P450 (CYP) і глутатіон S-трансфераза (GST), а також транспортерів. Рифампіцин є потужним індуктором декількох метаболічних ферментних шляхів, зокрема, системи цитохрому P450 (CYP3A4 і CYP2C). Ця активація CYP3A4 призводить до посилення метаболізму ізоніазиду та деяких інших препаратів з утворенням токсичних метаболітів і таким чином зумовлює потенціюючий ефект рифампіцину на гепатотоксичність [50]. Крім того, рифампіцин індукує уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу, фермент, який також бере участь в метаболізмі різних лікарських засобів [51]. Тимчасове безсимптомне підвищення рівнів білірубіну і печінкових ферментів спостерігається у близько 5% пацієнтів, які отримують рифампіцин, холестатичний гепатит зустрічається у 2,7% пацієнтів, які отримують рифампіцин у комбінації з ізоніазидом та у 1,1% пацієнтів, які отримують рифампіцин у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами. Крім гепатотоксичності, рифампіцин може стати причиною виникнення екзантеми, тромбоцитопенії, лейкопенії, еозинофілії, гемолітичної анемії, агранулоцитозу, васкуліту, гострого інтерстиціального нефриту та септичного шоку [52]. При одночасному застосуванні з рифампіцином спостерігається зниження плазмових концентрацій наступних препаратів: пероральні гіпоглікемічні засоби [53], інгібітори протеази і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази [54], пероральні антикоагулянти і інші лікарські засоби, такі як вальпроєва кислота, антидепресанти (нортриптілін і сертралін), барбітурати, бензодіазепіни, бета-адреноблокатори, кетоконазол, хлорамфенікол, контрацептиви, кортикостероїди, циклоспорин, дапсон, дігосин, фенілтіазем, ітраконазол, макроліди, нифедипін, хінідін, рапаміцин, симвастатин, теофілін і верапаміл;

призначення рифампіцину з кетоконазолом або пара-аміносаліциловою кислотою знижує рівень рифампіцину в сироватці крові [48; 55].

Період напіввиведення піразинаміду більше, ніж у ізоніазиду і рифампіцину; він продовжується ще більше при наявності основного захворювання печінки і при використанні з іншими ліками, які інгібують ксантиноксидазу, такими як алопуринол, що дає піразинаміду достатньо часу для пригнічення CYP45058 [56]. Він метаболізується в печінці, виводиться з сечею (70%) та є одним з найбільш гепатотоксичних препаратів. Крім гепатотоксичності піразинамід може спричинювати екзантему, рабдоміоліз з міоглобінурією і нирковою недостатністю, загострення подагри [48]. Токсичність піразинаміду може збільшуватися під дією пробенециду, рифампіцину, ізоніазиду та етіонаміду. Комбінація піразинаміду и зидовудину може знизити ефективність піразинаміду. Піразинамід протидіє пробенециду і знижує концентрацію циклоспорину в сироватці крові. Піразинамід може підвищувати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові, що може вимагати коректування доз алопуринолу і колхіцину [48; 57].

Етамбутол частково (20-30%) зв'язується з білками плазми, метаболізується в печінці шляхом окислення з утворенням проміжного альдегіду з наступним перетворенням у дикарбонову кислоту і виводиться з сечею (50-80%) та калом (20%) [48]. Прийом етамбутолу може стати причиною ретробульбарного невриту, периферичної нейропатії, гематологічних та серцево-судинних порушень [48; 58]. Токсичність етамбутолу може збільшуватись під дією етіонаміду [59].

Препарати 2-го ряду також часто мають гепатотоксичну дію. Так фторхінолони, які є відносно безпечними препаратами і виводяться переважно нирками, можуть проявляти гепатотоксичний ефект, пов'язаний з реакцією гіперчутливості [60].

Таким чином, пошук нових рішень патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз, які дозволять зменшити гепатотоксичний вплив протитуберкульозних препаратів і нормалізувати функцію печінки, тим самим

покращуючи переносимість протитуберкульозної терапії, є актуальним питанням.

Третім, але не менш важливим параметром, що впливає на розвиток лікувальних і профілактичних стратегій у фтизіатрії є якість життя пацієнтів.

Якість життя визначається як сприйняття пацієнтом свого фізичного і ментального здоров'я і включає в себе безліч підрозділів, таких як фізичне, психологічне, економічне духовне і соціальне благополуччя [61]. Іншими словами, це всі об'єктивні порушення стану пацієнта, викликані самим перебігом захворювання, побічними ефектами лікування, стигматизуючими факторами та ін., які отримують суб'єктивну оцінку через сприйняття пацієнта і в подальшому можуть бути інтерпретовані для корекції тактики лікування у конкретного пацієнта або у популяції в цілому .

Існують різні шкали для оцінки якості життя. Однією з найбільш часто використовуваних є шкала SF-36 ("36-Item Short Form Health Survey questionnaire"), яка оцінює 8 основних параметрів якості життя пацієнтів: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE), психічне здоров'я (MH) [62].

Захворювання легень знижують якість життя пацієнтів та навіть можуть призводити до виникнення депресії [63]. Як будь-яке хронічне захворювання, туберкульоз також знижує якість життя пацієнтів, в середньому на 23-54% в залежності від багатьох факторів, що підтверджується рядом досліджень [64; 65], пацієнти потребують як фізичної, так і психологічної [66; 67] підтримки. Окрему роль в погіршенні якості життя хворих на туберкульоз відіграють побічні ефекти протитуберкульозних препаратів, зокрема їх гепатотоксичність, як один з найбільш частих побічних ефектів [68; 69; 70]. Навіть незначні симптоми, такі як стомлюваність, зниження фізичної активності, занепокоєння, зниження працездатності, а також психологічні реакції, такі як переживання з приводу

прогнозу захворювання, здатні значно знижувати якість життя, фізичне, психологічне, рольове, емоційне функціонування пацієнта [71; 72].

Зниження якості життя пацієнтів автоматично веде до зниження їх прихильності до лікування, що в свою чергу знижує ефективність протитуберкульозної терапії [73].

Тому пошук патогенетичного лікування, яке може знизити вираженість локальних, а головне - загальноінтоксикаційних, проявів туберкульозу є актуальним питанням, так як дозволить підвищити якість життя пацієнтів і тим самим поліпшити їх прихильність до лікування.

1.2. Роль β -дефензину-1 в протитуберкульозній імунній відповіді

У організмі людини продукується більше 800 антимікробних пептидів. Основними з них є дефензини, які, залежно від відстані між залишками цистеїну та топології дисульфідних містків, поділяються на α , β і θ . θ -дефензини не продукуються в організмі людини. Хоча в геномі людини було знайдено не менше 6 генів, які кодують θ -дефензини, стоп-кодони в генах переривають трансляцію і подальшу продукцію цих пептидів [74].

β -дефензини представляють собою невеликі ендogenous катіонні пептиди з β -шаруватою структурою, стабілізованою трьома дисульфідними зв'язками, мають додаткову N-кінцеву α -спіраль, довжина яких варіює від 33 до 47 амінокислотних залишків (3-5кДа), з широким спектром мікробіцидної активності проти бактерій, деяких грибів і вірусів [75]. Структура генів β -дефензинів людини має спільну організацію. Геномна структура складається з двох екзонів і одного інтрону. У всіх випадках, крім гену DEFB1, перший екзон кодує сигнальний пептид, а другий несе інформацію про послідовність зрілого пептиду, якому передують аналогічний аніонний пропептид. В гені DEFB1 перший екзон кодує сигнальний пептид і пропептидний сегмент [76]. Посттрансляційні модифікації включають протеолітичне розщеплення сигнальної послідовності і N-кінцевого фрагменту, а також вкорочення на N-кінці, що дає варіативність форм [77; 78]. В геномі людини було ідентифіковано близько 40 відкритих рамок

зчитування з нуклеотидними послідовностями, які несуть сигнатури для дефензинів, проте білкові продукти *in vivo* були підтверджені тільки для 10 з них [79]. β -дефензин-1 є мономерним і складається з 36-47 амінокислотних залишків та кодується геном DEFB1 [80]. Вперше він був виділений у 1995 році з плазми пацієнта з хронічною хворобою нирок [80]. Дефензини є одним з найбільш розповсюджених класів антимікробних пептидів у людей і в першу чергу вивчались як ефекторні компоненти імунної відповіді з прямою антибактеріальною активністю. Позитивний заряд β -дефензинів дозволяє їм легко взаємодіяти з негативно зарядженими компонентами на поверхні бактеріальних клітин і інтегруватися в ліпідний бішар, пошкоджуючи мембрану, викликаючи витік іонів і метаболітів і викликаючи порушення функціонування мембранозв'язаних білкових комплексів [81]. Крім шести залишків цистеїну, тільки декілька інших залишків консервативні для більшості β -дефензинів. Використовуючи нумерацію β -дефензину-1, ці залишки: Gly10, катіонний залишок в положенні 13, Glu21 і гідрофобні залишки 24 і 36. Чотири найбільш вивчені β -дефензини (-1 – -4) мають високий вміст катіонних залишків (зокрема лізину, аргініну), згрупованих здебільшого біля карбоксильних кінців пептидів. Агрегація цих позитивних зарядів важлива для антимікробної активності [8; 82; 83]. Деякі β -дефензини мають подовжений С-кінцевий хвіст, багатий на аніонні залишки, що ймовірно робить внесок у зниження сольової чутливості антибактеріальної активності і робить можливим їх функціонування при фізіологічній концентрації хлориду натрію [84; 85]. Деякі дослідження показали кореляцію між основним зарядом С-кінцевого хвоста та високою антимікробною активністю пептиду *in vitro* [86; 87]. Щодо третинної структури, спостерігається схожість у всіх β -дефензинів людини. Ядро молекули має спільну «дефензиноподібну» топологічну складку та складається з трьох β -ланцюгів, розташованих в антипаралельному листі, обмеженому трьома дисульфідними містками. β -лист фланкований α -спіральною сегментом змінної довжини, утвореним N-кінцевим фрагментом молекули. Орієнтація α -спіралі по відношенню до β -листа стабілізується дисульфідним містком (Cys1-Cys5) [88].

N-кінцевий фрагмент α -спіралі імовірно бере участь у прикріпленні молекул β -дефензинів до бактеріальної мембрани [89]. Частина другого β -ланцюга у всіх дефензинах (включно з α -класом), складається з консервативного мотиву Gly-X-Cys і утворює β -випуклість, яка забезпечує скручування β -листів, необхідне для правильного складання, формування нативної структури та захисту від протеолізу [90; 91]. Специфічна конформація N-кінців β -дефензинів може мати важливе значення для їх біологічних властивостей. Існує припущення, що первинні структури цієї області роблять внесок у відмінності в антимікробній специфічності β -дефензинів [92]. Незважаючи на помірну консервацію послідовності, C-кінцеві ділянки в більшості β -дефензинів багаті основними і гідрофобними амінокислотами. Тому молекулярні поверхні різної форми від C-кінців β -дефензину-1 до β -дефензину-3 мають амфіфільні властивості з чітко ідентифікованими, асиметрично розподіленими, позитивно зарядженими мотивами [93].

У четвертинній структурі β -дефензину-1 здатні утворювати різноманітні специфічні олігомерні структури, які можуть відігравати значну роль у і впливати на біологічну активність і функції цих білків [88; 92]. Так β -дефензину-1 постає у вигляді димеру, стабілізованого здебільшого за рахунок сольових містків [88].

Структура β -дефензинів та β -дефензину-1 зокрема забезпечує їх функцію. Молекули β -дефензинів зв'язуються з негативно зарядженими цитоплазматичними мембранами і порушують їх цілісність, що призводить до витікання внутрішньоклітинних компонентів та інгібуванню синтезу ДНК, РНК і білків [94; 98]. Тобто антимікробна активність і специфічність β -дефензинів в першу чергу визначаються їх фізико-хімічними властивостями, такими як амфіфільний характер і точний баланс позитивного сумарного заряду і гідрофобності. Додаткову ролі мають структурні властивості β -дефензинів, олігомеризація і протеолітична стабільність [88; 94; 95; 96; 97; 98]. Беручи до уваги, що всі β -дефензини мають дуже схоже структурне ядро, було висунуте припущення, що їх мікробна специфічність є результатом різного розташування

неконсервативних залишків [89]. Широкий спектр різноманітних розподілень функцій, що відображуються на поверхні β -дефензинів в свою чергу є наслідком дії бактеріальних агентів [94; 98]. Центральна роль взаємодій між негативно зарядженими компонентами мембрани і β -дефензинами для бактерицидних властивостей підтверджується результатами експериментів зі штучними мембранами, а також з модифікованими бактеріальними мембранами [84; 99; 100].

Щодо молекулярної взаємодії між β -дефензинами і мембранами, то за однією моделлю β -дефензини можуть утворювати каналоподібні пори, що охоплюють мембрани [101]. Після початкової електростатичної взаємодії молекул дефензину з аніонними фосфоліпідними головними групами мембрани пептиди потрапляють до внутрішньої частини мембрани в результаті взаємодії між гідрофобними компонентами ліпідного ядра мембрани і молекулами дефензину. Ця модель підтверджується амфіфільним характером молекул β -дефензину і їх здатністю до олігомеризації. За другою моделлю килимковий шар молекул β -дефензину, що утворюється на поверхні мікробної мембрани, нейтралізує негативно заряджені ліпідні фрагменти і трансмембранний електричний потенціал [102]. В цій моделі β -дефензини діють як класичні детергенти, зв'язуючись в високих концентраціях з головними групами фосфоліпідів на поверхні бактерій. Модель не потребує специфічної олігомеризації та широкої гідрофобності поверхні [103]. Найбільш імовірно, що елементи обох моделей утворюють одну спільну дієву схему активності β -дефензинів.

Роль четвертинної структури на біологічну активність β -дефензинів дослідили Samrоріano зі співавт. [104], описавши позитивний ефект ковалентно зшитого димеризації на здатність руйнувати бактеріальні мембрани.

У дослідженні Nurjadі і співавт. була продемонстрована тенденція до розвитку хронічних бактеріальних інфекцій з неможливістю елімінації патогенів у пацієнтів з дефіцитом β -дефензинів, пов'язаним з муковісцидозом [105]. Недавнє дослідження Zhu з співавт. [106] показало високу ефективність

людського β -дефензину-3 на тваринній моделі в боротьбі проти метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*. Раніше подібне дослідження проводилося Maisetta з співавт. [107] *in vitro* проти мультирезистентних штамів *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* і *Acinetobacter baumannii*. Були детально описані можливості використання β -дефензину-1 в терапії проти різних типів вірусів [108], бактерій [109] і грибків [110]. Були припущення і щодо терапевтичного ефекту β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз [12], проте дослідження на людях не проводилися. Крім бактерицидної дії, β -дефензини здатні також проявляти імуномодельюючу активність, селективні запальні і протизапальні властивості і додаткову репаративну активність [5].

β -дефензини продукуються в більшості органів і систем організму, включаючи дихальну систему, нейтрофілами, натуральними кілерами, певними типами Т-хелперів, моноцитами, дендритними клітинами, а також тромбоцитами [111]. Максимальна кількість β -дефензину-1 продукується епітеліальними клітинами, переважно в дихальних шляхах [99]. Експресія стимулюється в першу чергу впливом ФНП- α , ІЛ-1, а також прямою дією бактеріальних агентів, що робить β -дефензини потенційно чутливими маркерами тяжкості ураження [99]. Передбачається також потенційна роль JAK і активатора шляху передачі сигналів транскрипції (STAT) [82]. Продукція β -дефензину-1 стимулює продукцію інших типів β -дефензинів (-2, -3, -4), продовжуючи каскад імунних реакцій. По суті, β -дефензин-1 – єдиний β -дефензин, який має базовий рівень продукції, а також продукується безпосередньо під впливом екзогенних факторів (збудників) без ендогенних посередників. Примітно, що β -дефензин-1 є багатофункціональним модулятором, проявляючи не тільки пряму антимікробну активність (неспецифічну бактерицидну дію, пов'язану з пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій, попередженням формування біоплівки, а також прямим ушкодженням клітинної стінки), що забезпечує вроджений імунітет, але також і опосередковує надбану імунну відповідь [112]. Так, β -дефензин-1 є хемоаттрактантом для CD4⁺ Т-хелперів і незрілих дендритних клітин шляхом

зв'язування з хемокіновим рецептором CCR6, а також макрофагів [113]. Це дозволяє говорити про важливу роль β -дефензину-1 не тільки у вродженому, але і в антиген-специфічному імунітеті.

Незважаючи на те, що β -дефензини -2, -3 і -4 типів не є первинними в імунній відповіді і не мають базового рівня продукції, а їх вироблення стимулюється через β -дефензини-1 [112], детальне вивчення ролі останнього в імунній відповіді на хіміорезистентні інфекційні агенти донедавна не проводилося. Тільки в 2019 році в дослідженні Wendler зі співавт. [114] була вивчена модель впливу β -дефензину-1 на антибіотикорезистентні штами *E. coli*, *P. aeruginosa* і *C. albicans* і висунуто припущення про можливість використання β -дефензину-1 як компонента патогенетичної терапії, що підтримує імунітет організму-господаря.

Також варто відзначити, що проведені дослідження активності β -дефензинів включали вивчення їх впливу на поширені види сімейств *Candida*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, але не включали впливу на *M. tuberculosis*, який тим не менш є складною епідеміологічною проблемою для багатьох країн світу. Детальне дослідження впливу різних режимів протитуберкульозної терапії з використанням препаратів I та II ряду також не проводилося.

Наведені особливості роблять перспективним вивчення β -дефензину-1, в першу чергу, як маркера тяжкості перебігу туберкульозного процесу і можливого предиктора неефективності протитуберкульозної хіміотерапії, а також як можливого додаткового агента в патогенетичній терапії туберкульозу. На особливу увагу заслуговує порівняння динаміки рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з чутливим та мультирезистентним туберкульозом.

Штучне введення рекомбінантних дефензинів не є виправданим через високу вартість і короткий період напіврозпаду пептидів. Однак можливим рішенням є стимулювання вироблення дефензинів власними клітинами організму. У 2011 і 2015 роках Rivas-Santiago та ін. продемонстрували в експериментальних дослідженнях на тваринних моделях (дослідження на мишах), що застосування L-ізолейцину стимулює вироблення власних β -

дефензинів і знижує ступінь бактеріовиділення і вираженість інфільтративних туберкульозних змін [13; 14]. Пізніше в 2013 році відповідне дослідження було проведено на свинях і показало, що застосування L-ізолейцину в комплексі з препаратами цинку підвищує біосинтез β -дефензинів і стимулює макрофагальну імунну відповідь [15].

В дослідженні Vensch та ін. [80] було показано, що до складу β -дефензину-1 крім ізолейцину входять такі амінокислоти як лізин, треонін, лейцин, валін, фенілаланін та інші амінокислоти в меншій кількості. Так кількість амінокислотних залишків у структурі β -дефензину-1 по відношенню до фенілаланіну складає: аланін – 2,03, аргінін – 1,06, аспарагін – 2,38, глутамат – 4,12, гістидин – 0,88, ізолейцин – 2,00, лейцин – 1,06, лізин – 4,26, пролін – 0,97, серин – 2,38, треонін – 1,71, тирозин – 2,53, валін – 1,03. Враховуючи цей факт, а також те, що при туберкульозному процесі часто виникає дефіцит замісних і незамісних амінокислот [115; 116; 117], логічно припустити, що введення в патогенетичну терапію туберкульозу комплексу незамісних амінокислот може стимулювати вироблення β -дефензину-1, підвищувати імунну реактогенність організму і покращувати ефективність лікування.

Крім покращення імунної реактогенності організму, важливим фактором, що впливає на ефективність протитуберкульозної терапії, є її переносимість. Відомо, що одним з найбільш поширених побісних ефектів протитуберкульозних препаратів є гепатотоксичність [118; 119; 120]. Застосування в патогенетичній терапії комплексу амінокислот імовірно може позитивно впливати на білковосинтетичну і дезинтоксикаційну функції печінки, що демонструвалося в дослідженні Corsetti та ін. [121] на тваринній моделі.

Таким чином, вивчення механізмів впливу незамісних амінокислот на продукцію β -дефензину-1 може стати можливим шляхом вирішення питання патогенетичної та імуномодулюючої терапії у хворих на туберкульоз.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика дослідження

Дослідження проводилося на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1». У дослідження було включено 100 пацієнтів з туберкульозом легень, які склали основну досліджувану групу. Критеріями виключення були дитячий та літній вік, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, вагітність. Також в дослідження були включені 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю.

Перед початком дослідження всі учасники підписали інформовану згоду пацієнта на участь в клінічному дослідженні. Отримано схвалення комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (витяг з протоколу № 8 від 03.10.2018 р.). Також, схвалення комісії з питань етики та біоетики ХНМУ було отримано по результатам дослідження (витяг з протоколу № 8 від 06.10.2021 р.).

Усі пацієнти основної групи дослідження перебували на стаціонарному лікуванні у КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» у період з 2019 по 2020 роки, де був розпочатий режим хіміотерапії. До припинення бактеріовиділення (отримання негативного результату мікроскопії мазка мокротиння), пацієнти лікувалися стаціонарно, а потім за рішенням центральної лікарсько-консультативної комісії переводилися на амбулаторне лікування. З метою отримання інформації щодо моніторингу ефективності та результатів лікування хворих, були проаналізовані дані медичних карт хворих, та дані карт ТБ-01 та ТБ-01-МРТБ.

Пацієнти обстежувалися згідно з чинними протоколами ведення хворих на туберкульоз відповідно до Наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 та Наказу МОЗ України № 530 від 25.02.2020. Їм проводилося рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини (на початку лікування і в кінці

інтенсивної фази), дослідження мокротиння мікроскопічним і культуральним методами (на початку лікування і в кінці інтенсивної фази для пацієнтів з чутливим туберкульозом і щомісяця - для пацієнтів з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом), клінічний і біохімічний аналізи крові (щомісяця). Тяжкість перебігу туберкульозу легень встановлювалася за наступними критеріями: об'єм ураження легень (від однієї частки до всього легеневого поля), наявність або відсутність деструкції і масивність бактеріовиділення бактеріоскопічним (від 0 до 3) та культуральним (від 0 до 4) методами. Лікування пацієнтів також проводилося згідно з чинними протоколами: пацієнтам з чутливим на туберкульозом протягом інтенсивної фази проводилося лікування 4 препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол), пацієнтам з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом проводилося лікування індивідуалізованими схемами.

Критерії включення хворих у дослідження:

- підписання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік від 18 до 55 років;
- туберкульоз легень.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- дитячий та літній вік;
- ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ;
- вагітність.

Дослідження складається з 5-ти фрагментів.

У першому фрагменті визначалася роль β -дефензину-1, у перебігу туберкульозу легень залежно від тяжкості туберкульозного процесу, резистентності мікобактерій та застосовуваних режимів протитуберкульозної терапії. Для цього спочатку були проаналізовані дані всіх 100 хворих та порівняно з показниками 20 осіб контрольної групи. Порівняні показники β -дефензину-1 в плазмі крові, виміряні методом ІФА (HBD-1 Elisa Kit Genway, USA), а також показники якості життя, отримані при опитуванні за шкалою sf-36. Показники порівнювалися на початку дослідження та через 60 доз

протитуберкульозної терапії. Для подальшого дослідження пацієнти були розділені на групи: Група 1 – пацієнти з медикаментозно чутливим туберкульозом ($n = 43$), Група 2.1 – з моно- та полірезистентним ($n = 7$), Група 2.2 – з мультирезистентним ($n = 37$) і Група 2.3 – з розширено резистентним ($n = 13$). Показники β -дефензину-1 були порівняні між групами на початку лікування та через 60 днів.

У другому фрагменті визначався вплив призначення комплексу амінокислот на динаміку рівня β -дефензину-1 в залежності від важкості перебігу туберкульозу легень. 100 пацієнтів були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот до патогенетичного лікування: пацієнти Групи 1 (50 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Ін'єкційний препарат містив незамінні амінокислоти в наступному дозуванні: ізолейцин - 4,4 мг, валін - 4,9 мг, лейцин - 9,8 мг, лізину гідрохлорид - 11,5 мг, метіонін - 5,7 мг, треонін - 4,3 мг, триптофан - 1,44 мг, фенілаланін - 7,0 мг (№UA/5616/01/01 Термін дії посвідчення 15.02.2017). Таблетований препарат містив незамінні амінокислоти в наступному дозуванні: ізолейцин - 50 мг, валін - 60 мг, лейцин - 80 мг, лізин - 80 мг, метіонін - 25 мг, треонін - 40 мг, триптофан - 25 мг, фенілаланін - 40 мг (№ 05.03.02-04/49900 від 18.10.2006). У пацієнтів між групами були порівняні показники β -дефензину-1 в плазмі крові, АЛТ, АСТ та тимолової проби на початку лікування та через 2 місяці. Ефективність інтенсивної фази лікування встановлювалася на підставі припинення бактеріовиділення і наявності позитивної рентгенологічної динаміки у вигляді ущільнення інфільтратів, зменшення або закриття порожнин розпаду.

В третьому фрагменті дослідження вивчався вплив комплексу амінокислот на вираженість гепатотоксичності у хворих, які отримують стандартну протитуберкульозну терапію. У дослідження були включені 50 пацієнтів з

медикаментозно чутливим туберкульозом легень, і 50 пацієнтів з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом легень. Хворі з медикаментозно чутливим туберкульозом були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне лікування: пацієнти Групи 1а (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2а (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3а (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Хворі з хіміорезистентним туберкульозом також були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне дослідження: пацієнти Групи 1б (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2б (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3б (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Всім пацієнтам на початку лікування, через 30 днів і через 60 днів визначався рівень β -дефензину-1 в плазмі крові методом ІФА на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням тест-системи виробництва фірми "Elabscience" (ELISA, США), а також АЛТ, АСТ, білірубін, γ -глутамілтранспептидази, загального холестерину, загального білка, сечовини, креатиніну.

В четвертому фрагменті дослідження проводилося визначення впливу призначення комплексу амінокислот на вираженість побічних реакцій, спричинених протитуберкульозною терапією, а також на якість життя хворих. 100 хворих були розділені на 3 групи: Група 1 (n = 50) не отримувала додатково в патогенетичної терапії комплексом амінокислот; Група 2 (n = 25) отримувала комплекс амінокислот в таблетованій формі протягом 30 днів; Група 3 (n = 25) отримувала комплекс амінокислот в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім була переведена на таблетовану форму на 20 днів. На початку лікування, через 30 днів і через 60 днів хворі були опитані за допомогою опитувальника SF-36. Крім стандартного протоколу обстеження, який включав вимірювання

показників функції зовнішнього дихання, клінічний і біохімічний аналізи крові, бактеріоскопію і культуральне дослідження мокротиння, рентгенографію органів грудної порожнини, пацієнтам бал виміряно рівень β -дефензину-1 в плазмі крові методом ІФА.

У п'ятому фрагменті дослідження проводилося порівняння ефективності призначення комплексу амінокислот у хворих, які отримують різні режими протитуберкульозної терапії. У дослідження були включені 50 пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом легень і 50 пацієнтів з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом легень. Хворі з хіміорезистентним туберкульозом були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне дослідження: пацієнти Групи 1 (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Хворі з медикаментозно чутливим туберкульозом також були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне дослідження: пацієнти Групи 1 (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Всім пацієнтам на початку лікування, через 30 днів і через 60 днів визначався рівень β -дефензину-1 в плазмі крові методом ІФА.

2.2. Клінічна характеристика хворих

У дослідження були включені 100 пацієнтів з туберкульозом легень (чоловіки – 75 (75,0%), жінки – 25 (25,0%), середній вік – $41,8 \pm 1,2$ роки) і 20 здорових осіб (чоловіки – 13 (65,0%), жінки – 7 (35,0%), середній вік – $38,1 \pm 1,4$ роки), які склали групу контролю. У хворих на туберкульоз переважала

інфільтративна форма – 85,0%; також спостерігалися дисемінований туберкульоз (7,0%), фіброзно-кавернозний туберкульоз (4,0%) і казеозна пневмонія (4,0%). Ураження однієї частки легені зазначалося у 28,0% хворих, двох часток – у 8,0%, однієї легені – у 9,0%, обох легень – у 55,0%. Більшість випадків відносилися до вперше діагностованого туберкульозу (71,0%), у 15,0% хворих було зафіксовано рецидив туберкульозу, 11,0% мали раніше невдачу лікування, 1,0% відновили лікування після тривалої перерви і у 2,0% не вдалося класифікувати тип випадку. За профілем резистентності у 43,0% хворих був встановлений медикаментозно чутливий туберкульоз, у 7,0% – моно- або полірезистентний, у 37,0% – мультирезистентний та у 14,0% – розширено резистентний. У 64,0% хворих відзначалася деструкція легеневої тканини. У 58,0% хворих відзначалося масивне бактеріовиділення, зареєстроване бактеріоскопічним методом. Серед клінічних проявів у 65,0% хворих відзначався кашель, у 47,0% – задишка, у 44,0% – схуднення, у 24,0% – біль, у 74,0% – слабкість і у 69,0% – підвищення температури тіла.

При проведенні дослідження хворі були розділені на групи в залежності від режиму застосування комплексу незамінних амінокислот у патогенетичному лікуванні: Група 1 – не отримували додатково комплекс амінокислот (n = 50), Група 2 – отримували комплекс амінокислот в тільки таблетованій формі (n = 25), Група 3 – отримували комплекс амінокислот в ін'єкційній формі з подальшим переходом на таблетовану форму (n = 25). Клінічна характеристика хворих за групами представлена у таблиці 2.2.1.

**Клінічна характеристика хворих за групами в залежності від режиму
призначення комплексу незамінних амінокислот**

Критерій	Група 1 – без додаткового застосування комплексу амінокислот	Група 2 – таблетована форма комплексу амінокислот	Група 3 – ін'єкційна та таблетована форми комплексу амінокислот
Кількість досліджуваних	50	25	25
Стать	чоловіки – 70,0% жінки – 30,0%	чоловіки – 80,0% жінки – 20,0%	чоловіки – 88,0% жінки – 12,0%
Вік (років)	43,5 ± 1,6	39,2 ± 1,8	43,1 ± 2,2
Клінічна форма			
інфільтративний	92,0%	88,0%	60,0%
дисемінований	2,0%	8,0%	20,0%
фіброзно-кавернозний	0	0	16,0%
казеозна пневмонія	6,0%	4,0%	4,0%
Об'єм ураження			
1 частка	34,0%	32,0%	8,0%
2 частки	12,0%	0	8,0%
1 легеня	10,0%	8,0%	8,0%
2 легені	44,0%	60,0%	76,0%
Наявність деструкції легеневої тканини	60,0%	48,0%	84,0%
Тип випадку: вперше діагностований	70,0%	72,0%	72,0%

Критерій	Група 1 – без додаткового застосування комплексу амінокислот	Група 2 – таблетована форма комплексу амінокислот	Група 3 – ін'єкційна та таблетована форми комплексу амінокислот
рецидив	14,0%	16,0%	8,0%
невдача лікування	12,0%	12,0%	8,0%
лікування після перерви	0	0	4,0%
інші	4,0%	0	8,0%
Наявність масивного бактеріовиділення (позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння)	48,0%	68,0%	88,0%
Індекс маси тіла (кг/м ²)	22,0 ± 0,5	21,6 ± 0,8	18,3 ± 0,8
Підвищення температури	52,0%	64,0%	80,0%
Кашель	68,0%	44,0%	76,0%
Задишка	44,0%	36,0%	80,0%
Схуднення	42,0%	24,0%	76,0%
Біль	24,0%	16,0%	32,0%
Слабкість	76,0%	60,0%	88,0%

Як можна побачити з таблиці 2.2.1, комплекс незамінних амінокислот, а особливо його ін'єкційна форма, призначався пацієнтам з більш тяжкими клінічними формами туберкульозу з більш поширеним ураженням легеневої тканини та з її деструкцією, більшою масивністю бактеріовиділення та більш вираженою локальною та загальноінтоксикаційною симптоматикою.

Для третього і п'ятого фрагментів дослідження групи хворих за призначенням режиму комплексу незамінних амінокислот в патогенетичній

терапії додатково були розділені на підгрупи залежно від медикаментозної чутливості мікобактерій: Група 1a (n = 25) – пацієнти з медикаментозно чутливим та моно-/полірезистентним туберкульозом, які не отримували додаткової патогенетичної терапії комплексом незамінних амінокислот, Група 2a (n = 13) – пацієнти з медикаментозно чутливим та моно-/полірезистентним туберкульозом, які отримували додаткове лікування таблетованою формою комплексу незамінних амінокислот, Група 3a (n = 12) – пацієнти з медикаментозно чутливим туберкульозом та моно-/полірезистентним, які отримували додаткову патогенетичну терапію ін'єкційною формою комплексу незамінних амінокислот з подальшим переведенням на таблетовану форму, Група 2a (n = 25) – пацієнти з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом, які не отримували додаткової патогенетичної терапії комплексом незамінних амінокислот, Група 2a (n = 11) – пацієнти з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом, які отримували додаткове лікування таблетованою формою комплексу незамінних амінокислот, Група 3a (n = 13) – пацієнти з мультирезистентним та розширено резистентним, які отримували додаткову патогенетичну терапію ін'єкційною формою комплексу незамінних амінокислот з подальшим переведенням на таблетовану форму.

2.3. Методи обстеження хворих

З метою вирішення поставлених задач були застосовані наступні методи обстеження хворих:

- Опитування хворих. Визначалися скарги, анамнез хвороби та життя обстежуваних.

- Огляд та фізикальне обстеження. Проводилися антропометричні вимірювання: визначення росту (за допомогою ростоміра з точністю до 0,5 см) та ваги хворих (за допомогою терезів із точністю до 0,1 кг). На основі отриманих даних підраховували ІМТ (кг/м²) за формулою А. Кетле: $ІМТ = m \text{ (кг)} / h \text{ (м)}^2$,

де: m - маса тіла людини в кілограмах, h - зріст людини в метрах.

- Рентгенологічне обстеження. Хворим проводили оглядову рентгенографію органів грудної клітки у прямій та бокових проекціях та, у разі потреби, томографічне дослідження на різних зрізах, мультиспіральну комп'ютерну томографію.

- Функцію зовнішнього дихання визначали за допомогою спірометрії на апараті спірограф Кардіоплюс (Україна).

- Мікробіологічні дослідження. Хворим виконувалася мікроскопія мокротиння з забарвленням за Цілем-Нільсеном для визначення кислотостійких бактерій: перед початком лікування, через 2 місяці у хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз та щомісячно у хворих на мультирезистентний та розширено резистентний туберкульоз. Виконувалося культуральне дослідження для виявлення мікобактерій туберкульозу на твердому живильному середовищі Левенштейна-Йенсена: перед початком лікування, а у хворих на мультирезистентний та розширено резистентний туберкульоз – щомісяця. Культуральне дослідження виконувалося також перед початком лікування на рідкому живильному середовищі MGIT 960 в автоматизованій системі BACTEC. Перед початком лікування хворим виконувалися молекулярно-генетичні дослідження мокротиння методами XpertMTB/RIF та GenoType MTBDR.

- Визначення вмісту β -дефензину-1 у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми “Elabscience” (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

У відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків та інкубували планшет протягом 90 хвилин при температурі 37°C. Після цього до кожної лунки додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл і планшет інкубували 1 годину при температурі 37°C. Потім планшет промивали 3 рази буфером для промивання та кожну лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет інкубували 30 хв. при $t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$. Лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. У кожну лунку додавали по 90 мкл

субстратного розчину ТМВ (3,3,5,5-тетраметилбензидину – хромогенного субстрату пероксидази хрину), залишали на 15 хвилин в темряві при температурі 37°C. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хвилин вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість β -дефензину-1 розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст β -дефензину-1 визначали у пікограмах у мілілітрі (пг/мл).

- Визначення вмісту сечовини проводили уреазним методом на аналізаторі «Labline-80» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

До 2 мкл сироватки або калібрувального розчину додавали 100 мкл ензимного реагенту і інкубували проби 5 хвилин при температурі 37°C. Після цього до кожної проби додавали по 100 мкл гіпохлоритного реагенту і знову інкубували 5 хвилин при температурі 37°C. Вимірювали оптичну щільність дослідної ($E_{\text{досл.}}$) і калібрувальної ($E_{\text{кал.}}$) проб при довжині хвилі 545 нм.

Вміст сечовини розраховували за формулою:

$$C = (E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}}) * 15$$

де C – концентрація сечовини в пробі, ммоль/л;

15 – концентрація сечовини у калібрувальному розчині, ммоль/л;

$E_{\text{досл.}}$ – оптична щільність дослідної проби;

$E_{\text{кал.}}$ – оптична щільність калібрувальної проби.

Вміст сечовини визначали у мілімолях у літрі сироватки (ммоль/л).

- Визначення вмісту білірубину проводили спектрофотометричним методом на аналізаторі «Labline-80» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (Україна) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

До 150 мкл реагенту 1 додавали по 100 мкл реагенту та по 10 мкл сироватки.

Проби інкубували 5 хв. при кімнатній температурі, після чого вимірювали оптичну щільність проб при довжині хвилі 545 нм.

Концентрацію білірубіну визначали за допомогою калібрувального графіка, який будували, використовуючи контрольний матеріал.

Вміст білірубіну визначали у мікромолях у літрі (мкмоль/л).

- Визначення активності лужної фосфатази проводили кінетичним методом за реакцією з п-нітрофенілфосфатом на аналізаторі «Labline-80» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (Україна) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

До 120 мкл робочого розчину реагенту РР додавали 2 мкл сироватки. Через 1 хвилину вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 405 нм. Потім оптичну щільність вимірювали ще 3 рази з інтервалом в 1 хвилину. Вимірювання проводили при температурі 37°C.

Активність ЛФ розраховували за формулою:

$$C = \Delta E / \text{хв} \times 3000$$

де $\Delta E / \text{хв}$. – середня зміна оптичної щільності в хвилину;

3000 – коефіцієнт перерахування.

Активність ферменту ЛФ визначали в одиницях в літрі (Од / л).

- Визначення активності ГГТП проводили кінетичним методом на аналізаторі «Labline-80» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (Україна) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

До 100 мкл робочого розчину реагенту РР додавали 10 мкл сироватки. Через 1 хвилину вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 405 нм. Потім оптичну щільність вимірювали ще 3 рази з інтервалом в 1 хв. Вимірювання проводили при температурі 37°C.

Активність ГГТП розраховували за формулою:

$$C = \Delta E / \text{хв} \times 1510$$

де $\Delta E / \text{хв}$. – середня зміна оптичної щільності в хвилину;

1510 – коефіцієнт перерахування.

Активність ферменту ГГТП визначали в одиницях у літрі (Од/л).

2.4. Методи лікування хворих.

Крім стандартного протитуберкульозного лікування, відповідно до Наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 та Наказу МОЗ України № 530 від 25.02.2020, яке включало 4 препарати (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом, і індивідуалізовані схеми у пацієнтів з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом, частині пацієнтів було додано до патогенетичного лікування комплекс незамінних амінокислот. 25 хворим (12 хворим з медикаментозно чутливим туберкульозом та 13 хворим з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом) було введено внутрішньовенно краплинно препарат, який містить вісім незамінних кислот у наступному дозуванні: ізолейцин – 4,4 мг, валін – 4,9 мг, лейцин – 9,8 мг, лізину гідрохлорид – 11,5 мг, метіонін – 5,7 мг, треонін – 4,3 мг, триптофан – 1,44 мг, фенілаланін – 7,0 мг (№UA/5616/01/01 від 15.02.2017) відповідно до інструкції протягом 10 діб. Потім ін'єкційний препарат було замінено на таблетований, який містить незамінні амінокислоти у наступних дозах: ізолейцин – 50 мг, валін – 60 мг, лейцин – 80 мг, лізин – 80 мг, метіонін – 25 мг, треонін – 40 мг, триптофан – 25 мг, фенілаланін – 40 мг (№ 05.03.02-04/49900 від 18.10.2006 р.), який було призначатися відповідно до інструкції протягом 20 діб. У 25 хворих (13 хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз та 12 хворих на мультирезистентний та розширено резистентний туберкульоз) було застосовано тільки таблетовану форму протягом 30 діб. 50 хворих не отримували додаткову патогенетичну терапію комплексом незамінних амінокислот.

2.5. Методи статистичної обробки результатів

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0 (License Number: 139-845-755).

На першому етапі розрахунку були отримані описові статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є: медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартилі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між незалежними групами методами непараметричної статистики визначалися критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних груп) та критерій Краскела-Уоліса (для багатьох незалежних груп). Для залежних груп (спостереження у динаміці) використовувався критерій Вілкоксона (як метод непараметричної статистики для порівняння двох пов'язаних вибірок) та коефіцієнт рангової кореляції Кендала (як метод непараметричної статистики для порівняння багатьох пов'язаних вибірок).

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Сила зв'язку інтерпретувалася наступним чином:

- дуже слабкий – 0-0,3;
- слабкий – 0,3-0,5;
- середньої сили – 0,5-0,7;
- сильний – 0,7-0,9;
- дуже сильний – 0,9-1,0.

Отримані результати розглядалися як статистично значущі при $p < 0,05$.

Для побудови математичної моделі прогнозування ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії на підставі показників β -дефензину-1 був використаний метод дискримінантного функціонального аналізу. Для побудови математичної моделі прогнозування якості життя хворих та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи на підставі показників β -дефензину-1 був використаний факторний регресійний аналіз.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ β -ДЕФЕНЗИНУ-1 У ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

3.1 Визначення залежності рівня β -дефензину-1 від тяжкості перебігу та ефективності лікування туберкульозу легень

В даний фрагмент дослідження були включені 100 пацієнтів з туберкульозом легень і 20 здорових осіб, які склали групу контролю.

При порівнянні досліджуваної групи і групи контролю було виявлено переважання рівня β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз ($21,5 \pm 2,9$ пг/мл, медіана – 7,6 пг/мл) в порівнянні зі здоровими особами ($8,9 \pm 2,5$ пг/мл, медіана – 1,9 пг/мл), $p < 0,05$, рис. 3.1.1.

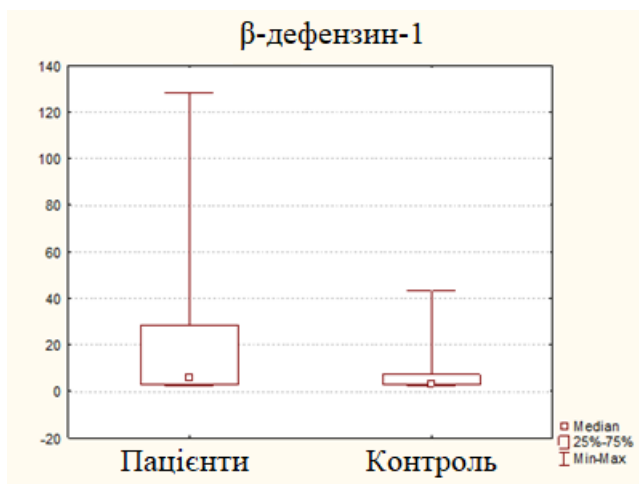


Рисунок 3.1.1. Порівняння рівня β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз і здорових осіб

Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з наявністю і відсутністю деструкції легеневої тканини показало достовірну різницю ($p < 0,05$) з більшим рівнем β -дефензину-1 при наявності деструкції ($27,1 \pm 4,7$ пг/мл, медіана – 17,4 пг/мл), ніж при її відсутності ($10,9 \pm 2,7$ пг/мл, медіана – 5,5 пг/мл), рис. 3.1.2.

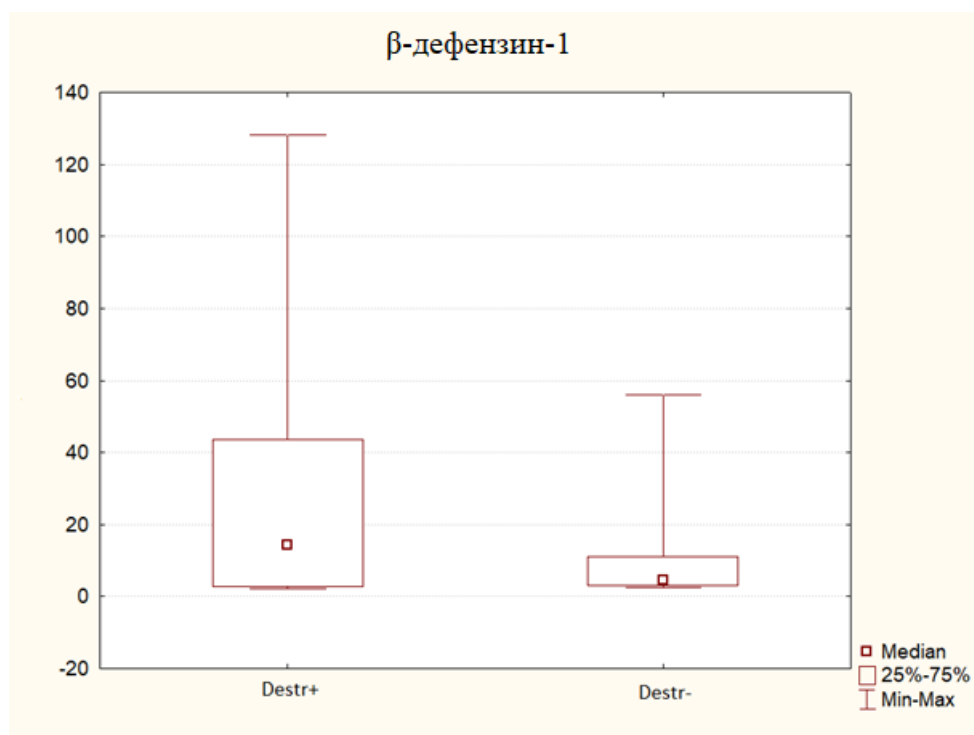


Рисунок 3.1.2. Порівняння рівня β-дефензину-1 у пацієнтів з деструкцією легеневої тканини (Destr+) і без деструкції (Destr-)

При пошуку кореляцій між рівнем β-дефензину-1 і тяжкістю проявів туберкульозу на початку захворювання був встановлений позитивний взаємозв'язок середньої сили між об'ємом ураження легень і рівнем β-дефензину-1 на початку лікування – $r = + 0,53$, $p < 0,05$, а також між рівнем β-дефензину-1 і ступенем бактеріовиділення, виявленого методом мікроскопії – $r = + 0,55$, $p < 0,05$, а також методом культурального дослідження на твердому живильному середовищі Левенштейна-Йенсена – $r = + 0,51$, $p < 0,05$. Залежність рівня β-дефензину-1 від об'єму ураження і масивності бактеріовиділення, встановленого бактеріоскопічним методом представлена в Таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Рівень β-дефензину-1 в залежності від об'єму ураження і масивності бактеріовиділення

Параметр тяжкості ураження	Рівень β-дефензину-1 (пг/мл)
Об'єм ураження	
1 частка легені	$8,2 \pm 2,2$

Параметр тяжкості ураження	Рівень β -дефензину-1 (пг/мл)
1 легеня	$18,5 \pm 6,1$
2 легені	$28,4 \pm 5,2$
Масивність бактеріовиділення	
0	$11,5 \pm 3,5$
1+	$26,8 \pm 5,9$
2+	$29,7 \pm 5,1$
3+	$36,7 \pm 19,4$

Пацієнтам була проведена умовна оцінка тяжкості клінічних проявів туберкульозу, де за кожен із симптомів (кашель, задишка, схуднення, біль, слабкість) присвоювався 1 бал, і була виявлена слабка позитивна кореляція між рівнем β -дефензину-1 і вираженістю локальної і загальноінтоксикаційної симптоматики – $r = + 0,44$, $p < 0,05$, в тому числі середньої сили – з температурою тіла – $r = + 0,50$, $p < 0,05$. Також була виявлена слабо позитивна кореляція між рівнем β -дефензину-1 і таким неспецифічним показником запалення як ШОЕ – $r = + 0,49$, $p < 0,05$. Були виявлені слабкі негативні кореляції між рівнем β -дефензину-1 на початку лікування і показниками фізичного функціонування ($r = - 0,48$), рольового функціонування ($r = - 0,46$), загального стану здоров'я ($r = -0,42$) і рольового функціонування, обумовленого емоційним станом ($r = -0,47$), оцінених за шкалою sf-36, $p < 0,05$.

Оцінка стану пацієнтів через 2 місяці лікування показала, що у пацієнтів, які на початку лікування мали високий рівень β -дефензину-1, зберігається бактеріовиділення, що виражалось в позитивній кореляції середньої сили ($r = + 0,55$, $p < 0,05$), а також ознаки активності запального процесу, що виражалось в позитивній кореляції середньої сили з ШОЕ ($r = + 0,50$, $p < 0,05$).

Оцінка початкового рівня β -дефензину-1 як прогностичного маркера ефективності інтенсивної фази лікування показала, що у пацієнтів з ефективною інтенсивною фазою лікування (Група 1) початковий рівень β -дефензину-1 був достовірно ($p < 0,05$) нижчий ($18,9 \pm 3,4$ пг/мл, медіана – 8,2 пг/мл), ніж в групі з

неефективною (Група 2) ($34,9 \pm 8,6$ пг/мл, медіана – 22,9 пг/мл), рис. 3.1.3. Також було встановлено, що пацієнти з рівнем β -дефензину 1 на початку лікування вищим за 22,3 пг/мл мають більший ризик неефективного завершення інтенсивної фази лікування.

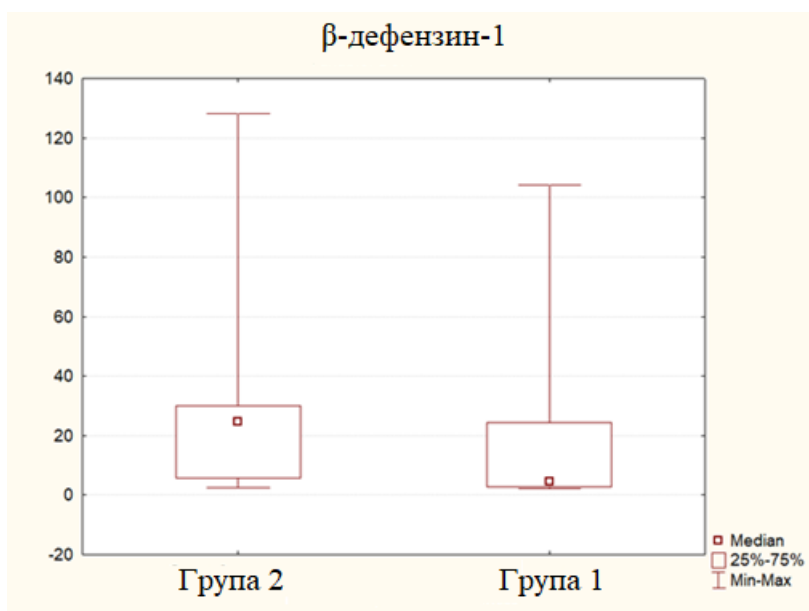


Рисунок 3.1.3. Порівняння початкового рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з ефективною (Група 1) і неефективною (Група 2) інтенсивною фазою лікування

При порівнянні динаміки медіанних показників β -дефензину-1 в ході лікування було встановлено, що для пацієнтів з неефективним лікуванням характерне зниження рівня β -дефензину-1 до 30 доз з наступним різким підвищенням до 60 доз (0 доз – 25,5 пг/мл, 30 доз – 17,1 пг/мл, 60 доз – 50,8 пг/мл), в той час як для пацієнтів з ефективним лікуванням характерна протилежна динаміка з підвищенням рівня β -дефензину-1 до 30 доз та вираженим зниженням до 60 доз (0 доз – 5,5 пг/мл, 30 доз – 11,7 пг/мл, 60 доз – 8,4 пг/мл) (рис.3.1.4).

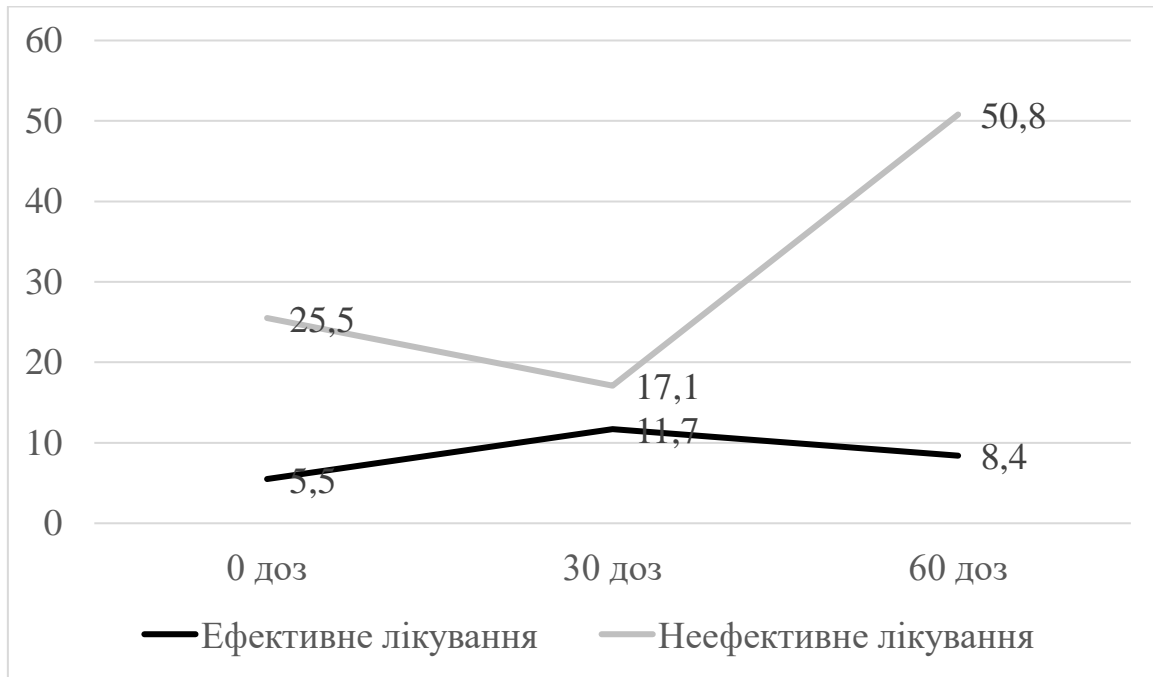


Рисунок 3.1.4. Динаміка рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з ефективним та неефективним лікуванням туберкульозу легень

При цьому показники якості життя, оцінені за шкалою sf-36 у пацієнтів в Групах 1 та 2 на початку лікування відрізнялися ($p > 0,05$), однак через 2 місяці протитуберкульозної терапії були знайдені достовірні відмінності за всіма показниками, крім інтенсивності болю, що відображено в Таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Порівняння якості життя у пацієнтів з ефективною і неефективною інтенсивною фазою протитуберкульозної хіміотерапії на другому місяці лікування

Показник	Група 1 - Ефективна інтенсивна фаза	Група 2 – Неефективна інтенсивна фаза
Фізичне функціонування (PF)*	75,6 ± 2,3	54,3 ± 4,8
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)*	60,0 ± 4,9	10,7 ± 5,1
Інтенсивність болю (BP)	95,8 ± 1,9	76,9 ± 9,6

Показник	Група 1 - Ефективна інтенсивна фаза	Група 2 – Неефективна інтенсивна фаза
Загальний стан здоров'я (GH)*	38,3 ± 2,5	16,4 ± 3,4
Життєва активність (VT)*	34,0 ± 2,5	19,3 ± 3,2
Соціальне функціонування (SF)*	63,5 ± 2,2	45,7 ± 5,1
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)*	72,7 ± 5,0	14,3 ± 6,7
Загальне психічне здоров'я (MH)*	53,9 ± 1,7	42,3 ± 2,9
*Відмінності між групами достовірні, $p < 0,05$		

Вивчення рівня β -дефензину-1 через 2 місяці лікування дозволило виявити його середню позитивну кореляцію з рівнем бактеріовиділення ($r = + 0,63$), ШОЕ ($r = + 0,66$), лужної фосфатази ($r = + 0,62$), а також рольового функціонування ($r = + 0,61$), загального здоров'я ($r = + 0,56$) і рольового функціонування, обумовленого емоційним станом ($r = + 0,61$), $p < 0,05$.

Таким чином, було встановлено, що рівень β -дефензину-1 достовірно вищий у хворих на туберкульоз, ніж в групі контролю. Крім того, було виявлено, що чим поширеніше туберкульозне легенеve ураження, а також чим більш виражені прояви місцевої та загальноінтоксикаційної симптоматики туберкульозу, тим вищий рівень β -дефензину-1. Достовірно вищий рівень β -дефензину-1 був виявлений у хворих з деструкцією легеневої тканини в порівнянні з хворими без деструкції. Іншими словами, чим важче туберкульозне ураження, тим вищий рівень β -дефензину-1. Вищий рівень β -дефензину-1 на початку лікування був виявлений у пацієнтів, у яких згодом інтенсивна фаза протитуберкульозної хіміотерапії виявилася неефективною. Наведені особливості β -дефензину-1 дозволяють використовувати його як діагностичний параметр тяжкості туберкульозного процесу і як прогностичний маркер ефективності протитуберкульозної терапії, який дозволяє на початку лікування

передбачити можливу неефективність протитуберкульозної терапії і при необхідності посилити схему хіміотерапії.

3.2. Залежність рівня β -дефензину-1 від спектру лікарської стійкості і застосовуваних режимів протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень

У даному фрагменті дослідження було обстежено 100 пацієнтів: Група I – 43 пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом та Група II, яка включала Підгрупу IIa – з моно- та полірезистентним ($n = 7$), Підгрупу IIb – з мультирезистентним ($n = 37$) і Підгрупу IIc – з розширено резистентним ($n = 13$)).

Порівняння рівня β -дефензину-1 в групах з чутливим і резистентним туберкульозом не показало достовірної різниці на початку лікування ($p > 0,05$): рівень β -дефензину-1 становив $20,4 \pm 3,6$ пг/мл в Групі I і $21,4 \pm 4,8$ пг/мл в Групі II. Однак через 2 місяці протитуберкульозної хіміотерапії спостерігався істотно вищий рівень β -дефензину-1 в Групі II ($42,1 \pm 8,2$ пг/мл, медіана – 16,8 пг/мл), ніж в Групі I ($15,9 \pm 5,3$ пг/мл, медіана – 38,4 пг/мл), $p < 0,05$ (рис. 3.2.1)

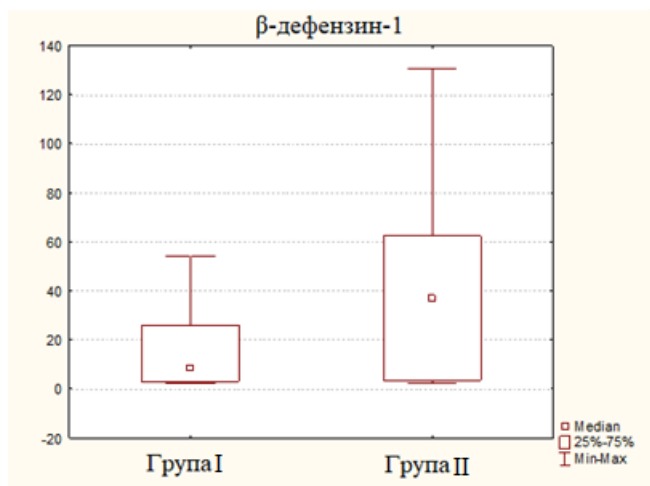


Рисунок 3.2.1. Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з чутливим (Група 1) і резистентним (Група 2) туберкульозом через 2 місяці лікування

Для вивчення впливу типу резистентності на рівень β -дефензину-1 було проведено порівняння між групами з різними типами хіміорезистентності. На початку лікування достовірна різниця рівня β -дефензину-1 у хворих на

туберкульоз легень з різними типами хіміорезистентності була відсутня ($p < 0,05$), проте спостерігалася тенденція до збільшення рівня β -дефензину-1 при розширенні профілю хіміорезистентності. Рівень β -дефензину-1 становив: при монорезистентності – $9,7 \pm 4,7$ пг/мл, при мультирезистентності – $17,3 \pm 4,3$ пг/мл, при розширеній резистентності – $32,5 \pm 14,0$ пг/мл. Через 2 місяці лікування була встановлена достовірна ($p < 0,05$) різниця між рівнем β -дефензину-1 при різних типах хіміорезистентності з підвищенням його значення при ширшому спектрі стійкості: при монорезистентності – $12,6 \pm 5,8$ пг/мл (медіана – 12,0 пг/мл), при мультирезистентності – $38,1 \pm 6,9$ пг/мл (медіана – 56,2 пг/мл), при розширеній резистентності – $71,8 \pm 28,5$ пг/мл (медіана – 104,8 пг/мл) (рис. 3.2.2).

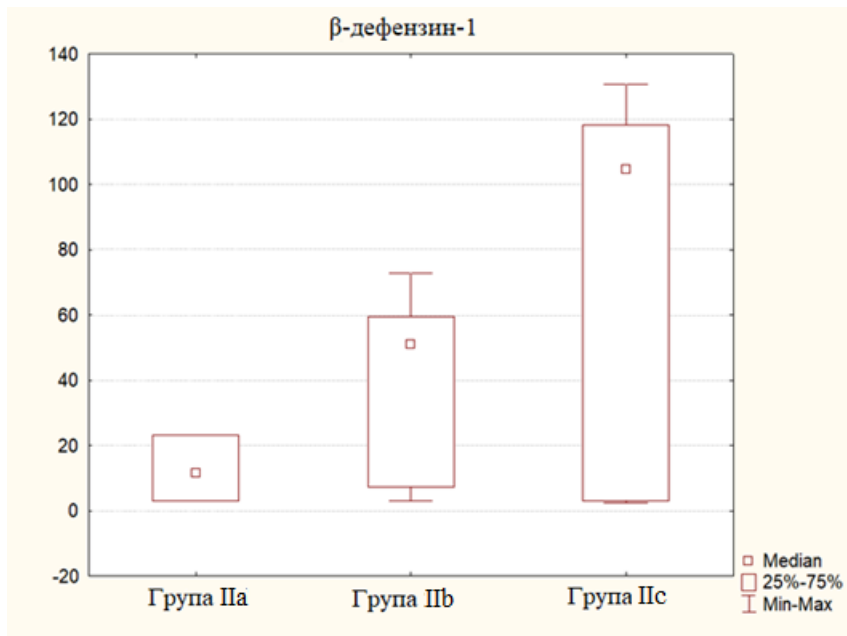


Рисунок 3.2.2. Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з монорезистентним (Група IIa), мультирезистентним (Група IIb) і розширено резистентним (Група IIc) туберкульозом на другому місяці лікування

Подальше вивчення взаємозв'язку рівня β -дефензину-1 з іншими показниками проводилося в групах окремо. Так у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом було встановлено, що рівень β -дефензину-1 не впливав на загальну ефективність лікування, що можливо пов'язано з малою вибіркою пацієнтів з неефективним результатами лікування, проте було відмічено, що більш високий рівень β -дефензину-1 корелював з більшою поширеністю

легеневого ураження ($r = + 0,44$, $p < 0,05$), а також з наявністю деструкції легеневої тканини: у пацієнтів з деструкцією рівень β -дефензину-1 становив $25,7 \pm 5,0$ пг/мл (медіана – 23,6 пг/мл), без деструкції – $12,9 \pm 4,4$ пг/мл (медіана – 7,1 пг/мл), $p < 0,05$ (рис. 3.2.3).

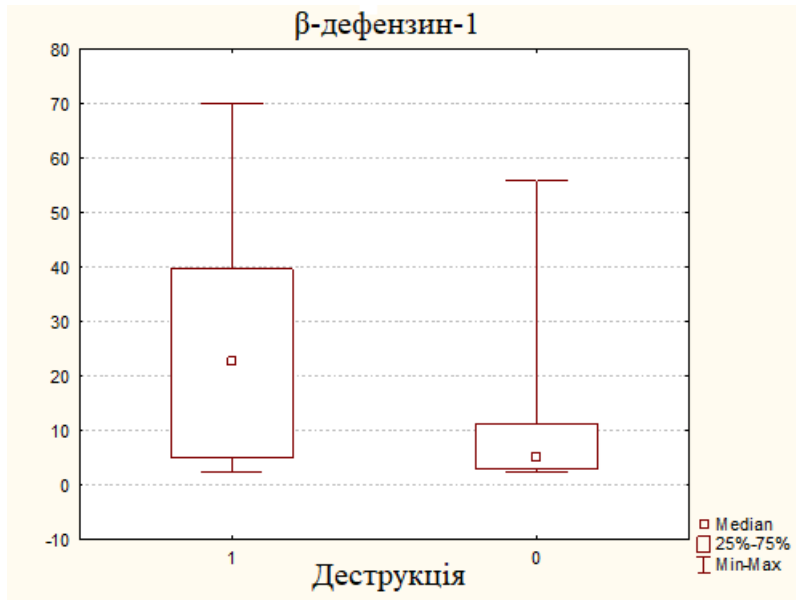


Рисунок 3.2.3. Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом легень залежно від наявності (1) або відсутності (0) деструкції легеневої тканини

Вивчення динаміки β -дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом показало підвищення його рівня до другого місяця лікування з $21,3 \pm 4,8$ пг/мл (медіана – 3,7 пг/мл) до $42,1 \pm 8,2$ пг/мл (медіана – 52,7 пг/мл), $p < 0,05$ (рис. 3.2.4).

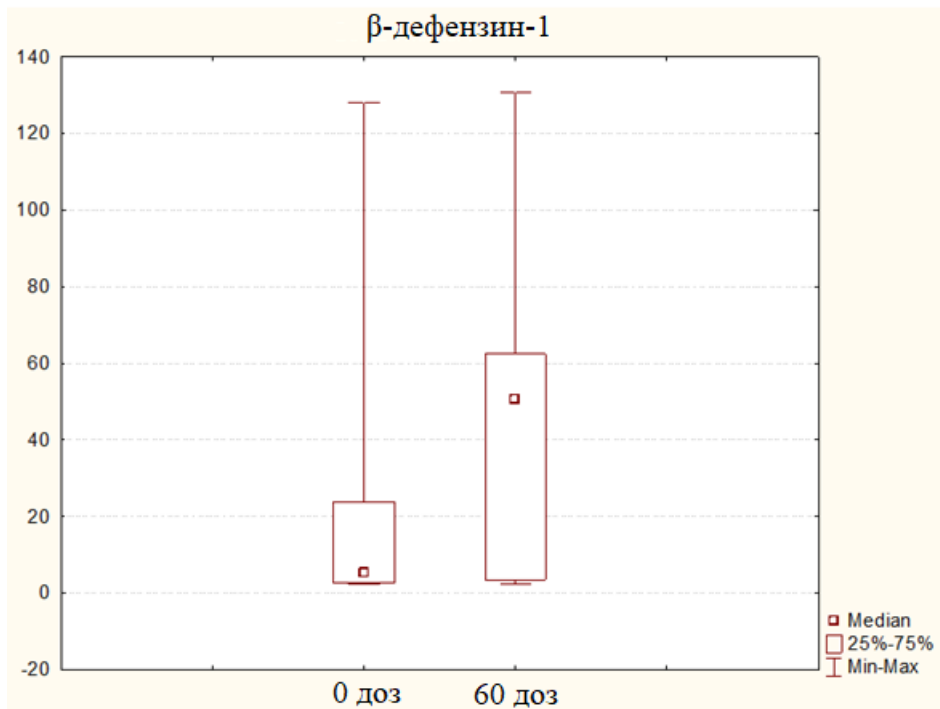


Рисунок 3.2.4. Динаміка рівня β-дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом

Порівняння рівня β-дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом в залежності від ефективності лікування в інтенсивній фазі протитуберкульозної хіміотерапії показало, що початковий рівень β-дефензину-1 було достовірно вищий у пацієнтів, які неефективно закінчили інтенсивну фазу хіміотерапії ($36,9 \pm 11,8$ пг/мл, медіана – $30,4$ пг/мл), ніж у тих, які закінчили її ефективно ($16,4 \pm 4,9$ пг/мл, медіана – $3,2$ пг/мл), $p < 0,05$ (рис. 3.2.5).

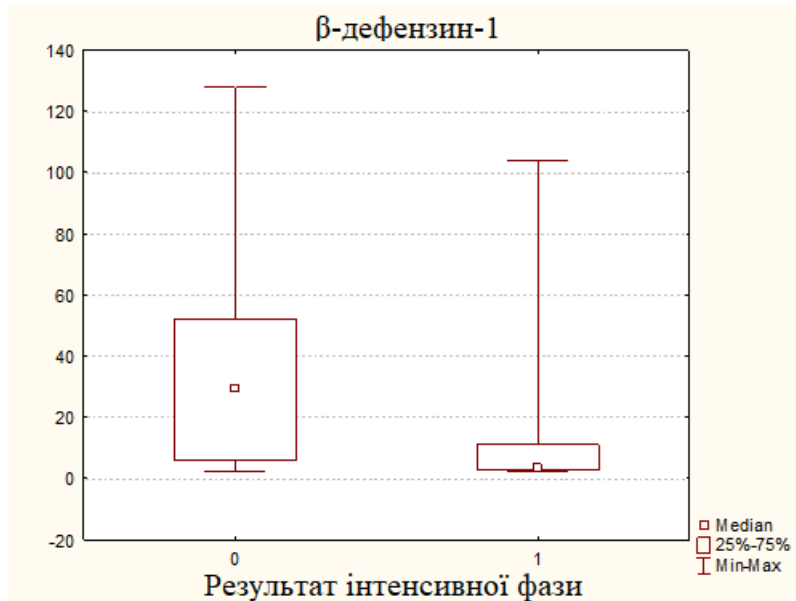


Рисунок 3.2.5. Порівняння рівня β-дефензину-1 на початку лікування у пацієнтів з неефективною (0) і ефективною (1) інтенсивною фазою терапії хіміорезистентного туберкульозу

Крім того, підвищений початковий рівень β-дефензину-1 призводив до збереження більшої масивності бактерiovиділення на 2-му місяці лікування ($r = + 0,57$). Була встановлена кореляція між підвищенням β-дефензину-1 і порушенням функції печінки, а саме підвищенням АЛТ ($r = + 0,55$, $p < 0,05$) і АСТ ($r = + 0,54$, $p < 0,05$).

Було порівняно впливу різних схем хіміотерапії мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу на рівень β-дефензину-1. Виявлено, що у пацієнтів, які отримували нові схеми хіміотерапії з додаванням бедаквіліну рівень β-дефензину-1 на другому місяці хіміотерапії був достовірно нижче – $19,1 \pm 13,4$ пг/мл (медіана – 12,8 пг/мл), ніж у пацієнтів, які отримували індивідуалізовані 20-місячні курси хіміотерапії без додавання бедаквіліну – $45,7 \pm 5,3$ пг/мл (медіана – 52,3 пг/мл), $p < 0,05$ (рис. 3.2.6). При цьому у всіх пацієнтів, які отримували режими хіміотерапії з додаванням бедаквіліну припинилося бактерiovиділення на другому місяці, в той час як у пацієнтів, які отримували лікування без бедаквіліну конверсія мокротиння на 2-му місяці сталася лише в 73,1% випадків ($p < 0,05$).

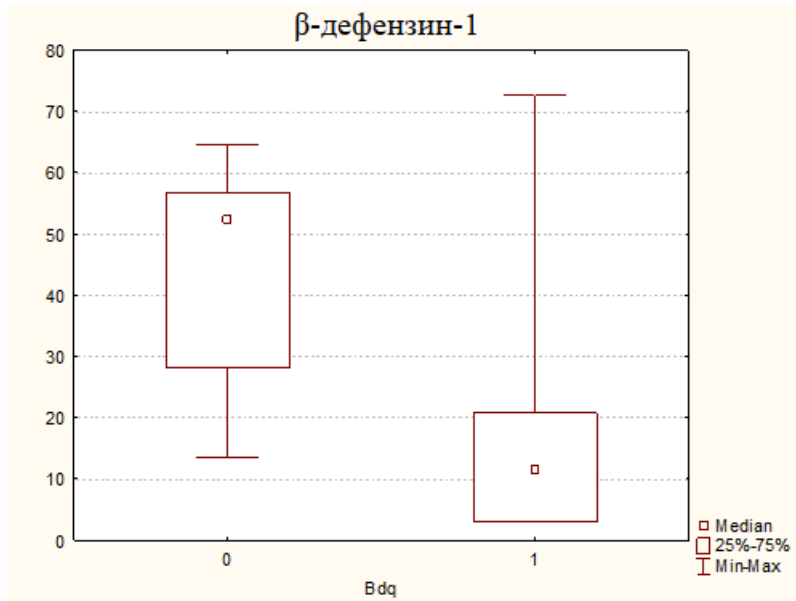


Рисунок 3.2.6. Порівняння рівня β-дефензину-1 на 2-му місяці лікування у пацієнтів з мультирезистентним і розширено резистентним туберкульозом легень, які отримували режими хіміотерапії з додаванням бедаквіліну (1) і без нього (0)

Таким чином, спектр хіміорезистентності не впливає на рівень β-дефензину-1 у пацієнтів з туберкульозом легень. Вихідний рівень пов'язаний з поширеністю процесу та наявністю бактеріовиділення. На тлі лікування чутливого туберкульозу вже на другому місяці відзначається достовірне зниження β-дефензину-1 на відміну від випадків хіміорезистентного туберкульозу. Виявлено залежність ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу від початкового рівня β-дефензину-1: чим нижче рівень β-дефензину-1, тим вище ефективність лікування, що дозволяє використовувати даний показник як прогностичний маркер ефективності лікування. Використання в схемах лікування мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу бедаквіліну показало більш значуще зниження рівня β-дефензину-1 до другого місяця терапії з абацилюванням всіх пацієнтів, що підтверджує ефективність нових схем терапії мультирезистентного туберкульозу, особливо у випадках розширеної резистентності.

За результатами даного розділу можна зробити наступні висновки:

1. Рівень β -дефензину-1 достовірно вищий у хворих на туберкульоз, ніж у здорових осіб.
2. Поширеність туберкульозного легеневого ураження, а також вираженість місцевої та загальноінтоксикаційної симптоматики туберкульозу призводять до вищого рівня β -дефензину-1.
3. Достовірно вищий рівень β -дефензину-1 спостерігається у хворих з деструкцією легеневої тканини в порівнянні з хворими без деструкції.
4. Вищий рівень β -дефензину-1 на початку лікування виявлений у пацієнтів, у яких згодом інтенсивна фаза протитуберкульозної хіміотерапії виявилася неефективною.
5. β -дефензин-1 є перспективним для використання як діагностичного параметру тяжкості туберкульозного процесу і як прогностичного маркера ефективності протитуберкульозної терапії.
6. Спектр хіміорезистентності не впливає на рівень β -дефензину-1 у пацієнтів з туберкульозом легень.
7. На тлі лікування медикаментозно чутливого туберкульозу вже на другому місяці відзначається достовірне зниження β -дефензину-1 на відміну від випадків хіміорезистентного туберкульозу.
8. Використання в схемах лікування мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу бедаквіліну показало більш значуще зниження рівня β -дефензину-1 до другого місяця терапії з абацилюванням всіх пацієнтів, що підтверджує ефективність нових схем терапії мультирезистентного туберкульозу, особливо у випадках розширеної резистентності.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз / О.С. Шевченко, В.І. Петренко, В.П. Киба, О.О. Погорелова. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 2 (31). С. 45–52.

2. Role of β -defensins in immune response in tuberculosis patients / O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova. Inter Collegas. 2020. №2. P. 102-106
3. Dependence of Human-Beta-Defensin-1 level on drug-resistance spectrum and treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis / O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova. Deutscher Wissenschaftsherold. 2020. № 2. P. 4-8
4. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Human-beta-defensin-1: prognostic marker of tuberculosis severity and treatment effectiveness in pulmonary tuberculosis. 2021;75(8):1839-1843.

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ АМІНОКИСЛОТ НА РІВЕНЬ β -ДЕФЕНЗИНУ-1 ТА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ**4.1. Визначення динаміки рівня β -дефензину-1 в залежності від схеми патогенетичного лікування з застосуванням комплексу незамінних амінокислот**

Для визначення динаміки рівня β -дефензину-1 в залежності від схеми патогенетичного лікування з застосуванням комплексу незамінних амінокислот було обстежено 100 пацієнтів, які були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот до патогенетичного лікування: пацієнти Групи 1 (50 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів.

Порівняння рівня β -дефензину-1 в групах після 2 місяців лікування показало найбільш високий рівень в Групі 1 ($45,19 \pm 8,67$ пг/мл, медіана – $51,10$ пг/мл), нижчий в Групі 2 ($9,43 \pm 2,97$ пг/мл, медіана – $3,46$ пг/мл) і найнижчий в Групі 3 ($7,30 \pm 1,21$ пг/мл, медіана - $6,04$ пг/мл), $p < 0,05$. При вивченні динаміки рівня β -дефензину-1 на початку лікування і через 2 місяці відзначалося достовірне його підвищення в Групі 1 з $19,09 \pm 4,05$ пг/мл (медіана – $5,68$ пг/мл) до $45,19 \pm 8,67$ пг/мл (медіана – $51,10$ пг/мл), а також достовірне зниження в Групі 2 з $21,51 \pm 4,99$ пг/мл (медіана - $10,20$ пг/мл) до $9,43 \pm 2,97$ пг/мл (медіана – $3,46$ пг/мл) і в Групі 3 з $25,36 \pm 4,87$ пг/мл (медіана - $17,14$ пг/мл) до $7,30 \pm 1,21$ пг/мл (медіана - $6,04$ пг/мл), $p < 0,05$. Дані представлені на рис. 4.1.1.

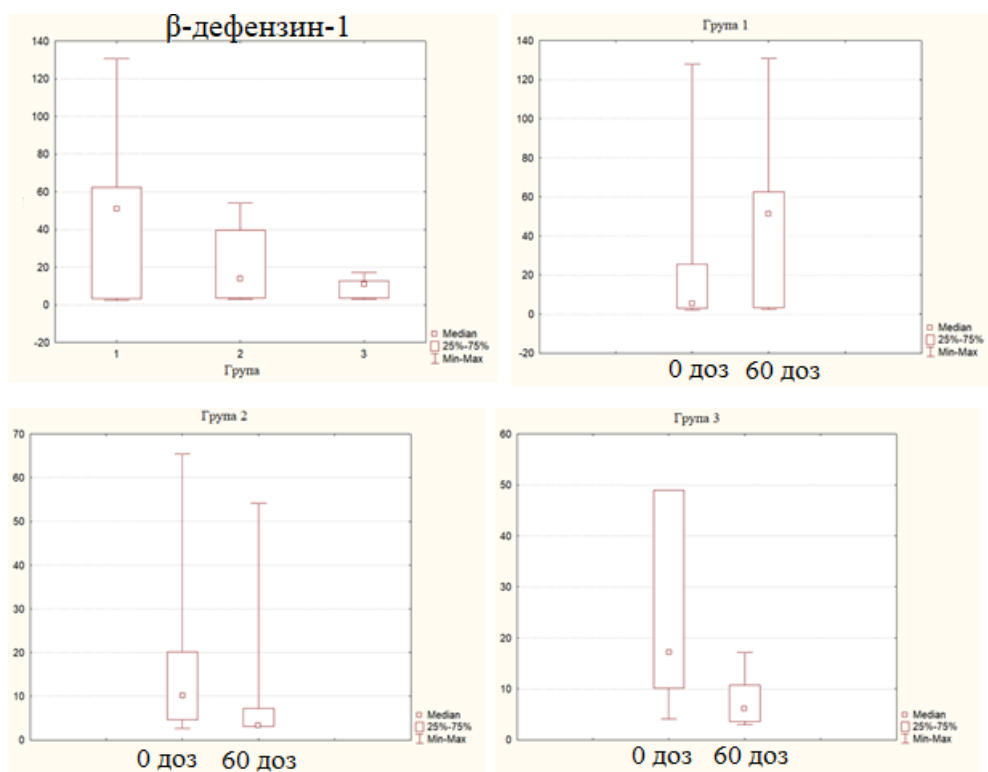


Рисунок 4.1.1. Порівняння рівня β-дефензину-1 між групами через 2 місяці лікування і динаміка рівня β-дефензину-1 в кожній групі на початку лікування і через 2 місяці

При цьому зниження рівня β-дефензину-1 спостерігалось саме через 2 місяці лікування, тоді як проміжне дослідження через 30 днів (закінчення курсу прийому амінокислот) показувало більш високий рівень β-дефензину-1 в Групі 2 ($20,35 \pm 2,47$ пг/мл, медіана – $20,19$ пг/мл) і в Групі 3 ($21,22 \pm 5,05$ пг/мл, медіана – $14,08$ пг/мл), ніж в Групі 1 ($10,20 \pm 3,76$ пг/мл, медіана - $4,31$ пг/мл), $p < 0,05$, рис. 4.1.2.

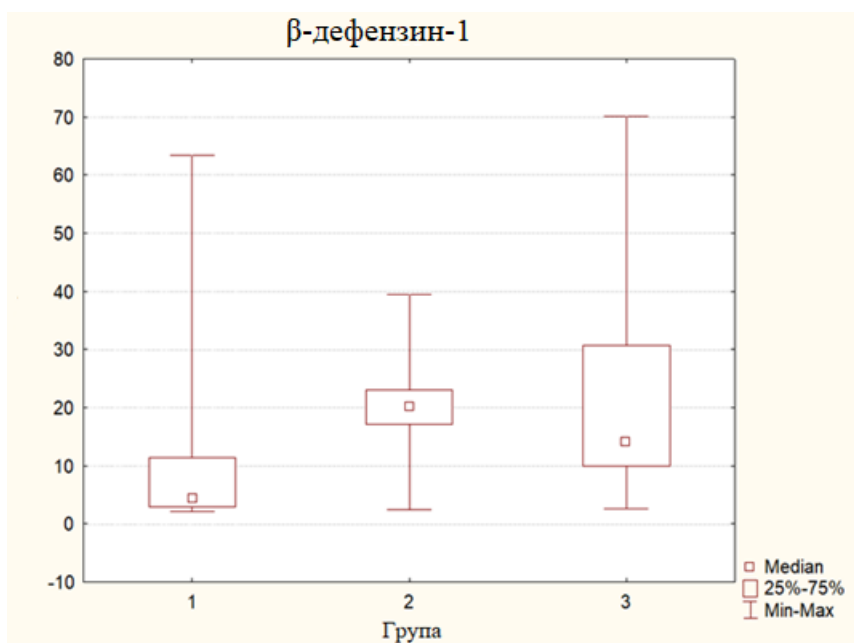


Рисунок 4.1.2. Порівняння рівня β-дефензину-1 між групами через 30 днів лікування

Порівняння ефективності лікування в групах показало, що Групи 2 і 3 закінчили інтенсивну фазу лікування з достовірно більш високою ефективністю (84,0% і 88,0% відповідно), ніж Група 1 (60,0%), $p < 0,05$. При цьому рентгенологічне дослідження, проведене у пацієнтів, що не вибули з лікування раніше, в кінці інтенсивної фази лікування показало, що закриття порожнин розпаду в Групі 3 спостерігалось достовірно частіше (68,0%), ніж в Групі 1 (56,0%) і Групі 2 (36,0%).

Отже призначення комплексу амінокислот підтримує вироблення β-дефензину-1 впродовж 30 днів, в той час як у хворих без додаткової патогенетичної терапії його запаси виснажуються. Найкраща ефективність лікування спостерігається у хворих, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот, що супроводжується зниженням рівня β-дефензину-1 через 2 місяці терапії, в той час як у пацієнтів, які не отримували додаткову терапію, рівень β-дефензину-1 починає підвищуватись, що в свою чергу вказує на запізнілу та менш ефективну імунну відповідь.

4.2. Визначення впливу комплексу амінокислот на показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії

Для визначення впливу комплексу амінокислот на показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії були обстежені 50 пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом легень, і 50 пацієнтів з хіміорезистентним (мультирезистентним та розширено резистентним) туберкульозом легень. Хворі з чутливим туберкульозом були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне дослідження: пацієнти Групи 1а (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2а (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3а (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційної формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Хворі з хіміорезистентним туберкульозом також були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот в патогенетичне дослідження: пацієнти Групи 1б (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2б (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3б (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів.

При порівнянні біохімічних показників, що характеризують функцію печінки у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом через місяць протитуберкульозної терапії, було встановлено, що у пацієнтів, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот нижчий рівень білірубину (Група 1а – $13,34 \pm 2,23$ мкмоль/л (медіана – 10,10 мкмоль/л), Група 2а – $8,90 \pm 0,23$ мкмоль/л (медіана – 8,80 мкмоль/л), Група 3а - $8,94 \pm 0,37$ мкмоль/л (медіана – 8,60 мкмоль/л)), $p < 0,05$, рис. 4.2.1.

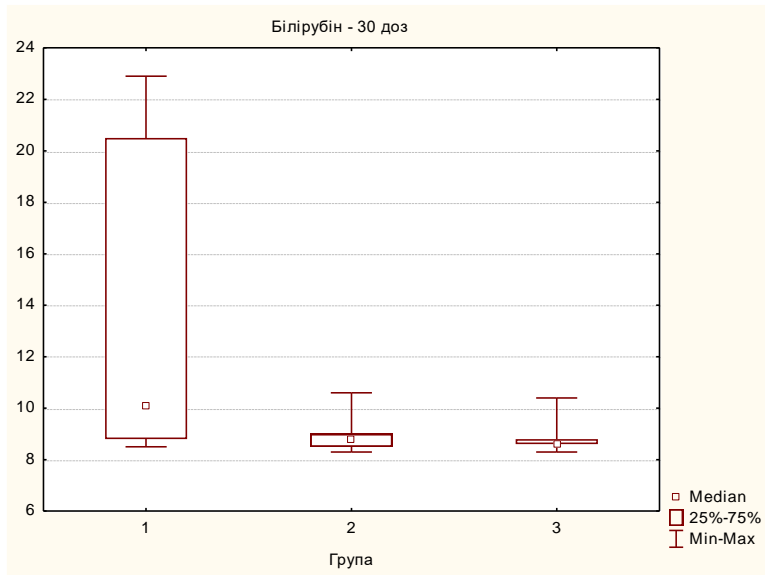
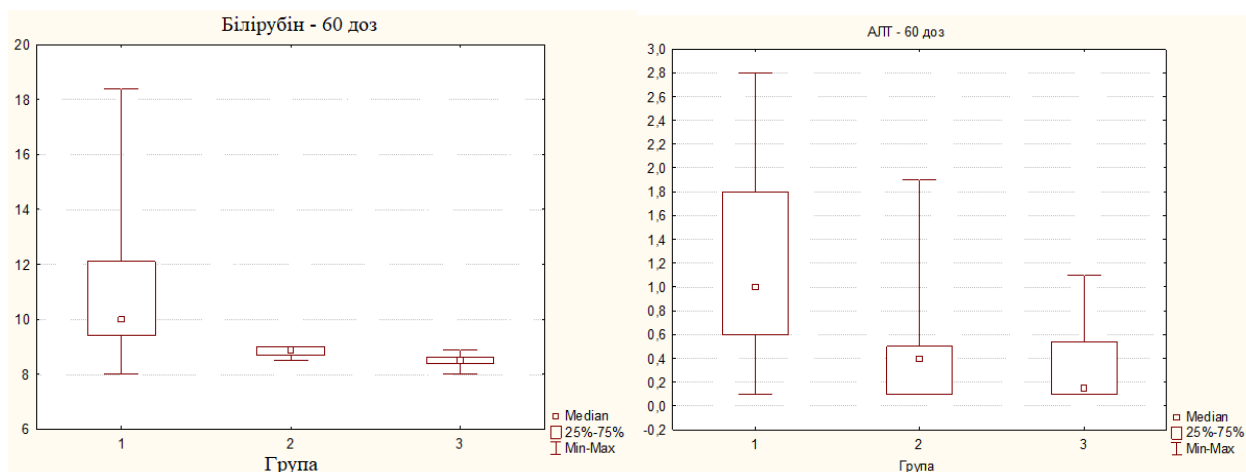


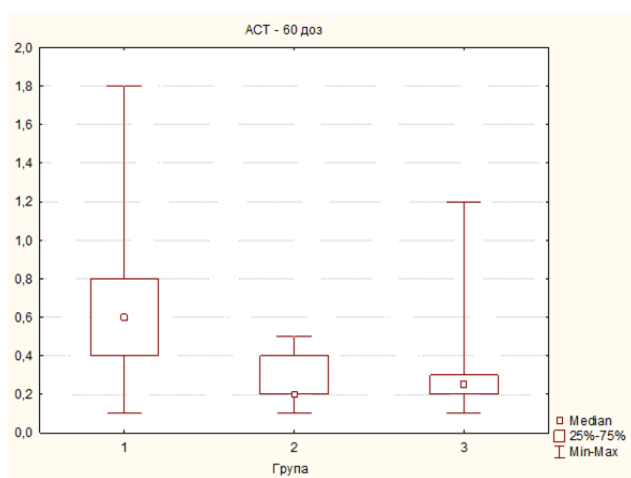
Рисунок 4.2.1. Порівняння рівня загального білірубіну між групами у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом після 30 днів терапії

Через 60 доз у пацієнтів, які отримували додаткову терапію амінокислотами був достовірно нижчий рівень білірубіну (Група 1а – $11,12 \pm 0,86$ мкмоль/л (медіана – 10,00 мкмоль/л), Група 2а – $8,82 \pm 0,06$ мкмоль/л (медіана – 8,90 мкмоль/л), Група 3а – $9,57 \pm 0,69$ мкмоль/л (медіана – 8,55 мкмоль/л)), АЛТ (Група 1а – $1,17 \pm 0,24$ мкмоль/л (медіана – 1,00 мкмоль/л), Група 2а – $0,48 \pm 0,17$ мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л), Група 3а – $0,36 \pm 0,16$ мкмоль/л (медіана – 0,15 мкмоль/л)) і АСТ (Група 1а – $0,69 \pm 0,14$ мкмоль/л (медіана – 0,60 мкмоль/л), Група 2а – $0,28 \pm 0,05$ мкмоль/л (медіана – 0,20 мкмоль/л), Група 3а – $0,38 \pm 0,17$ мкмоль/л (медіана – 0,25 мкмоль/л)), $p < 0,05$, рис. 4.2.2.



а

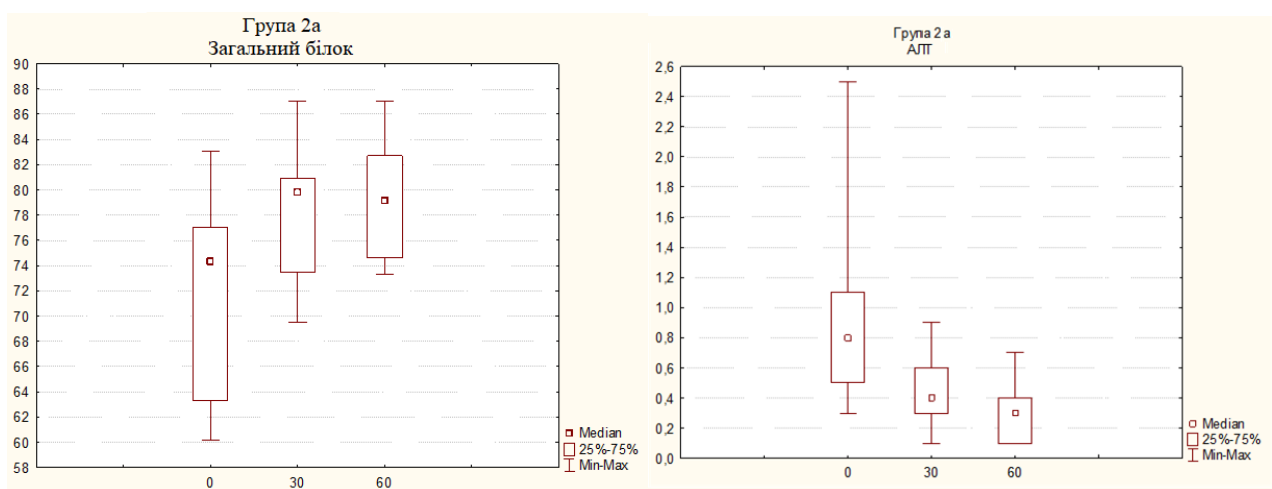
б



в

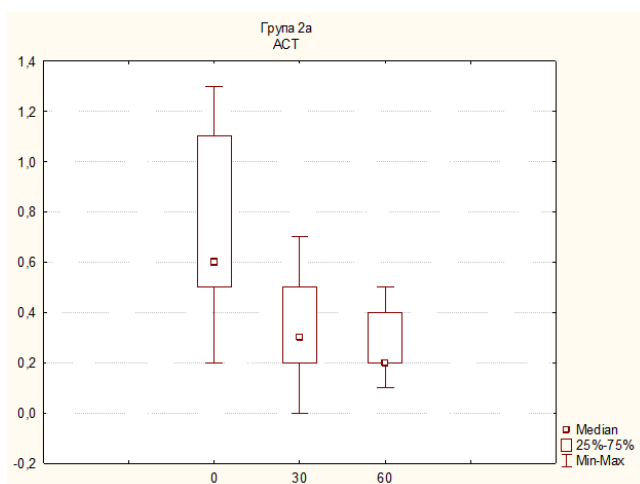
Рисунок 4.2.2. Порівняння рівня загального білірубіну (а), АЛТ (б) і АСТ (в) між групами у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом після 60 днів терапії

Вивчення динаміки даних показників в Групі 2а показало достовірне підвищення рівня білка з $72,02 \pm 2,28$ г/л (медіана – 74,30 г/л), до $78,38 \pm 1,99$ г/л (медіана – 79,80 г/л) до 30 доз і $78,86 \pm 1,51$ г/л (медіана – 79,15 г/л) до 60 доз; зниження рівня АЛТ з $0,96 \pm 0,18$ мкмоль/л (медіана – 0,80 мкмоль/л) до $0,43 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л) до 30 доз і $0,30 \pm 0,07$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 60 доз; зниження рівня АСТ з $0,72 \pm 0,10$ мкмоль/л (медіана – 0,60 мкмоль/л) до $0,33 \pm 0,08$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 30 доз і $0,28 \pm 0,05$ мкмоль/л (медіана – 0,20 мкмоль/л) до 60 доз, $p < 0,05$, рис. 4.2.3.



а

б

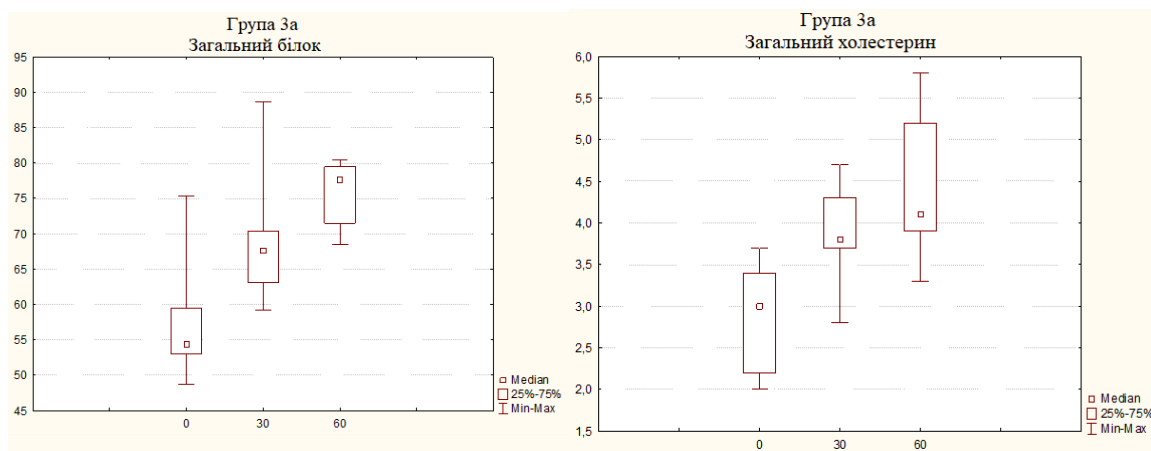


в

Рисунок 4.2.3. Динаміка показників загального білка (а), АЛТ (б) і АСТ (в) в Групі 2а пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом на 0, 30 і 60 дозах

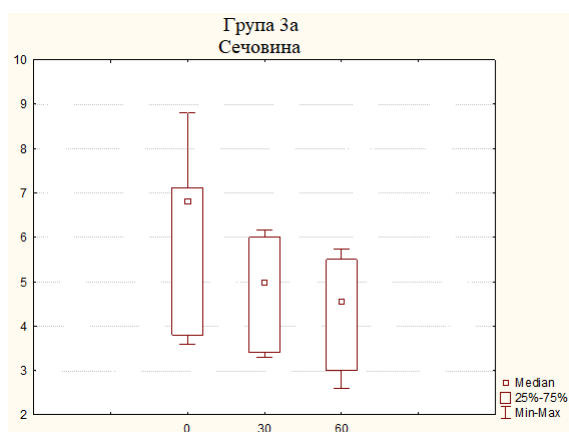
У Групі 3а також зазначалося достовірне підвищення загального білка з $57,24 \pm 2,91$ г/л (медіана – 54,4 г/л) до $68,73 \pm 3,17$ г/л (медіана – 67,55 г/л) до 30 доз і $75,76 \pm 1,63$ г/л (медіана – 77,60 г/л) до 60 доз, а також було виявлено достовірне підвищення загального холестерину з $2,86 \pm 0,24$ ммоль/л (медіана – 3,00 ммоль/л) до $3,86 \pm 0,32$ ммоль/л (медіана – 3,80 ммоль/л) до 30 доз і $4,40 \pm 0,38$ ммоль/л (медіана – 4,10 ммоль/л) до 60 доз; зниження рівня сечовини з $5,98 \pm 0,69$ ммоль/л (медіана – 6,81 ммоль/л) до $4,80 \pm 0,56$ ммоль/л (медіана –

4,98 ммоль/л) до 30 доз і $4,32 \pm 0,54$ ммоль/л (медіана – 4,55 ммоль/л) до 60 доз, $p < 0,05$, рис. 4.2.4.



а

б



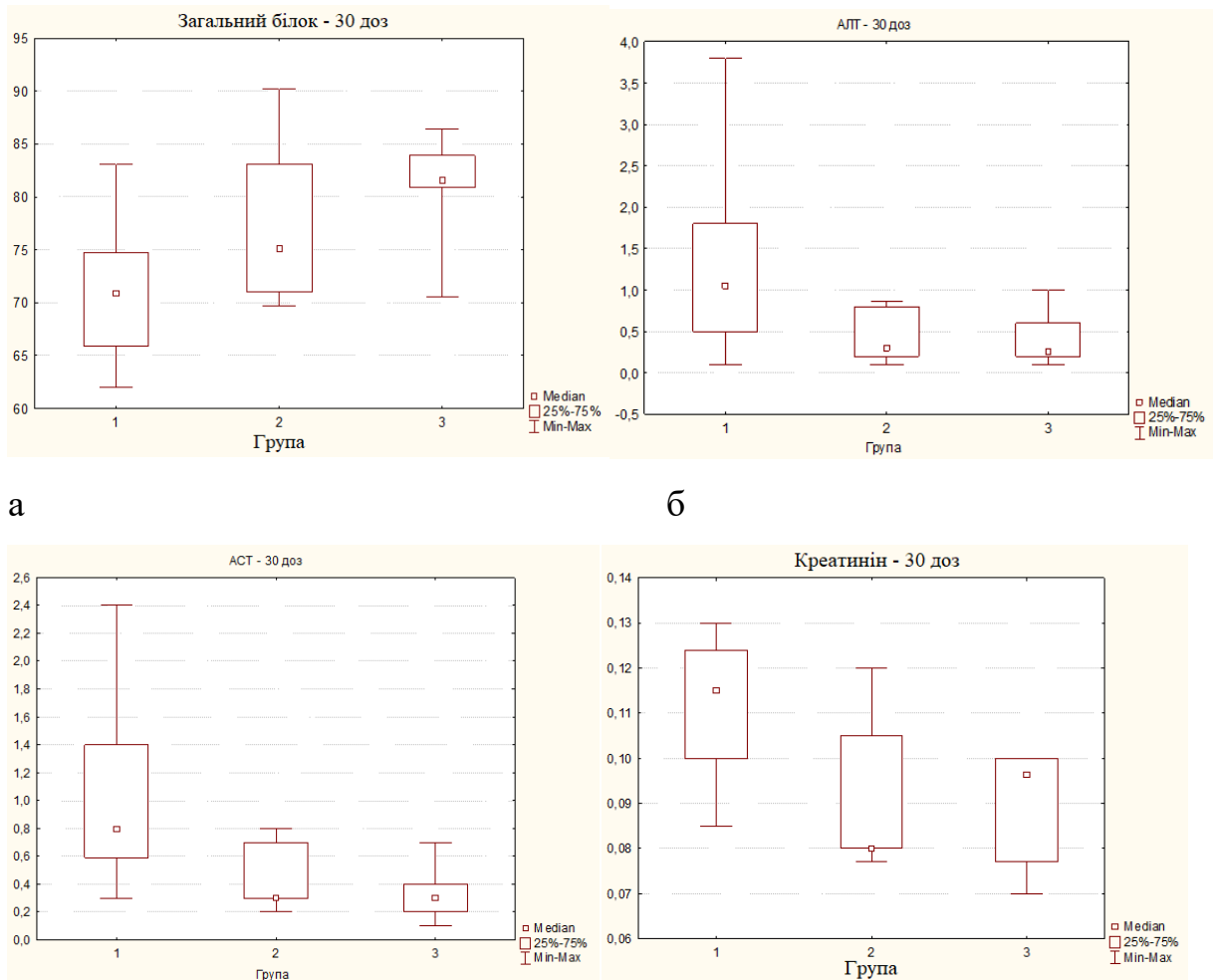
в

Рисунок 4.2.4. Динаміка показників загального білка (а), загального холестерину (б) і сечовини (в) в Групі 3а пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом на 0, 30 і 60 дозах

Вивчення кореляцій між рівнем β -дефензину-1 і біохімічними показниками показало позитивні кореляції з рівнем загального холестерину ($r = + 0,56$), загального білка ($r = + 0,51$) і ГГТП ($r = + 0,37$), а також негативний зв'язок з рівнем непрямого білірубину ($r = - 0,42$), $p < 0,05$.

При порівнянні біохімічних показників, що характеризують функцію печінки у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом через місяць протитуберкульозної терапії, були встановлені достовірно більш високі показники білка в групах пацієнтів, які отримували додаткову терапію

амінокислотами (Група 1б – $70,89 \pm 1,31$ г/л (медіана – $70,90$ г/л), Група 2б – $77,73 \pm 2,26$ г/л (медіана – $75,10$ г/л), Група 3б – $80,62 \pm 1,63$ г/л (медіана – $81,55$ г/л), а також достовірно більш низькі показники АЛТ (Група 1б – $1,34 \pm 0,25$ мкмоль/л (медіана – $1,05$ мкмоль/л), Група 2б – $0,44 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – $0,30$ мкмоль/л), Група 3б – $0,42 \pm 0,11$ мкмоль/л (медіана – $0,25$ мкмоль/л)), АСТ (Група 1б – $1,03 \pm 0,13$ мкмоль/л (медіана – $0,79$ мкмоль/л), Група 2б – $0,44 \pm 0,06$ мкмоль/л (медіана – $0,30$ мкмоль/л), Група 3б – $0,32 \pm 0,06$ мкмоль/л (медіана – $0,30$ мкмоль/л)) і креатиніну (Група 1б – $0,111 \pm 0,003$ ммоль/л (медіана – $0,115$ ммоль/л), Група 2б – $0,092 \pm 0,005$ ммоль/л (медіана – $0,080$ ммоль/л), Група 3б – $0,091 \pm 0,004$ ммоль/л (медіана – $0,097$ ммоль/л)), $p < 0,05$, рис. 4.2.5.



В

Г

Рисунок 4.2.5. Порівняння показників загального білка (а), АЛТ(б), АСТ (в) і креатиніну (г) між групами у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом через 60 доз протитуберкульозної терапії

На 60 дозах у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот були отримані достовірно більш низькі показники АЛТ (Група 1б – $1,28 \pm 0,24$ мкмоль/л (медіана – 1,10 мкмоль/л), Група 2б – $0,34 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л), Група 3б – $0,47 \pm 0,13$ мкмоль/л (медіана – 0,35 мкмоль/л)) і АСТ (Група 1б – $1,05 \pm 0,17$ мкмоль/л (медіана – 1,00 мкмоль/л), Група 2б – $0,43 \pm 0,07$ мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л), Група 3б – $0,35 \pm 0,05$ мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л)), $p < 0,05$, рис. 4.2.6.

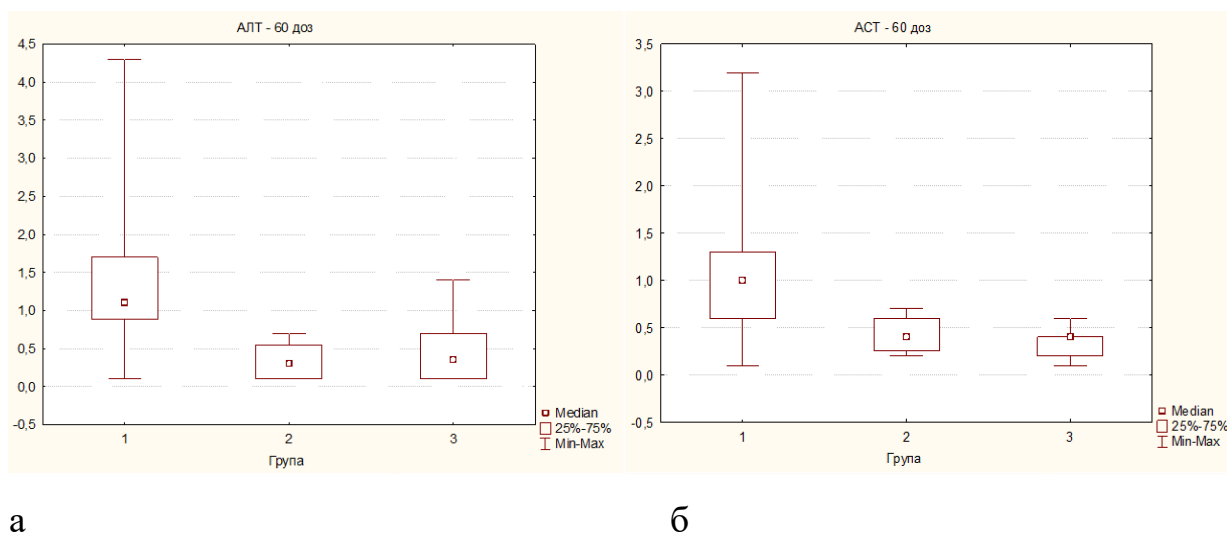


Рисунок 4.2.6. Порівняння показників АЛТ (а) і АСТ (б) між групами у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом через 60 днів протитуберкульозної хіміотерапії

Вивчення динаміки біохімічних показників в групах дозволило виявити в Групі 1б прогресивне зниження загального білка з $75,28 \pm 1,36$ г/л (медіана – 76,80 г/л) до $70,89 \pm 1,31$ г/л (медіана – 70,90 г/л) до 30 доз і $68,24 \pm 2,08$ г/л (медіана – 69,00 г/л) до 60 доз; зниження загального холестерину з $4,76 \pm 0,19$ ммоль/л (медіана – 4,60 ммоль/л) до $4,16 \pm 0,20$ ммоль/л (медіана – 4,20 ммоль/л) до 30 доз і $4,00 \pm 0,26$ ммоль/л (медіана – 4,20 ммоль/л) до 60 доз; підвищення

АЛТ з $0,93 \pm 0,34$ мкмоль/л (медіана – $0,50$ мкмоль/л) до $1,34 \pm 0,25$ мкмоль/л (медіана – $1,05$ мкмоль/л) до 30 доз і $1,28 \pm 0,24$ мкмоль/л (медіана – $1,10$ мкмоль/л) до 60 доз; підвищення АСТ з $0,38 \pm 0,05$ мкмоль/л (медіана – $0,30$ мкмоль/л) до $1,03 \pm 0,13$ мкмоль/л (медіана – $0,79$ мкмоль/л) до 30 доз і $1,05 \pm 0,17$ мкмоль/л (медіана – $1,00$ мкмоль/л) до 60 доз, $p < 0,05$, рис. 4.2.7.

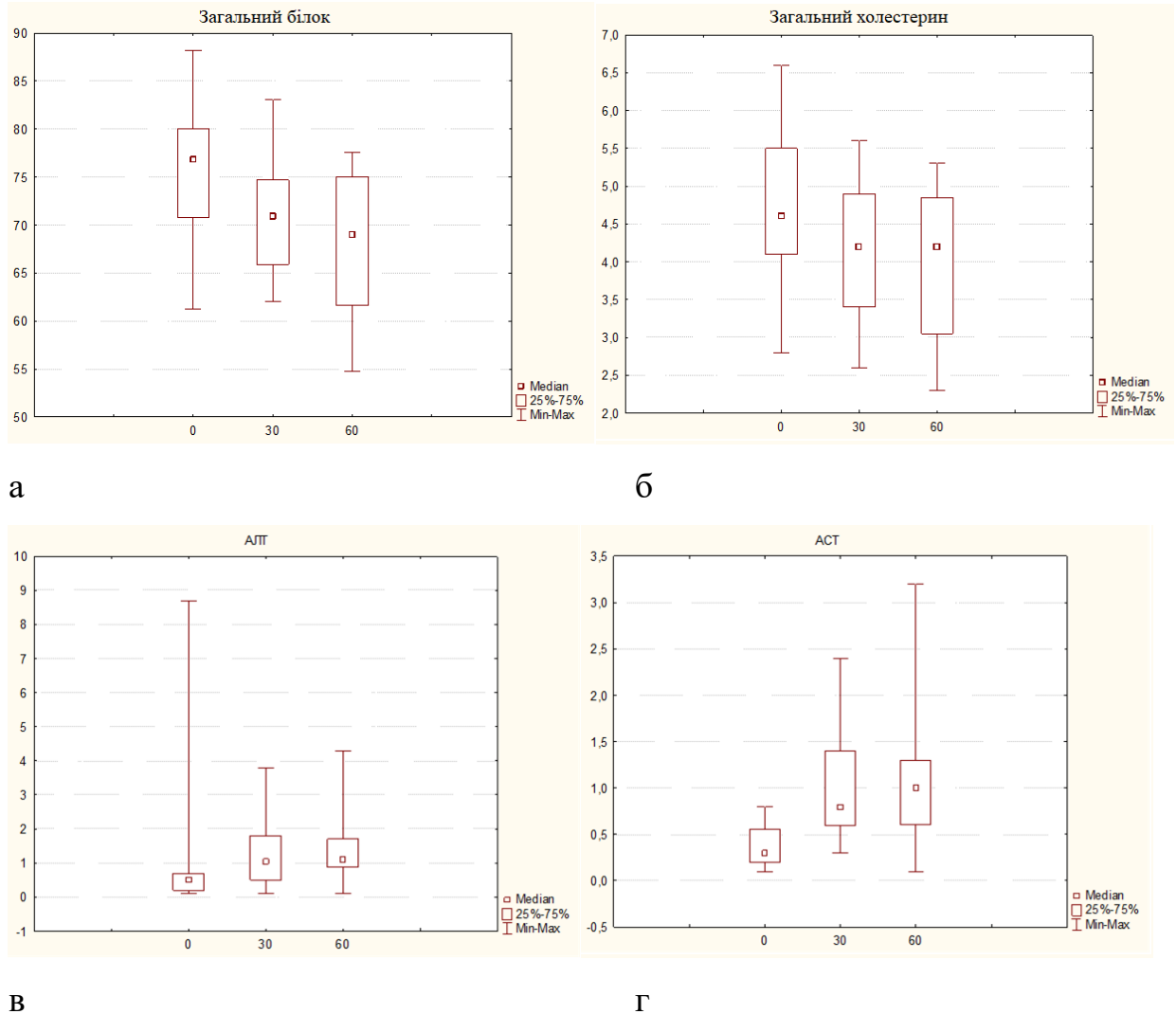


Рисунок 4.2.7. Динаміка показників загального білка (а), загального холестерину (б), АЛТ (в) і АСТ (г) у пацієнтів Групи 1б з хіміорезистентним туберкульозом на 0, 30 і 60 дозах

У Групі 2б було виявлено підвищення рівня загального білка з $65,35 \pm 1,08$ г/л (медіана – $64,70$ г/л) до $77,73 \pm 2,26$ г/л (медіана – $75,1$ г/л) до 30 доз і $73,95 \pm 1,79$ г/л (медіана – $72,1$ г/л) до 60 доз; зниження рівня загального білірубину з $11,63 \pm 0,36$ мкмоль/л (медіана – $12,00$ мкмоль/л) до $8,95 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – $9,00$ мкмоль/л) до 30 доз і $8,88 \pm 0,18$ мкмоль/л

(медіана – 8,75 мкмоль/л) до 60 доз; зниження АЛТ з $1,36 \pm 0,11$ мкмоль/л (медіана – 1,30 мкмоль/л) до $0,44 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 30 доз і $0,34 \pm 0,09$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 60 доз; зниження АСТ з $1,12 \pm 0,14$ мкмоль/л (медіана – 1,20 мкмоль/л) до $0,44 \pm 0,06$ мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 30 доз і $0,43 \pm 0,07$ мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л) до 60 доз, $p < 0,05$, рис. 4.2.8.

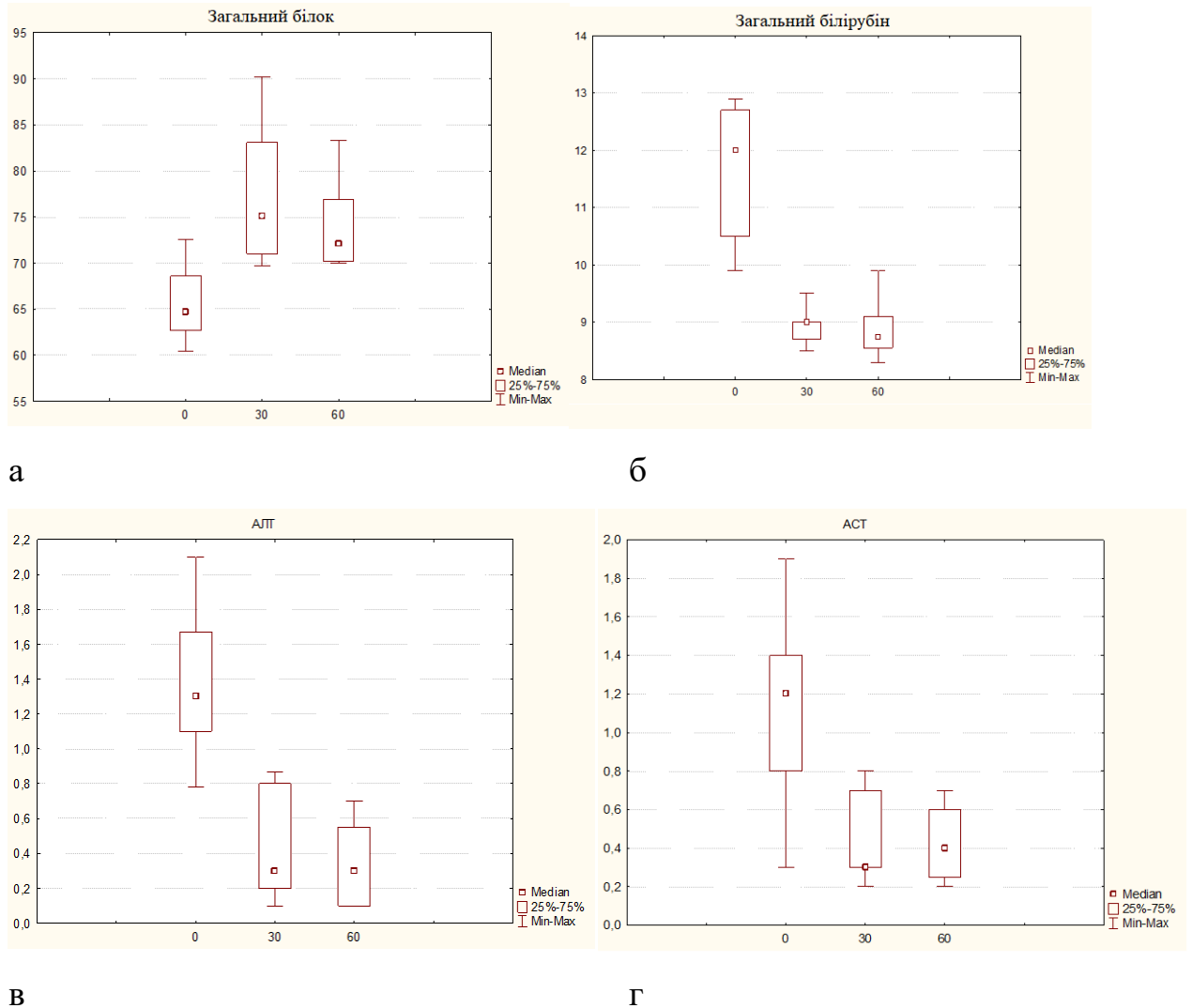
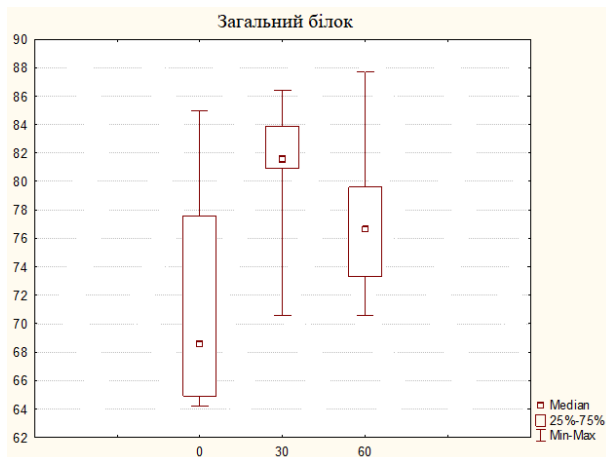


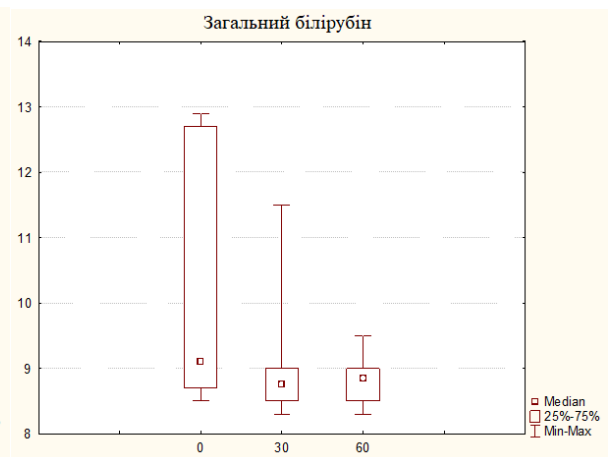
Рисунок 4.2.8. Динаміка показників загального білка (а), загального білірубіну (б), АЛТ(в) і АСТ (г) у пацієнтів Групи 2б з хіміорезистентним туберкульозом на 0, 30 і 60 дозах

У пацієнтів Групи 3б відзначалося достовірне підвищення рівня білка з $70,99 \pm 2,32$ г/л (медіана – 68,55 г/л) до $80,62 \pm 1,63$ г/л (медіана – 81,55 г/л) до 30 доз з подальшим зниженням до $77,43 \pm 1,69$ г/л (медіана – 76,65 г/л) до 60 доз. Крім того, у них відзначалося достовірне зниження білірубіну з

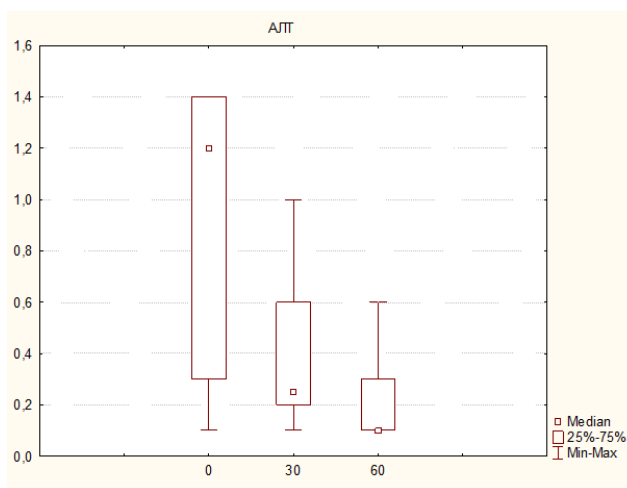
10,19 ± 0,60 мкмоль/л (медіана – 9,10 мкмоль/л) до 8,97 ± 0,29 мкмоль/л (медіана – 8,75 мкмоль/л) до 30 доз і 8,80 ± 0,11 мкмоль/л (медіана – 8,85 мкмоль/л) до 60 доз; зниження АЛТ з 0,97 ± 0,17 мкмоль/л (медіана – 1,20 мкмоль/л) до 0,42 ± 0,11 мкмоль/л (медіана – 0,25 мкмоль/л) до 30 доз і 0,22 ± 0,06 мкмоль/л (медіана – 0,10 мкмоль/л) до 60 доз; зниження АСТ з 0,75 ± 0,13 мкмоль/л (медіана – 0,77 мкмоль/л) до 0,32 ± 0,06 мкмоль/л (медіана – 0,30 мкмоль/л) до 30 доз і 0,35 ± 0,05 мкмоль/л (медіана – 0,40 мкмоль/л) до 60 доз; зниження креатиніну з 0,128 ± 0,011 ммоль/л (медіана – 0,120 ммоль/л) до 0,091 ± 0,004 ммоль/л (медіана – 0,097 ммоль/л) до 30 доз і 0,095 ± 0,003 ммоль/л (медіана – 0,096 ммоль/л) до 60 доз, $p < 0,05$, рис. 4.2.9.



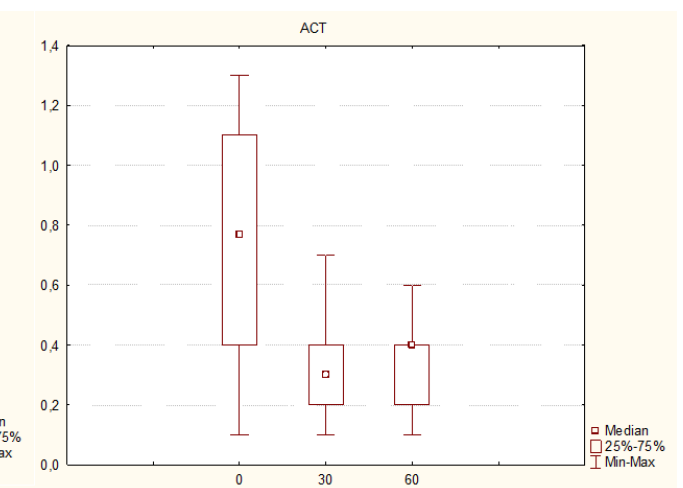
а



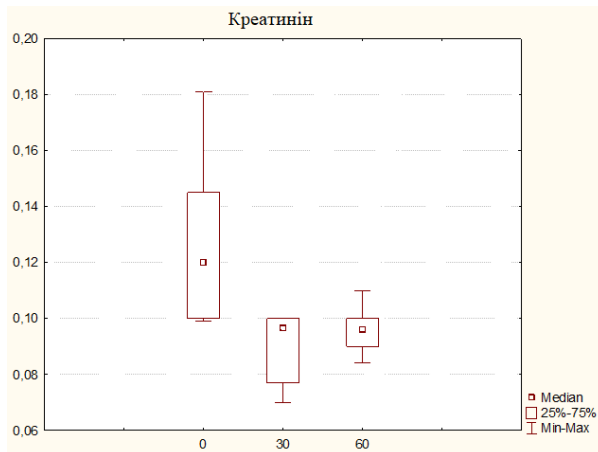
б



в



г

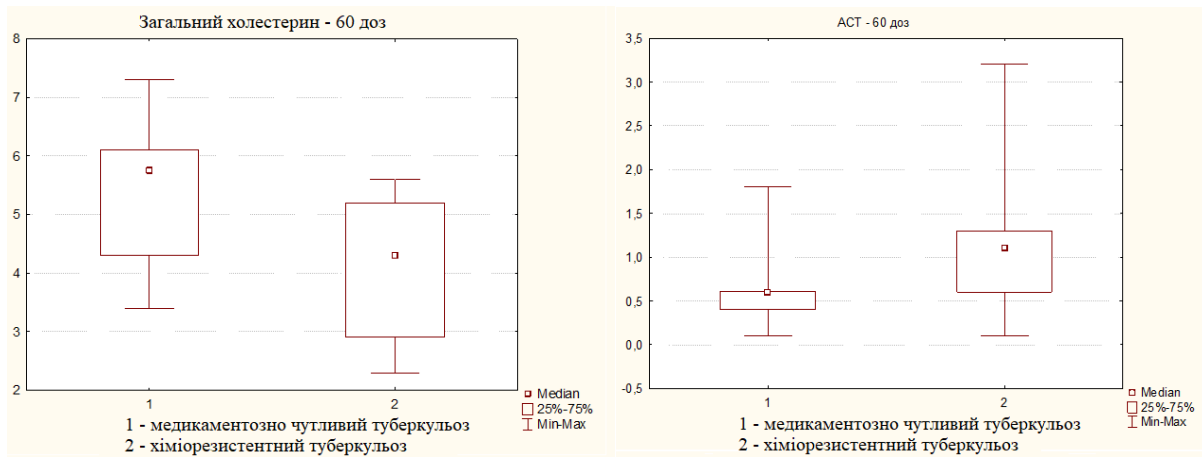


Г

Рисунок 4.2.9. Динаміка показників загального білка (а), загального білірубіну (б), АЛТ (в), АСТ (г) і креатиніну (г) у пацієнтів Групи 3б з хіміорезистентним туберкульозом на 0, 30 і 60 дозах

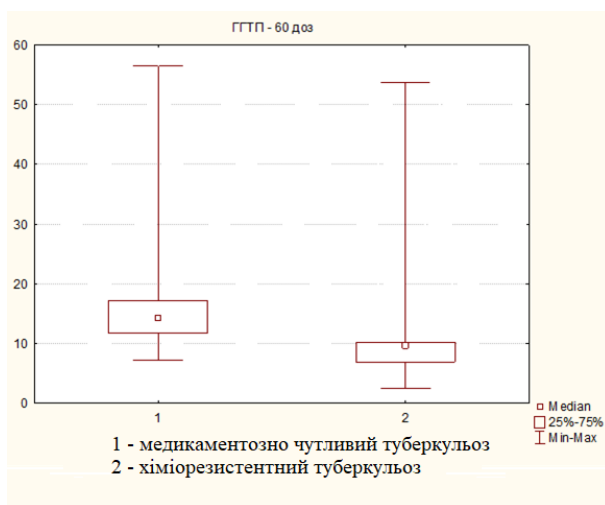
Проведений кореляційний аналіз між біохімічними показниками і рівнем β -дефензину-1 дозволив виявити негативний зв'язок з рівнем креатиніну ($r = -0,44$) і рівнем білірубіну ($r = -0,40$), $p < 0,05$. Окремо на 60 дозах був виявлений позитивний зв'язок з рівнем АЛТ ($r = +0,46$) і АСТ ($r = +0,65$), $p < 0,05$, що було розцінено як негативна прогностична ознака.

Було проведено порівняння біохімічних показників в групах в залежності від чутливості *M. tuberculosis*. При порівнянні Груп 1а і 1б було встановлено, що пацієнти з медикаментозно чутливим туберкульозом через 60 днів терапії мають більш високі показники загального холестерину ($4,87 \pm 0,36$ ммоль/л (медіана – 4,60 ммоль/л) у хворих з медикаментозно чутливим туберкульозом і $4,00 \pm 0,26$ ммоль/л (медіана – 4,20 ммоль/л) у хворих з хіміорезистентним туберкульозом), ГГТП ($19,34 \pm 1,85$ МО/л (медіана – 14,35 МО/л) у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом та $16,19 \pm 1,18$ МО/л (медіана – 9,66 МО/л) у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом) і більш низькі показники АСТ ($0,69 \pm 0,14$ мкмоль/л (медіана – 0,60 мкмоль/л) у хворих з медикаментозно чутливим туберкульозом і $1,05 \pm 0,17$ мкмоль/л (медіана – 1,00 мкмоль/л) у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом) в порівнянні з хворими на хіміорезистентний туберкульоз, $p < 0,05$, рис. 4.2.10.



а

б



в

Рисунок 4.2.10. Порівняння показників загального холестерину (а), АСТ (б) і ГГТП (в) в Групах 1а і 1б на 60 дозах

У Групі 2а через 60 днів терапії був вищий рівень загального білка ($78,86 \pm 1,51$ г/л (медіана – 79,15 г/л)), ніж у пацієнтів в Групі 2б ($73,95 \pm 1,79$ г/л (медіана – 72,1 г/л)), $p < 0,05$, рис. 4.2.11. Відмінностей між пацієнтами з медикаментозно чутливим і хіміорезистентним туберкульозом в інших біохімічних параметрах на 30 і 60 дозах у пацієнтів, які отримували додаткову

терапію комплексом амінокислот, виявлено не було, $p > 0,05$.

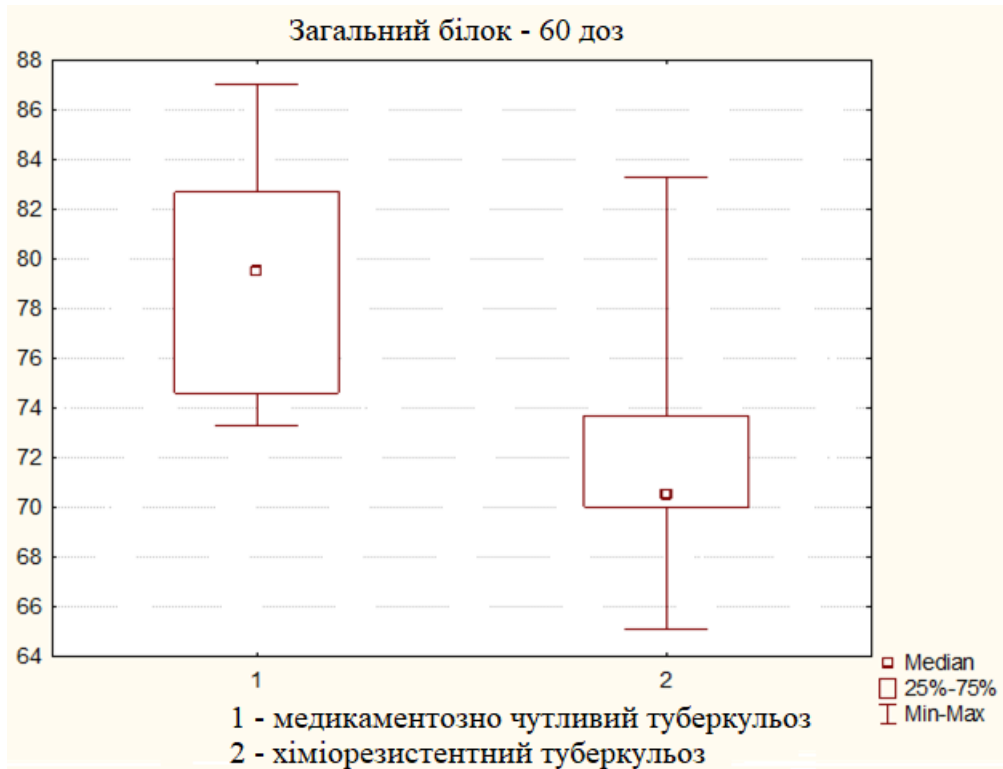


Рисунок 4.2.11. Порівняння рівня загального білка в Групах 2а і 2б на 60 дозах

Таким чином, додаткове призначення комплексу амінокислот в патогенетичній терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє знизити вираженість гепатотоксичних реакцій і підвищити білковосинтетичну функцію печінки, що дозволяє рекомендувати їх призначення для поліпшення переносимості протитуберкульозної терапії.

За результатами даного розділу можна зробити наступні висновки:

1. Включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень підвищує ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.
2. Включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень знижує гепатотоксичний ефект протитуберкульозних препаратів.
3. Призначення комплексу амінокислот підтримує вироблення β -дефензину-1 впродовж 30 днів, в той час як у хворих без додаткової патогенетичної терапії його запаси виснажуються. Найкраща ефективність лікування

спостерігається у хворих, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот, що супроводжується зниженням рівня β -дефензину-1 через 2 місяці терапії, в той час як у пацієнтів, які не отримували додаткову терапію, рівень β -дефензину-1 починає підвищуватись, що в свою чергу вказує на запізнілу та менш ефективну імунну відповідь.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 і функцію печінки на тлі протитуберкульозної терапії / О.С. Шевченко, О.О. Погорелова. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 4 (43). С. 9–16.

РОЗДІЛ 5**ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ
АМІНОКИСЛОТ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ЗА
ШКАЛОЮ SF-36 ТА ЇХ ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ**

У даний фрагмент дослідження були включені 100 хворих на туберкульоз легень. Пацієнти були обстежені, отримували стандартну протитуберкульозну терапію і проходили моніторинг ефективності лікування відповідно до рекомендацій ВООЗ і діючих державних протоколів. Хворі були розділені на 3 групи: Група 1 (n = 50) не отримувала додатково в патогенетичної терапії комплексом амінокислот; Група 2 (n = 25) отримувала комплекс амінокислот в таблетованій формі протягом 30 днів; Група 3 (n = 25) отримувала комплекс амінокислот в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім була переведена на таблетовану форму на 20 днів.

Були встановлені достовірні відмінності між якістю життя в групі здорового контролю і хворих на туберкульоз за показниками фізичного функціонування (PF) (група хворих - $55,2 \pm 3,0$, контрольна група - $95,0 \pm 0,8$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (RP) (група хворих - $27,8 \pm 4,0$, контрольна група - $100,0$), інтенсивності болю (BP) (група хворих - $88,0 \pm 2,9$, контрольна група - $100,0$), загального стану здоров'я (GH) (група хворих - $19,0 \pm 1,8$, контрольна група - $91,5 \pm 1,2$), життєвої активності (VT) (група хворих - $21,7 \pm 2,6$, контрольна група - $68,8 \pm 1,0$), соціального функціонування (SF) (група хворих - $49,0 \pm 3,3$, контрольна група - $100,0$), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE) (група хворих - $32,3 \pm 3,9$, контрольна група - $100,0$) і загального психічного здоров'я (MH) (група хворих - $41,8 \pm 2,0$, контрольна група - $68,0 \pm 0,6$) ($p < 0,01$). Результати порівняння якості життя у хворих на туберкульоз та здорових осіб представлені в Таблиці 6.1.

Порівняння показників якості життя за шкалою sf-36 у хворих на туберкульоз та здорових осіб

Показник	Пацієнти з туберкульозом легень (n = 100)	Здорові особи (n = 20)
Фізичне функціонування (PF)*	55,2 ± 3,0	95,0 ± 0,8
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)*	27,8 ± 4,0	100,0
Інтенсивність болю (BP)*	88,0 ± 2,9	100,0
Загальний стан здоров'я (GH)*	19,0 ± 1,8	91,5 ± 1,2
Життєва активність (VT)*	21,7 ± 2,6	68,8 ± 1,0
Соціальне функціонування (SF)*	49,0 ± 3,3	100,0
Рольове функціонування обумовлене емоційним станом (RE)*	32,3 ± 3,9	100,0
Загальне психічне здоров'я (MH)*	41,8 ± 2,0	68,0 ± 0,6
*Різниця між групами достовірна, p<0,01		

Було встановлено, що якість життя пацієнтів з туберкульозом легень залежить від багатьох факторів, таких як вираженість клінічної симптоматики, поширеність туберкульозного ураження, масивність бактеріовиділення,

виявленого бактеріоскопічним і культуральним методами, показники функції зовнішнього дихання, показники клінічного і біохімічного аналізів крові, рівень β -дефензину-1. Сила і спрямованість отриманих кореляцій представлені в табл. 6.2 (кореляції наведені при $p < 0,05$).

Таблиця 6.2

Сила і направленість кореляцій показників якості життя і клінічних показників

Якість життя	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Клінічні показники								
Вираженість клінічної симптоматики	-0,55	-0,47	-0,53	-0,56	-0,35	-0,61	-0,47	-0,39
Поширеність туберкульозного ураження	-0,46	-0,26	-0,21	-0,42	-0,40	-0,45	-0,24	-0,28
Масивність бактеріовиділення (бактеріоскопічно)	-0,45	-0,45	-0,23	-0,47	-0,39	-0,52	-0,43	-0,40
Масивність бактеріовиділення (культурально)	-0,29	-0,26	-	-0,23	-	-0,34	-0,25	-
Показники функції зовнішнього дихання								
ФЖЄЛ ¹	+0,33	+0,32	-	+0,44	+0,27	+0,37	+0,34	+0,38
ОФВ ²	+0,37	+0,26	-	+0,44	+0,24	+0,35	+0,26	+0,33
ПОШ ³	+0,40	-	-	+0,50	+0,46	+0,40	-	+0,39
МОШ ²⁵ ⁴	+0,40	-	-	+0,51	+0,39	+0,40	-	+0,39
МОШ ⁵⁰ ⁴	+0,39	+0,24	-	+0,45	+0,26	+0,36	-	+0,33

Якість життя	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Клінічні показники								
МОШ75 ⁴	+0,28	-	-	+0,32	-	-	-	+0,29
СОШ0,2-1,2 ⁵	+0,41	+0,33	-	+0,53	+0,51	+0,41	+0,24	+0,34
СОШ25-75 ⁵	+0,38	+0,24	-	+0,43	+0,26	+0,34	-	+0,29
Показники клінічного аналізу крові								
Гемоглобін	+0,49	+0,31	+0,26	+0,49	+0,41	+0,46	+0,28	+0,39
Еритроцити	+0,48	+0,33	+0,27	+0,49	+0,42	+0,45	+0,27	+0,41
Лейкоцити	-0,49	-	-	-	-	-	-	-
Паличкоядерні нейтрофіли	-0,28	-	-	-	-	-	-	-0,23
Сегментоядерні нейтрофіли	-	-0,33	-0,35	-0,32	-0,30	-0,30	-0,21	-0,33
ШОЕ ⁶	-	-0,36	-0,33	-0,52	-0,39	-0,53	-0,39	-0,31
Показники біохімічного аналізу крові								
Загальний білок	+0,31	+0,39	-	+0,29	+0,39	+0,29	+0,26	+0,39
Загальний холестерин	+0,40	+0,29	-	+0,33	+0,44	+0,36	+0,29	+0,35
Білірубін	-	-	-	-	-	-	-	-0,26
АЛТ ⁷	-0,39	-0,46	-	-0,49	-0,42	-0,46	-0,56	-0,49
АСТ ⁸	-0,43	-0,50	-0,24	-0,45	-0,45	-0,51	-0,51	-0,43
ЛФ ⁹	-0,29	-	-0,44	-	-	-0,31	-0,24	-
β-дефензин-1 на початку лікування	-0,43	-0,34	-0,23	-0,42	-	-0,42	-0,36	-
¹ ФЖЄЛ – функціональна життєва ємність легень								
² ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху								

³ПОШ - пікова об'ємна швидкість

⁴МОШ_{25,50,75} – миттєві об'ємні швидкості (25%, 50%, 75% ФЖЄЛ)

⁵СОШ – середні об'ємні швидкості

⁶ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

⁷АЛТ – аланінамінотрансфераза

⁸АСТ – аспартатамінотрансфераза

⁹ЛФ – лужна фосфатаза

Всі кореляційні зв'язки вказані при $p < 0,05$

Також було виявлено, що якість життя хворих впливає на їхню прихильність до лікування, оскільки у пацієнтів, які перервали лікування були встановлені достовірно нижчі показники якості життя за шкалою sf-36 через 30 доз терапії (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

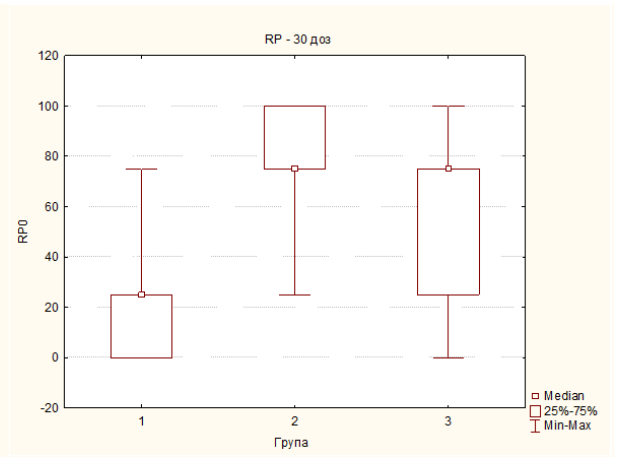
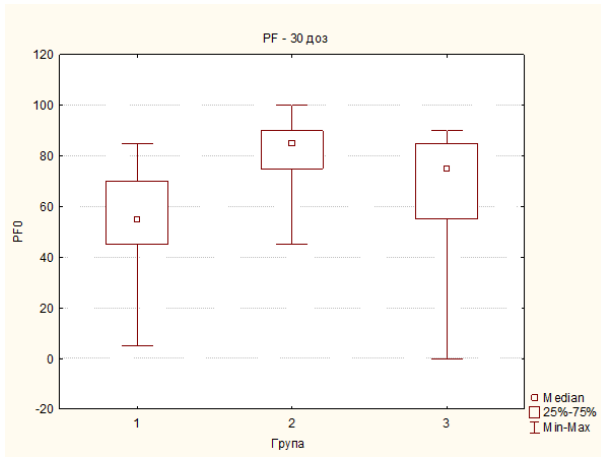
Порівняння показників якості життя за шкалою sf-36 у пацієнтів, які перервали лікування та у тих, що завершили

Показник якості життя	Пацієнти, які не перервали лікування	Пацієнти, які перервали лікування
Фізичне функціонування*	69,43 ± 2,19 (медіана – 75,00)	47,50 ± 5,39 (медіана – 52,50)
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом*	55,00 ± 4,12 (медіана – 75,00)	12,50 ± 4,17 (медіана – 12,50)
Загальне здоров'я*	32,99 ± 2,15 (медіана – 35,00)	15,00 ± 2,69 (медіана – 12,50)
Соціальне функціонування*	59,11 ± 2,05 (медіана – 62,50)	10,50 ± 2,29 (медіана – 7,50)
Рольове функціонування,	69,52 ± 4,54	16,67 ± 5,56

Показник якості життя	Пацієнти, які не перервали лікування	Пацієнти, які перервали лікування
обумовлене емоційним станом*	(медіана – 100,0)	(медіана – 16,67)
Психічне здоров'я*	52,44 ± 1,61 (медіана – 56,00)	39,20 ± 2,52 (медіана – 40,00)
*p < 0,05		

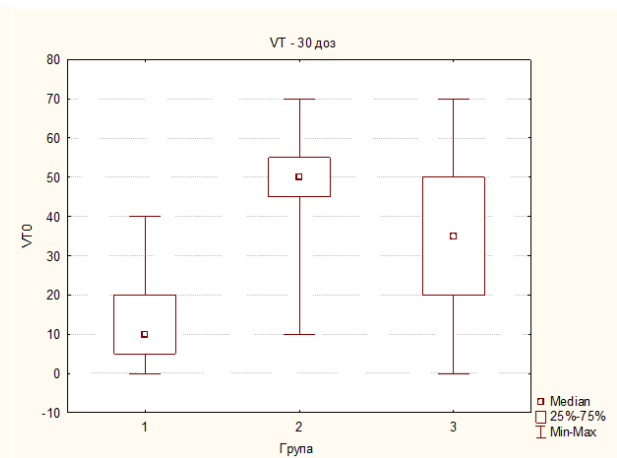
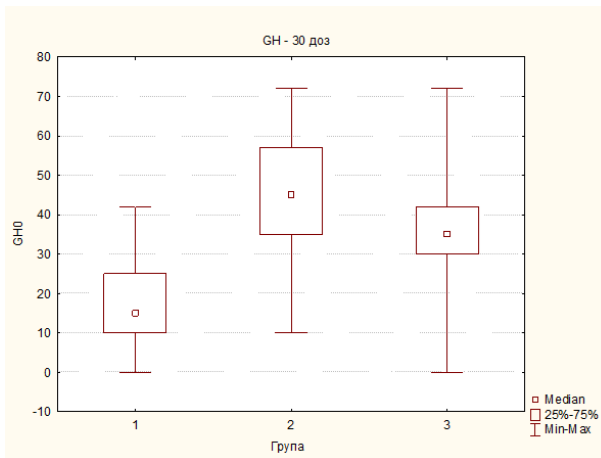
Через 30 доз хіміотерапії відзначалися кращі параметри якості життя в Групах 2 і 3, ніж в Групі 1 (рис. 6.1). Так PF становило в Групі 1 - 54,73 ± 2,99 (медіана – 55,00), в Групі 2 – 80,87 ± 2,82 (медіана – 85,00), в Групі 3 – 66,40 ± 4,23 (медіана – 75,00); RP становило в Групі 1 – 20,27 ± 3,47 (медіана – 25,00), в Групі 2 – 81,52 ± 3,92 (медіана – 75,0), в Групі 3 – 55,00 ± 7,07 (медіана – 75,00); GH становило в Групі 1 – 16,68 ± 1,79 (медіана – 15,00), в Групі 2 – 45,48 ± 3,09 (медіана – 45,00), в Групі 3 – 34,04 ± 3,35 (медіана – 35,00); VT становила в Групі 1 – 13,38 ± 1,55 (медіана – 10,00), в Групі 2 – 45,87 ± 2,86 (медіана – 50,00), в Групі 3 – 33,60 ± 3,68 (медіана – 35,00); SF становило в Групі 1 – 43,45 ± 2,39 (медіана – 50,00), в Групі 2 - 69,02 ± 2,06 (медіана – 75,00), в Групі 3 – 60,50 ± 3,53 (медіана – 75,00); RE становило в Групі 1 – 27,03 ± 4,80 (медіана – 33,33), в Групі 2 – 95,65 ± 3,18 (медіана – 100,00), в Групі 3 – 73,33 ± 7,69 (медіана – 100,00); MH становило в Групі 1 – 39,22 ± 1,36 (медіана – 40,00), в Групі 2 – 60,00 ± 2,12 (медіана – 60,00), в Групі 3 – 56,00 ± 2,71 (медіана – 60,00), p < 0,05.

Тобто на тлі лікування спостерігалось найбільш виражене поліпшення фізичних показників, таких як загальне здоров'я, фізичне функціонування, а за цим вже в меншому ступені поліпшувалися психічні показники, такі як ментальне здоров'я, рольове емоційне функціонування.



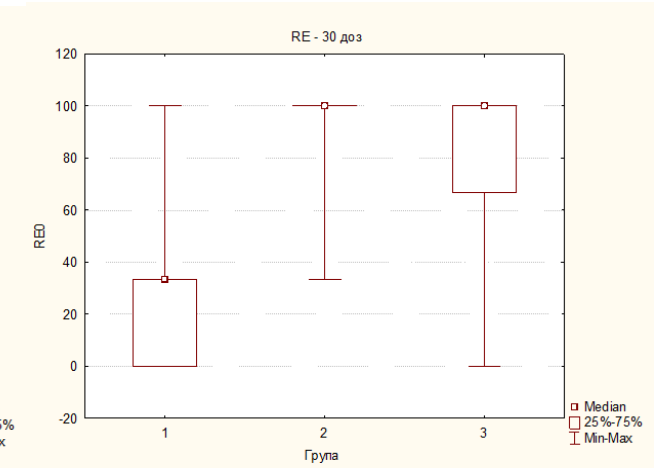
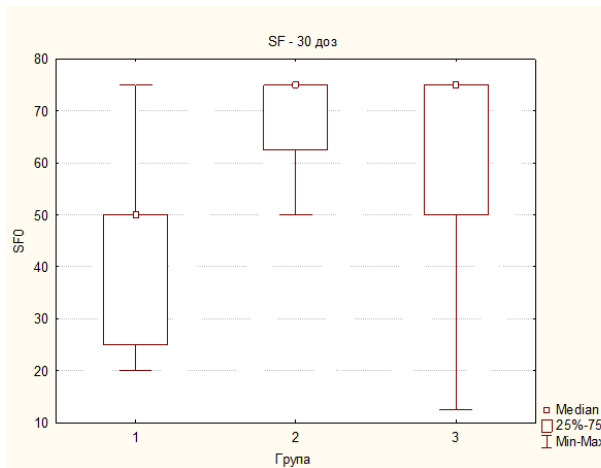
а

б



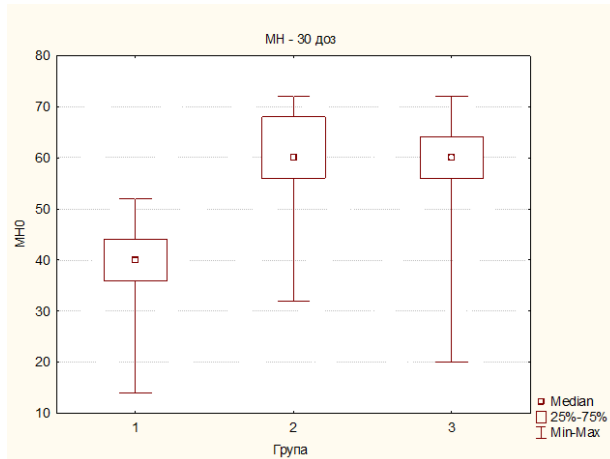
в

г



д

е



е

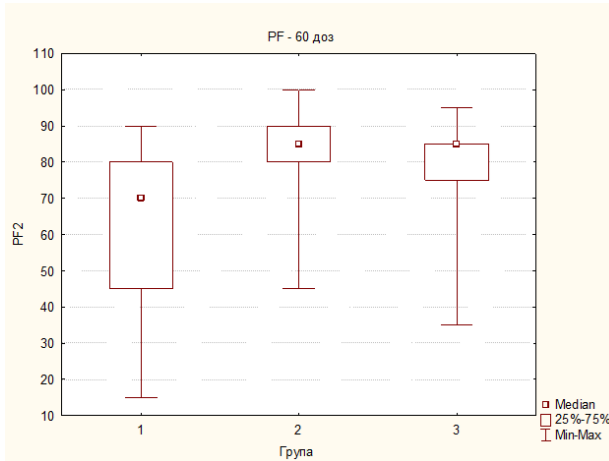
Рисунок 6.1. Порівняння показників якості життя між групами через 30 днів:

- а – фізичне функціонування;
- б - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом;
- в – загальне здоров'я;
- г – життєва активність;
- г – соціальне функціонування;
- д – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом;
- е – загальне психічне здоров'я.

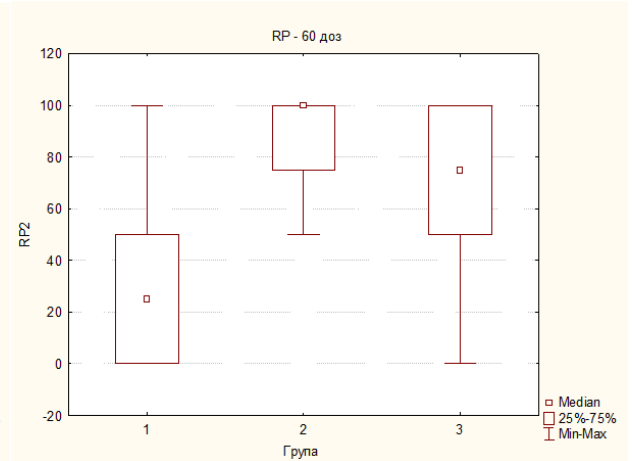
Дане співвідношення між групами зберігалось і на 60 дозах хіміотерапії (рис. 6.2): PF становило в Групі 1 – $62,17 \pm 3,47$ (медіана – 70,00), в Групі 2 – $82,95 \pm 2,39$ (медіана – 85,00), в Групі 3 – $76,52 \pm 3,42$ (медіана – 85,00); RP становило в Групі 1 – $28,33 \pm 4,90$ (медіана – 25,00), в Групі 2 – $90,91 \pm 3,09$ (медіана – 100,00), в Групі 3 – $66,30 \pm 7,14$ (медіана – 75,00); GH становило в Групі 1 – $22,97 \pm 2,13$ (медіана – 25,00), в Групі 2 – $52,63 \pm 3,14$ (медіана – 57,50), в Групі 3 - $46,78 \pm 4,22$ (медіана – 50,00); VT становила в Групі 1 – $19,33 \pm 1,91$ (медіана – 20,00), в Групі 2 – $50,68 \pm 2,72$ (медіана – 55,00), в Групі 3 – $40,87 \pm 3,98$ (медіана – 50,00); SF становило в Групі 1 – $50,67 \pm 2,31$ (медіана – 50,00), в Групі 2 – $75,00 \pm 2,18$ (медіана – 75,00), в Групі 3 – $68,48 \pm 3,84$ (медіана – 75,00); RE становило в Групі 1 – $36,67 \pm 6,26$ (медіана – 33,33), в Групі 2 – $98,49 \pm 1,52$ (медіана – 100,00), в Групі 3 – $82,61 \pm 6,91$ (медіана – 100,00); МН становило в

Групі 1 – $42,73 \pm 1,62$ (медіана – 44,0), в Групі 2 – $63,82 \pm 2,01$ (медіана – 64,00), в Групі 3 – $59,83 \pm 2,75$ (медіана – 64,00), $p < 0,05$.

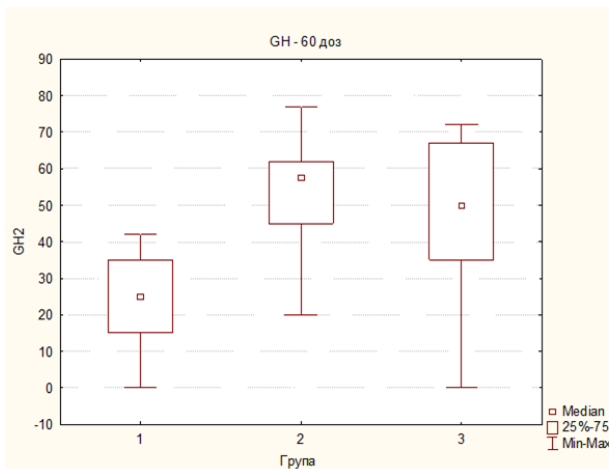
Таким чином, хоча в Групі 1 і поліпшувалися показники якості життя до 60 доз, в Групах 2 і 3 дані поліпшення були більш виражені і зберігалися навіть після завершення курсу комплексу амінокислот, що свідчить про деякий накопичувальний ефект цих препаратів.



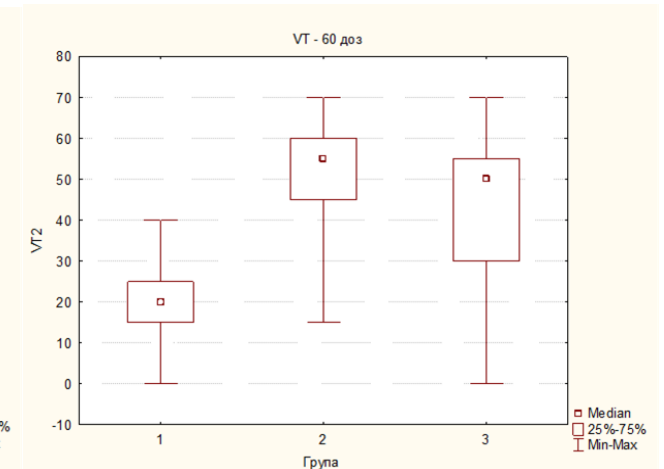
а



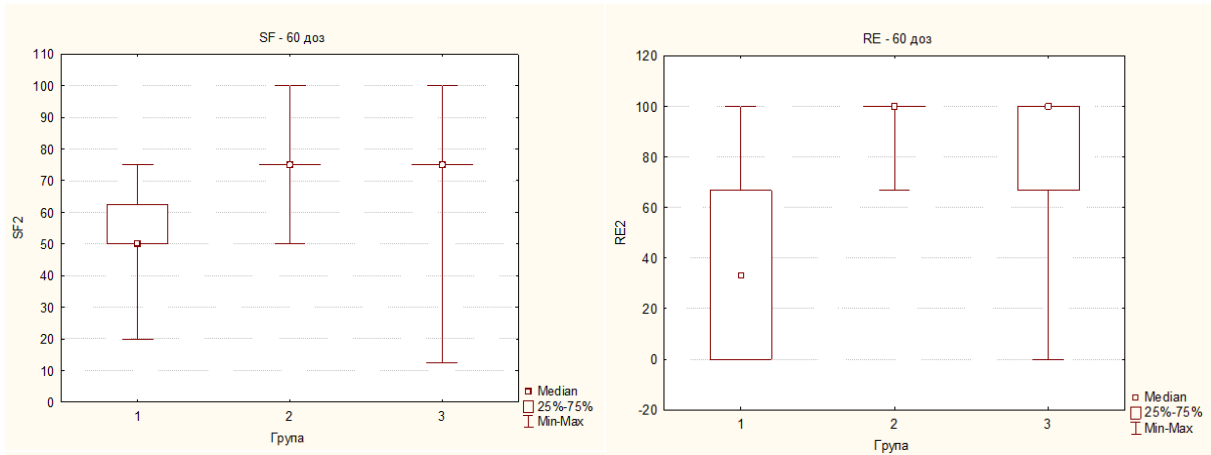
б



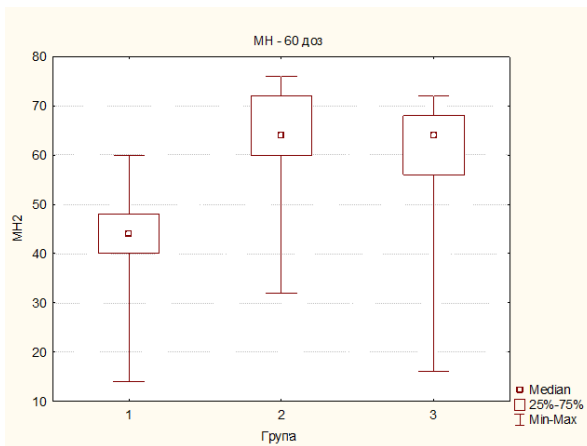
в



г



Г



Д

е

Рисунок 6.2. Порівняння показників якості життя між групами через 60 днів:

- а – фізичне функціонування;
- б - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом;
- в – загальне здоров'я;
- г – життєва активність;
- г – соціальне функціонування;
- д – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом;
- е – загальне психічне здоров'я.

Оцінка динаміки показників якості життя в Групі 1 показала відносно стабільні показники RP, BP, SF, RE, MN протягом 60 днів терапії ($p > 0,05$) і динаміку показників PF, GH і VT з невеликим зниженням до 30 доз і підвищенням до 60 доз. Так PF склало на початку терапії – $57,45 \pm 3,32$ (медіана

– 55,00), на 30 дозах – $54,73 \pm 2,99$ (медіана – 55,00), на 60 дозах – $62,17 \pm 3,47$ (медіана – 70,00); GH склало на початку терапії – $19,69 \pm 2,19$ (медіана – 20,00), через 30 доз – $16,68 \pm 1,79$ (медіана – 15,00), через 60 доз – $22,97 \pm 2,13$ (медіана – 25,00); VT склала на початку терапії – $21,94 \pm 2,40$ (медіана – 20,00), через 30 днів – $13,38 \pm 1,55$ (медіана – 10,00), через 60 днів – $19,33 \pm 1,91$ (медіана – 20,00), $p < 0,05$.

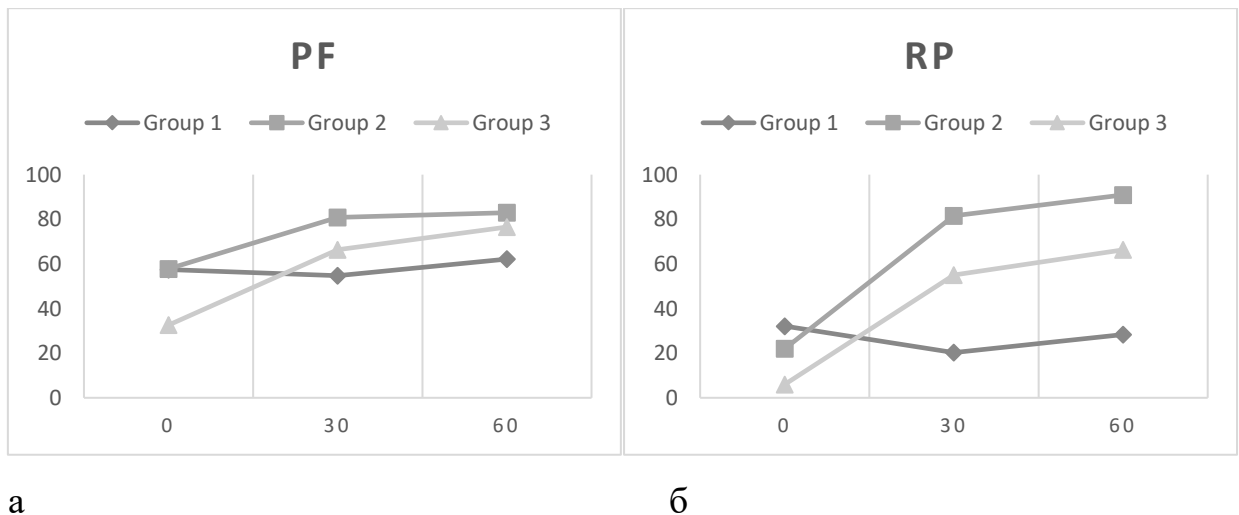
Вивчення динаміки показників якості життя в Групі 2 показало їх підвищення до 30 доз з подальшими стабільними значеннями до 60 доз. Так показник PF склав на початку лікування – $57,80 \pm 3,83$ (медіана – 55,00), через 30 днів – $80,87 \pm 2,82$ (медіана – 85,00), через 60 днів – $82,95 \pm 2,39$ (медіана – 85,00); показник RP склав на початку лікування – $22,00 \pm 6,51$ (медіана – 0), через 30 днів – $81,52 \pm 3,92$ (медіана – 75,00), через 60 днів – $90,91 \pm 3,09$ (медіана – 100,00); GH склало на початку лікування – $20,48 \pm 2,64$ (медіана – 20,00), через 30 днів – $45,87 \pm 2,86$ (медіана – 50,00), через 60 днів – $52,63 \pm 3,14$ (медіана – 57,50); VT склала на початку лікування – $12,00 \pm 2,27$ (медіана – 10,00), через 30 днів – $45,48 \pm 3,09$ (медіана – 45,00), через 60 днів – $50,68 \pm 2,72$ (медіана – 55,00); SF склало на початку лікування – $51,50 \pm 3,91$ (медіана – 50,00), через 30 днів – $69,02 \pm 2,06$ (медіана – 75,00), через 60 днів – $75,00 \pm 2,18$ (медіана – 75,00); RE склало на початку лікування – $35,99 \pm 8,15$ (медіана – 33,33), через 30 днів – $95,65 \pm 3,18$ (медіана – 100,00), через 60 днів – $98,49 \pm 1,52$ (медіана – 100,00); MH склало на початку лікування – $38,24 \pm 2,09$ (медіана – 36,00), через 30 днів – $56,00 \pm 2,71$ (медіана – 60,00), через 60 днів – $59,83 \pm 2,75$ (медіана – 64,00), $p < 0,05$.

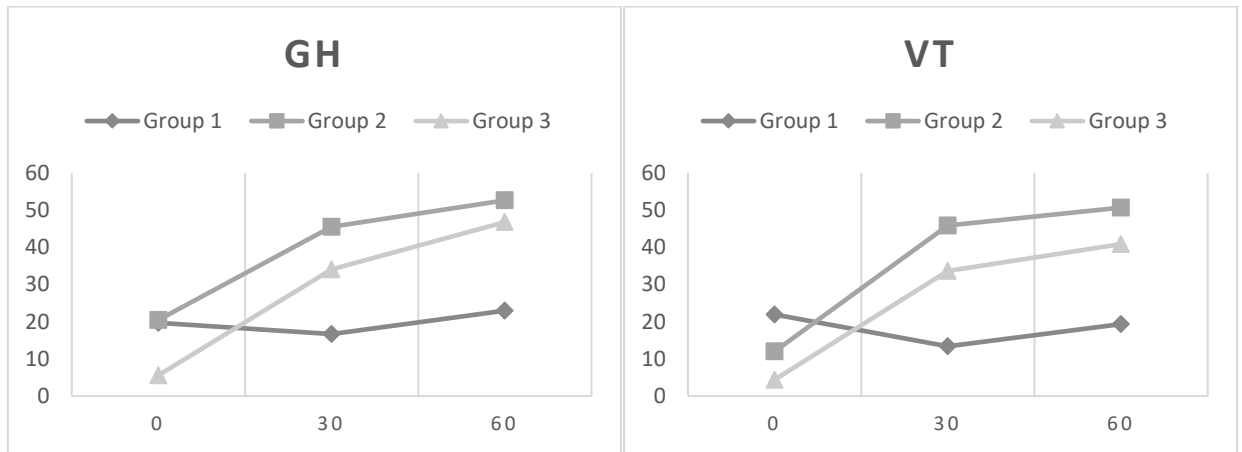
Вивчення динаміки показників якості життя в Групі 3 показало стабільне їх зростання з 0 до 60 доз протитуберкульозної терапії. PF становило на початку лікування – $32,60 \pm 4,28$ (медіана – 35,00), через 30 днів – $66,40 \pm 4,23$ (медіана – 75,00), через 60 днів – $76,52 \pm 3,42$ (медіана – 85,00); RP становило на початку лікування – $6,00 \pm 2,61$ (медіана – 0), через 30 днів – $55,00 \pm 7,07$ (медіана – 75,00), через 60 днів – $66,30 \pm 7,14$ (медіана – 75,00); GH становило на початку лікування – $5,60 \pm 1,79$ (медіана – 0), через 30 днів – $34,04 \pm 3,35$ (медіана – 35,00), через 60 днів – $46,78 \pm 3,98$ (медіана – 50,00); VT становила на початку лікування – $4,40 \pm$

1,24 (медіана – 5,00), через 30 днів – $33,60 \pm 3,68$ (медіана – 35,00), через 60 днів – $40,87 \pm 3,98$ (медіана – 50,00); SF становило на початку лікування – $28,00 \pm 3,33$ (медіана – 25,00), через 30 днів – $60,50 \pm 3,93$ (медіана – 75,00), через 60 днів – $68,48 \pm 3,84$ (медіана – 75,00); RE становило на початку лікування – $5,33 \pm 2,49$ (медіана – 0), через 30 днів – $73,33 \pm 7,69$ (медіана – 100,0), через 60 днів – $82,61 \pm 6,91$ (медіана – 100,00); MH становило на початку лікування – $28,32 \pm 2,03$ (медіана – 24,00), через 30 днів – $56,00 \pm 2,71$ (медіана – 60,00), через 60 днів – $59,83 \pm 2,75$ (медіана – 64,00), $p < 0,05$.

З отриманих показників динаміки ми бачимо, що якість життя поліпшувалася в усіх 3 групах, однак в Групах 2 і 3 поліпшення було більш виражено і прискорено. Окремо відзначено, що при призначенні ін'єкційної форми комплексу амінокислот динаміка до поліпшення більш різко виражена - незважаючи на початково більш низькі показники якості життя в Групі 3, дані параметри швидко досягають рівня Групи 2, в якій зазначається найкраща якість життя, вже до 60 доз.

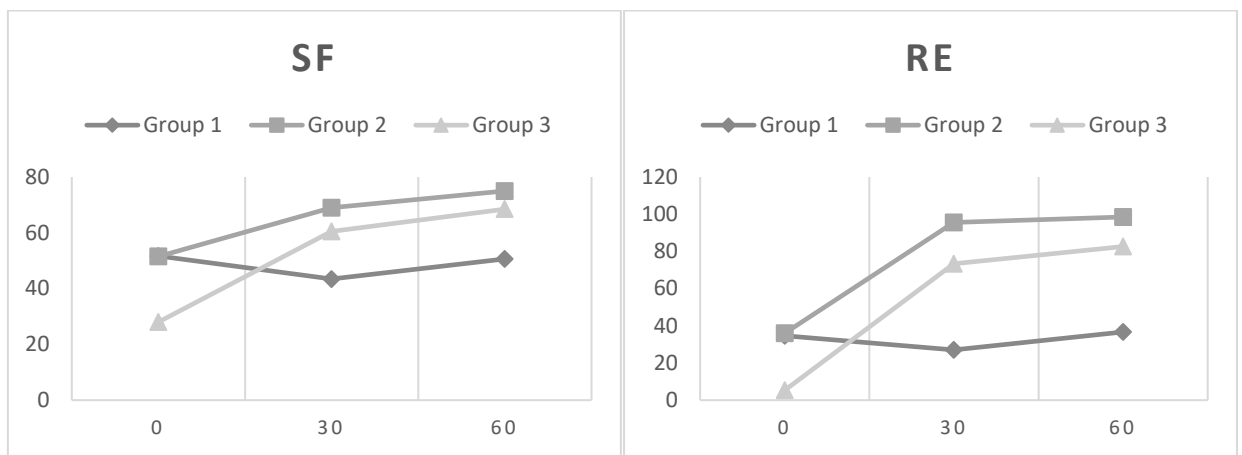
Динаміка показників якості життя в групах представлена на рис. 6.3.





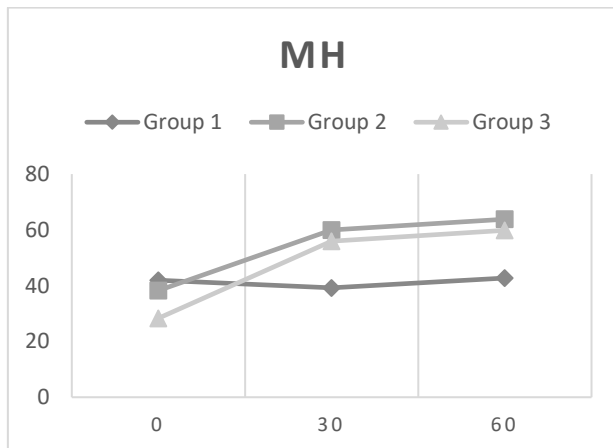
В

Г



Г

Д



е

Рисунок 6.3. Динаміка показників якості життя в групах 1, 2 і 3 на 0, 30 і 60 дозах:

а – фізичне функціонування;

б - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом;

в – загальне здоров'я;

г – життєва активність;

г – соціальне функціонування;

д – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом;

е – загальне психічне здоров'я.

Було встановлено, що в Групі 1 пацієнти достовірно частіше ($p < 0,05$) переривали лікування (30%), ніж в Групі 2 (8%) та в Групі 3 (0).

З наведеного розділу можна зробити висновки:

1. Призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє підвищити якість життя пацієнтів та їх прихильність до лікування.
2. Призначення ін'єкційної форми амінокислот у пацієнтів з більш тяжким перебігом туберкульозу дозволяє наблизити їх якість життя до такого у пацієнтів з більш легкими проявами туберкульозного процесу.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

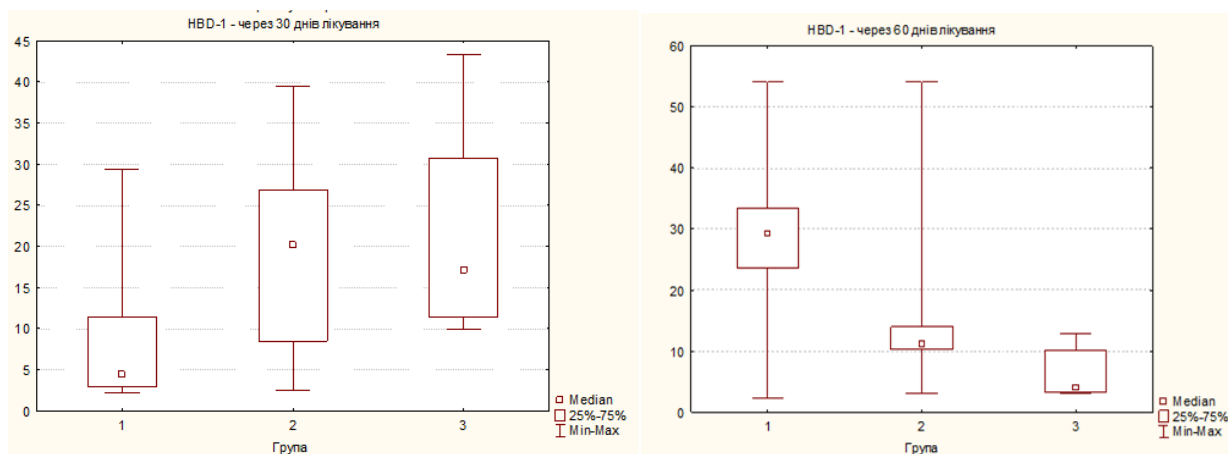
1. Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex/ O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021. № 1 (44). С. 15–24.

РОЗДІЛ 6**ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСУ
АМІНОКИСЛОТ У ХВОРИХ НА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЧУТЛИВИЙ ТА
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

У даний фрагмент дослідження були включені 50 пацієнтів пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом легень і 50 пацієнтів з хіміорезистентним (мультирезистентним і розширено резистентним) туберкульозом легень. Хворі з хіміорезистентним туберкульозом були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот до патогенетичного лікування: пацієнти Групи 1 (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів. Хворі з чутливим туберкульозом також були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот до патогенетичного лікування: пацієнти Групи 1 (25 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (12 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (13 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів.

При порівнянні рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з чутливим туберкульозом через 30 днів лікування показало його найбільші значення спостерігалися в Групі 3 ($21,59 \pm 5,33$ пг/мл, медіана – 17,14 пг/мл), більш низькі показники – в Групі 2 ($19,41 \pm 3,66$ пг/мл, медіана – 20,17 пг/мл) і найменші – в Групі 1 ($9,25 \pm 1,95$ пг/мл, медіана - 4,42 пг/мл), $p < 0,05$.

Через 60 днів лікування у пацієнтів з чутливим туберкульозом спостерігалася протилежна картина з найбільшим рівнем β -дефензину-1 в Групі 1 ($26,18 \pm 2,82$ пг/мл, медіана – 29,17 пг/мл), нижчим – в Групі 2 ($16,57 \pm 3,95$ пг/мл, медіана – 11,11 пг/мл) і найменшим в Групі 3 ($6,32 \pm 1,44$ пг/мл, медіана – 3,99 пг/мл), $p < 0,05$. Дані представлені на рис. 7.1.



а

б

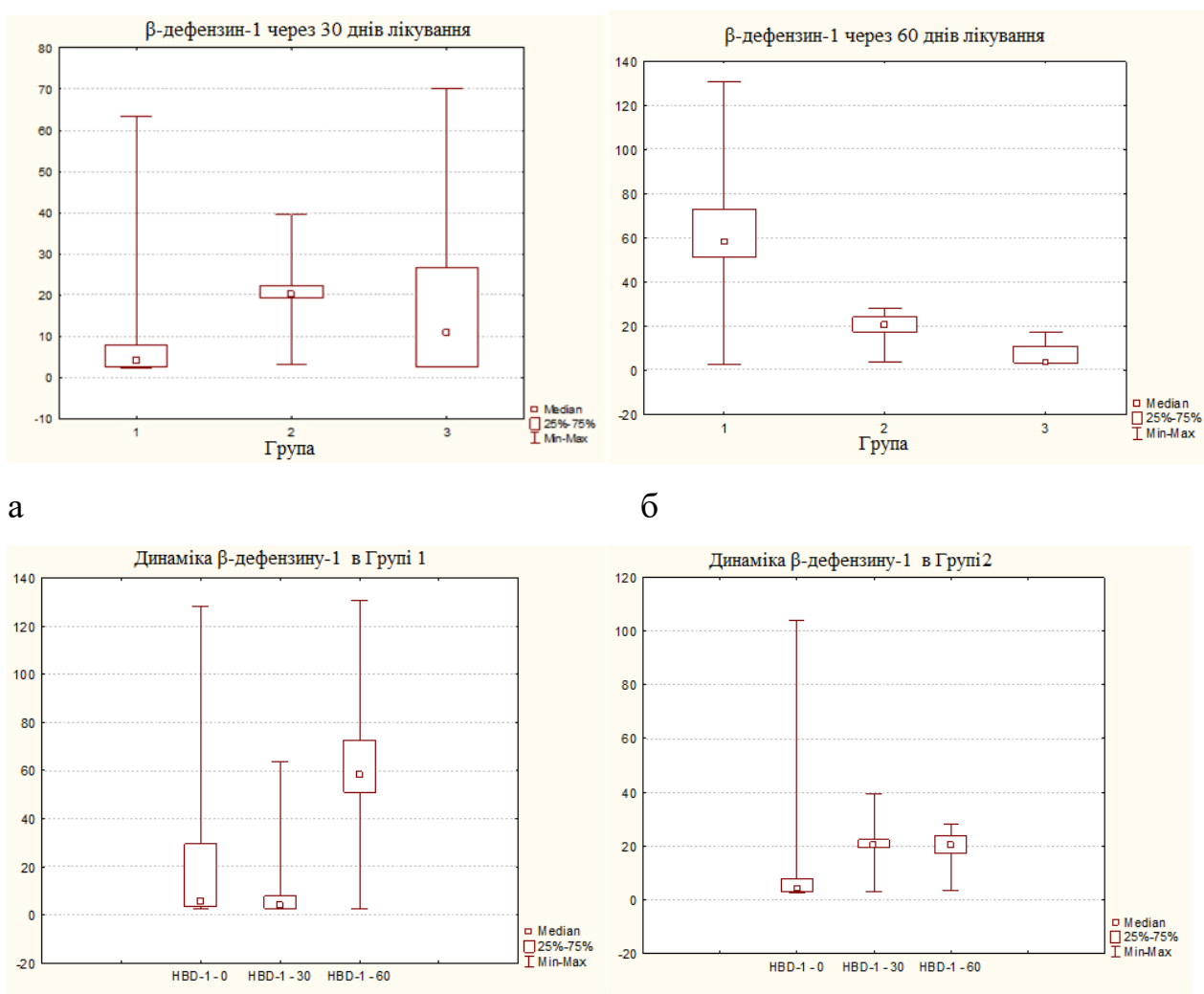
Рисунок 7.1. Порівняння рівня β -дефензину-1 в групах через 30 (а) і 60 (б) днів лікування у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом

При цьому відзначалася достовірна різниця в ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії між групами. У Групі 1 ефективно закінчили інтенсивну фазу лікування через 2 місяці 72,0% пацієнтів, у Групі 2 – 92,3% і в Групі 3 – 91,7% ($p < 0,05$). Неefективність інтенсивної фази у інших пацієнтів була пов'язана з відривом від лікування, невдачами лікування або смертю. Крім того, у частині з них потребувалося продовження інтенсивної фази лікування в зв'язку зі збереженням бактеріовиділення і відсутністю позитивної клініко-рентгенологічної динаміки. Такі пацієнти превалювали в Групі 1, яка не отримувала амінокислоти в якості додаткової патогенетичної терапії.

Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з резистентним туберкульозом через 30 днів лікування також показало його найбільші значення в Групах 2 ($21,65 \pm 3,27$ пг/мл, медіана - 20,19 пг/мл) і 3 ($20,98 \pm 7,91$ пг/мл, медіана – 11,01 пг/мл), і достовірно менші показники в Групі 1 ($10,79 \pm 2,91$ пг/мл, медіана – 4,09 пг/мл), $p < 0,05$.

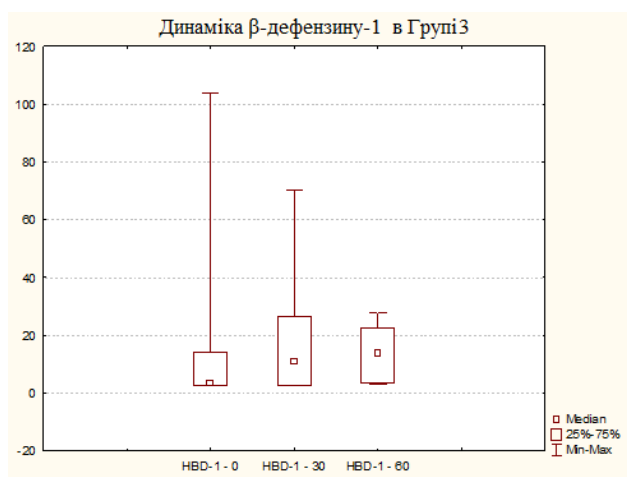
Через 60 днів лікування у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом найбільший рівень β -дефензину-1 спостерігався в Групі 1 ($63,24 \pm 9,73$ пг/мл, медіана – 58,15 пг/мл), нижчий – в Групі 2 ($18,99 \pm 2,09$ пг/мл, медіана – 20,26 пг/мл) і найменший – в Групі 3 ($13,86 \pm 3,63$ пг/мл, медіана – 13,97 пг/мл), $p < 0,05$.

У пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом виявлена достовірна динаміка рівня β -дефензину-1 в групах. Так, в Групі 1 відзначалося зниження рівня β -дефензину-1 з $24,66 \pm 6,67$ пг/мл (медіана – 5,76 пг/мл) до $10,79 \pm 2,91$ пг/мл (медіана – 4,09 пг/мл) до 30 доз і підвищення до $63,24 \pm 9,73$ пг/мл (медіана – 58,15 пг/мл) до 60 доз, $p < 0,05$. У Групі 2 відзначалося підвищення рівня β -дефензину-1 з $16,99 \pm 12,49$ пг/мл (медіана – 4,04 пг/мл) до $21,65 \pm 3,27$ пг/мл (медіана – 20,19 пг/мл) до 30 доз і подальше збереження β -дефензину-1 на тому ж рівні до 60 доз ($18,99 \pm 2,09$ пг/мл, медіана – 20,26 пг/мл), $p < 0,05$. У Групі 3 спостерігалася тенденція до підвищення β -дефензину-1 з $19,95 \pm 11,54$ пг/мл (медіана – 3,36 пг/мл) до $20,98 \pm 7,91$ пг/мл (медіана – 11,01 пг/мл) до 30 доз і невелике зниження до $13,86 \pm 3,63$ пг/мл (медіана – 13,97 пг/мл) до 60 доз. Дані представлені на рис. 7.2.



В

Г



Г

Рисунок 7.2. Порівняння рівня β-дефензину-1 в групах у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом через 30 (а) та 60 (б) днів лікування, а також динаміка рівня β-дефензину-1 в групах 1 (в), 2 (г) і 3 (г)

При цьому відзначалася достовірною різниця в ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії між групами. У Групі 1 ефективно закінчили інтенсивну фазу лікування 64,0% пацієнтів, у Групі 2 - 84,6%, а в Групі 3 всі пацієнти ефективно закінчили інтенсивну фазу лікування ($p < 0,05$). Припинення бактеріовиділення у пацієнтів, які не отримували додаткову патогенетичну терапію амінокислотами через 2 місяці лікування реєструвалося у 80,0% пацієнтів, у той час як у пацієнтів отримували додаткову терапію - у 95,8% ($p < 0,05$).

Достовірні відмінності рівня β-дефензину-1 при порівнянні пацієнтів з чутливим і хіміорезистентним туберкульозом легень були виявлені тільки в Групі 1 після отримання 60 доз протитуберкульозної терапії зі значним превалюванням у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом ($63,24 \pm 9,73$ пг/мл, медіана – 58,15 пг/мл) в порівнянні з пацієнтами з медикаментозно чутливим туберкульозом ($26,18 \pm 2,82$ пг/мл, медіана – 29,17 пг/мл), $p < 0,05$, рис. 7.3. У той самий час у пацієнтів з Груп 2 і 3 достовірної різниці в показниках і динаміці рівня β-дефензину-1 у пацієнтів з чутливим і хіміорезистентним туберкульозом виявлено не було.

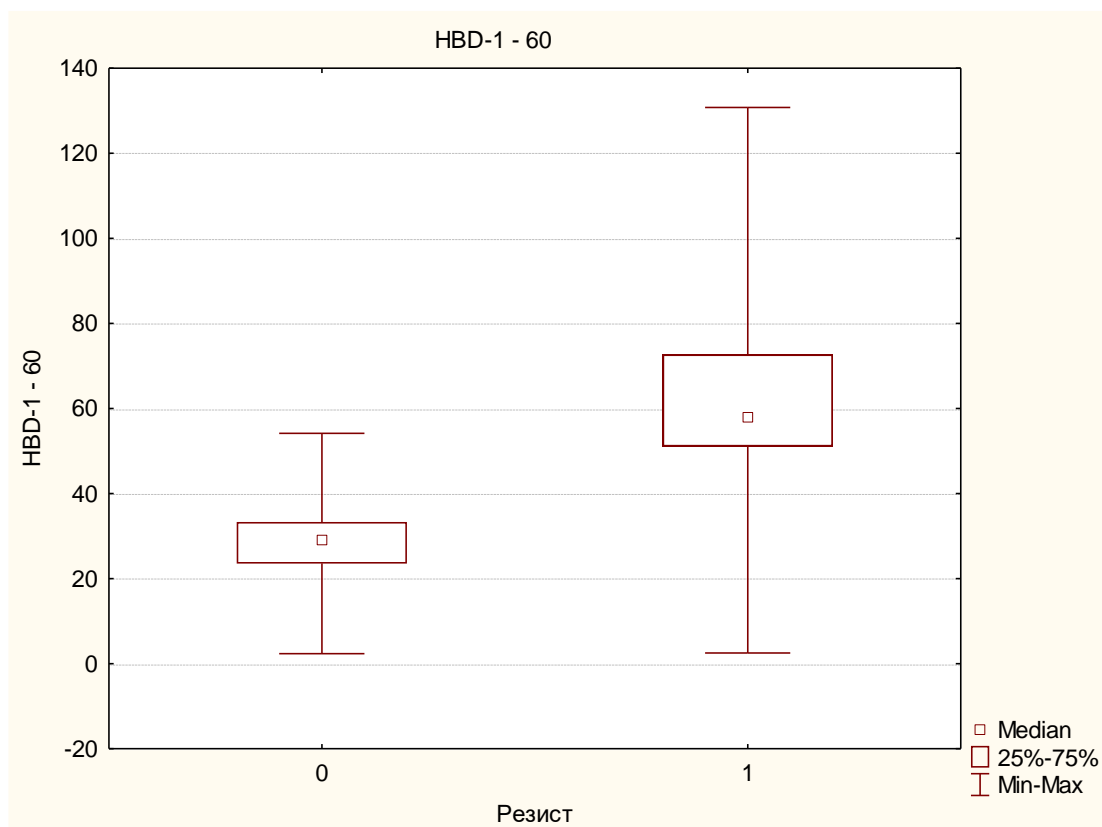


Рисунок 7.3. Порівняння рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з медикаментозно чутливим (Резист0) і хіміорезистентним (Резист1) туберкульозом

Таким чином, призначення комплексу незамінних амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу дозволяє підвищити вироблення β -дефензину-1 як у пацієнтів з чутливим, так і з хіміорезистентним туберкульозом, що призводить до більш збалансованої імунної відповіді і підвищення ефективності протитуберкульозної терапії.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. The effect of prescribing a complex of essential amino acids on the level of Human-beta-defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis/ O.S. Shevchenko, O.O. Pohorielova. Deutscher Wissenschaftsherold. 2021. № 1. С. 2–7.

РОЗДІЛ 7

**ОБҐРУНТУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНУВАННЯ
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
НА ПІДСТАВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ β -ДЕФЕНЗИНУ-1**

7.1 Побудова математичної моделі прогнозування ефективності лікування хворих на туберкульоз на підставі рівня β -дефензину-1

Для побудови математичної моделі прогнозування ефективності лікування хворих на туберкульоз на підставі рівня β -дефензину-1 було використано метод дискримінантного аналізу.

Для пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом було проведено вивчення впливу рівня β -дефензину-1 на початку лікування, через 30 днів і через 60 днів на ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

Проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівня β -дефензину-1 на ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії ($p < 0,05$). Дискримінація є задовільною, так як в інтервалі від 0 до 1 значення лямбди Уїлкса знаходиться ближче до 0, що вказує на більшу присутність ознаки в дискримінації (рис. 7.1.1).

Discriminant Function Analysis Summary (Spreadsheet1)					
No. of vars in model: 3; Grouping: Eff (2 grps)					
Wilks' Lambda: ,13088 approx. F (3,46)=101,82 p<0,000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,46)	p-level	Toler.
N=50					
Def0	0,152140	0,860283	7,47080	0,008870	0,574435
Def30	0,137006	0,955311	2,15187	0,048870	0,583221
Def60	0,186423	0,702078	19,51983	0,000060	0,919900

Рисунок 7.1.1. Узагальнююча таблиця результатів дискримінантного аналізу для показників β -дефензину-1 на 0, 30 і 60 дозах у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом

Матриця класифікації (рис. 7.1.2) відображає інформацію про кількість та відсоток класифікованих спостережень в кожній групі в зворотному порядку і вказує на високу (98%) чутливість і специфічність).

Classification Matrix (ХРТБ)			
Rows: Observed classifications			
Columns: Predicted classifications			
	Percent	G_1:0	G_2:1
Group	Correct	p=,22000	p=,78000
G_1:0	90,9091	10	1
G_2:1	100,0000	0	39
Total	98,0000	10	40

Рисунок 7.1.2. Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу

Коефіцієнти факторної структури (рис. 7.1.3), отримані при факторному аналізі, є кореляціями між змінними в моделі і дискримінуючою функцією. Ці кореляції можна розглядати як факторні навантаження змінних на кожну дискримінантну функцію.

Classification Functions; grouping: Eff (ХРТБ)		
	G_1:0	G_2:1
Variable	p=,22000	p=,78000
Def0	0,1513	-0,01995
Def30	0,2661	0,12139
Def60	0,1946	0,03918
Constant	-28,4089	-1,37308

Рисунок 7.1.3. Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу для впливу рівня β -дефензину-1 на ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом

Представивши рівняння дискримінантного аналізу, в якому Група “0” відповідає неефективному лікуванню, а Група “1” – ефективному, в лінійному вигляді і підставивши значення констант і коефіцієнтів, можна отримати 2 величини:

$$A = 0,1513 * \text{Def0} + 0,2661 * \text{Def30} + 0,1946 \text{Def60} - 28,4089$$

$$B = -0,01995 * \text{Def0} + 0,12139 * \text{Def30} + 0,03918 * \text{Def60} - 1,37308$$

де Def0 – рівень β -дефензину-1 на початку лікування

Def30 – рівень β -дефензину-1 після 30 доз протитуберкульозної терапії

Def60 – рівень β -дефензину-1 після 60 доз протитуберкульозної терапії

Оцінка отриманих даних проводиться наступним чином.

Якщо $A > B$, то прогноз ефективності лікування несприятливий

Якщо $A < B$, то прогноз ефективності лікування сприятливий

Для пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом було проведено вивчення впливу рівня β -дефензину-1 на початку лікування і через 30 днів на ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

У даних пацієнтів проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівня β -дефензину-1 на ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії ($p < 0,05$) при задовільній дискримінації (рис. 7.1.4).

Discriminant Function Analysis Summary (Spreadsheet1)					
No. of vars in model: 2; Grouping: Eff (2 grps)					
Wilks' Lambda: ,11898 approx. F (2,47)=174,01 p<0,000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,47)	p-level	Toler.
N=50					
Def0	0,129723	0,917215	4,2421	0,044997	0,995860
Def30	0,500476	0,237742	150,6937	0,000000	0,995860

Рисунок 7.1.4. Узагальнююча таблиця результатів дискримінантного аналізу для показників β -дефензину-1 на 0, 30 і 60 дозах у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом

Матриця класифікації (табл. 7.1.5) дозволила встановити 100% чутливість і специфічність для даних пацієнтів.

Classification Matrix (Чувствительный)			
Rows: Observed classifications			
Columns: Predicted classifications			
	Percent Correct	G_1:0 p=,28000	G_2:1 p=,72000
Group			
G_1:0	100,0000	14	0
G_2:1	100,0000	0	36
Total	100,0000	14	36

Рисунок 7.1.5. Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу

Classification Functions; grouping: Eff (Чувствительный)		
Variable	G_1:0 p=,28000	G_2:1 p=,72000
Def0	0,0942	0,02360
Def30	0,8442	0,16799
Constant	-29,1891	-1,51371

Рисунок 7.1.6. Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу для впливу рівня β -дефензину-1 на ефективність інтенсивної фази

протитуберкульозної хіміотерапії у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом

Факторний аналіз дозволив отримати коефіцієнти факторної структури (рис. 7.1.6) і представити наступне рівняння для прогнозування ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії медикаментозно чутливого туберкульозу:

$$A = 0,0942 * Def_0 + 0,8442 * Def_{30} - 29,1891$$

$$B = 0,0236 * Def_0 + 0,16799 * Def_{30} - 1,51371$$

де Def_0 – рівень β -дефензину-1 на початку лікування

Def_{30} – рівень β -дефензину-1 після 30 доз протитуберкульозної терапії

Інтерпретація отриманих результатів проводиться наступним чином.

Якщо $A > B$, то прогноз ефективності лікування несприятливий

Якщо $A < B$, то прогноз ефективності лікування сприятливий

Наводимо приклади застосування отриманої моделі.

Приклад 1.

Пацієнт А., медикаментозно чутливий туберкульоз, неефективна інтенсивна фаза протитуберкульозної терапії, показники β -дефензину-1: 0 доз – 88,36 пг/мл, 30 доз – 39,12 пг/мл.

Пацієнт Б., медикаментозно чутливий туберкульоз, ефективна інтенсивна фаза протитуберкульозної терапії, показники β -дефензину-1: 0 доз – 28,16 пг/мл, 30 доз – 36,02 пг/мл.

Розрахуємо прогноз ефективності лікування для пацієнта А.

$$A = 0,0942 * 88,36 + 0,8442 * 39,12 - 29,1891 = 12,1595$$

$$B = 0,0236 * 88,36 + 0,16799 * 39,12 - 1,51371 = 7,1434$$

$A > B$, що відповідає несприятливому прогнозу щодо ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії і відповідає результату, отриманому у пацієнта.

Розрахуємо прогноз ефективності лікування для пацієнта Б.:

$$A = 0,0942 * 28,16 + 0,8442 * 36,02 - 29,1891 = 3,8717$$

$$B = 0,0236 * 28,16 + 0,16799 * 36,02 - 1,51371 = 5,2019$$

$A < B$, що відповідає сприятливому прогнозу щодо ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії і відповідає результату, отриманому у пацієнта.

Приклад 2.

Пацієнт В., мультирезистентний туберкульоз, неефективний результат інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, показники β -дефензину-1: 0 доз – 103,27 пг/мл, 30 доз – 49,81 пг/мл, 60 доз – 118,76 пг/мл.

Пацієнт Г., мультирезистентний туберкульоз, ефективний результат інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, показники β -дефензину-1: 0 доз – 20,97 пг/мл, 30 доз – 32,84 пг/мл, 60 доз – 5,91 пг/мл.

Розрахуємо прогноз ефективності для пацієнта В.

$$A = 0,1513 \cdot 103,27 + 0,2661 \cdot 49,81 + 0,1946 \cdot 118,76 - 28,4089 = 23,581$$

$$B = -0,01995 \cdot 103,27 + 0,12139 \cdot 49,81 + 0,03918 \cdot 118,76 - 1,37308 = 7,2661$$

$A > B$, що відповідає несприятливому прогнозу щодо ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії і відповідає результату, отриманому у пацієнта.

Розрахуємо прогноз ефективності для пацієнта Г.:

$$A = 0,1513 \cdot 20,97 + 0,2661 \cdot 32,84 + 0,1946 \cdot 5,91 - 28,4089 = -15,3473$$

$$B = -0,01995 \cdot 20,97 + 0,12139 \cdot 32,84 + 0,03918 \cdot 5,91 - 1,37308 = 2,4266$$

$A < B$, що відповідає сприятливому прогнозу щодо ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної терапії і відповідає результату, отриманому у пацієнта.

Таким чином отримана математична модель дозволяє прогнозувати ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії на підставі показників β -дефензину-1.

7.2. Побудова математичної моделі прогнозування якості життя хворих на туберкульоз легень на підставі рівня β -дефензину-1

Якість життя - важливий аспект у досягненні прихильності до лікування, ефективності лікування, а також безпосередньо один з ключових моментів в

персоналізованої терапії. Для побудови математичної моделі прогнозування якості життя через 60 днів протитуберкульозної терапії були обрані показники рівня β -дефензину-1 на початку лікування і через 30 доз. При факторному регресійному аналізі було отримано рівняння загального вигляду:

$$X = \text{const} + K1 \cdot \text{Def}0 + K2 \cdot \text{Def}30 + K3 \cdot \text{Def}0 \cdot \text{Def}30$$

де X – прогнозуємий параметр якості життя

$\text{Def}0$ – рівень β -дефензину-1 на початку протитуберкульозної терапії

$\text{Def}30$ – рівень β -дефензину-1 через 30 днів протитуберкульозної терапії

const – константа

K – коефіцієнти

Далі необхідно було покроково встановити достовірність впливу кожної ознаки-предиктора на прогнозовану ознаку (p -value), ступінь впливу ознак (коефіцієнт детермінації R^2 ; значення R^2 знаходиться в діапазоні від 0 до 1, чим ближче значення R^2 до 1, тим більше вплив ознаки), а також коефіцієнти і константи. При використанні програмного забезпечення Statistica 8.0 були отримані наступні значення (табл. 7.2.1).

Таблиця 7.2.1

Регресійний факторний аналіз впливу рівня β -дефензину-1 на початку і через 30 днів протитуберкульозної терапії на показники якості життя через 60 днів протитуберкульозної терапії

Показник	Def0	Def30	Def0*Def30	Загальне
Фізичне функціонування (PF)				
p	0,037	0,007	0,017	0,008
K	-0,129	0,392	-0,007	-
const				72,113
R^2				0,692
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)				
p	0,072	0,005	0,043	0,005
K	-0,103	1,278	-0,019	-

Показник	Def0	Def30	Def0*Def30	Загальне
const				48,385
R ²				0,607
Загальне здоров'я (GH)				
p	0,05	0,009	0,007	0,004
K	-0,087	0,646	-0,009	-
const				34,830
R ²				0,715
Життєва активність (VT)				
p	0,048	0,004	0,046	0,015
K	-0,002	0,699	-0,009	-
const				28,115
R ²				0,668
Соціальне функціонування (SF)				
p	0,015	0,003	0,017	0,0015
K	-0,012	0,617	0,011	-
R ²				0,540
const				58,644
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)				
p	0,035	0,039	0,015	0,025
K	-0,173	0,997	-0,015	-
R ²				0,550
const				63,263
Ментальне здоров'я (MH)				
p	0,010	0,005	0,013	0,013
K	-0,047	0,493	-0,006	-
R ²				0,573
const				49,555

При підстановці отриманих даних були отримані наступні рівняння, що відображають прогнозовані параметри якості життя пацієнта через 60 днів протитуберкульозної хіміотерапії на підставі рівня β -дефензину-1 на початку і через 30 днів протитуберкульозної терапії:

$$PF = 72,113 - 0,129*Def0 + 0,392*Def30 - 0,007*Def0*Def30$$

$$RP = 48,385 - 0,103*Def0 + 1,278*Def30 - 0,019*Def0*Def30$$

$$GH = 34,83 - 0,087*Def0 + 0,646*Def30 - 0,009*Def0*Def30$$

$$VT = 28,115 - 0,002*Def0 + 0,699*Def30 - 0,009*Def0*Def30$$

$$SF = 58,644 - 0,012*Def0 + 0,617*Def30 - 0,011*Def0*Def30$$

$$RE = 63,263 - 0,173*Def0 + 0,997*Def30 - 0,015*Def0*Def30$$

$$MH = 49,555 - 0,047*Def0 + 0,493*Def30 - 0,006*Def0*Def30$$

де Def0 – рівень β -дефензину-1 на початку лікування

Def30 – рівень β -дефензину-1 через 30 днів протитуберкульозної терапії

PF – фізичне функціонування

RP – рольове функціонування, обумовлене фізичним станом

GH – загальне здоров'я

VT – життєва активність

SF – соціальне функціонування

RE – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом

MH – ментальне здоров'я

Розглянемо приклади застосування отриманої математичної моделі

Приклад 1.

Пацієнт Д., показники рівня β -дефензину-1: 0 доз – 4,42 пг/мл, 30 доз – 39,50 пг/мл.

Пацієнт Є., показники рівня β -дефензину-1: 0 доз – 98,03 пг/мл, 30 доз – 14,08 пг/мл.

Підставляючи значення β -дефензину-1, отримуємо:

$$PF_D = 72,113 - 0,129*4,42 + 0,392*39,5 - 0,007*4,42*39,5 = 85,882$$

$$RP_D = 48,385 - 0,103*4,42 + 1,278*39,5 - 0,019*4,42*39,5 = 95,138$$

$$GH_D = 34,83 - 0,087*4,42 + 0,646*39,5 - 0,009*4,42*39,5 = 58,252$$

$$VT_D = 28,115 - 0,002*4,42 + 0,699*39,5 - 0,009*4,42*39,5 = 54,055$$

$$SF_D = 58,644 - 0,012*4,42 + 0,617*39,5 - 0,011*4,42*39,5 = 81,084$$

$$RE_D = 63,263 - 0,173*4,42 + 0,997*39,5 - 0,015*4,42*39,5 = 99,26$$

$$MH_D = 49,555 - 0,047*4,42 + 0,493*39,5 - 0,006*4,42*39,5 = 67,821$$

$$PF_E = 72,113 - 0,129*98,03 + 0,392*14,08 - 0,007*98,03*14,08 = 55,887$$

$$RP_E = 48,385 - 0,103*98,03 + 1,278*14,08 - 0,019*98,03*14,08 = 30,254$$

$$GH_E = 34,83 - 0,087*98,03 + 0,646*14,08 - 0,009*98,03*14,08 = 21,864$$

$$VT_E = 28,115 - 0,002*98,03 + 0,699*14,08 - 0,009*98,03*14,08 = 24,607$$

$$SF_E = 58,644 - 0,012*98,03 + 0,617*14,08 - 0,011*98,03*14,08 = 51,246$$

$$RE_E = 63,263 - 0,173*98,03 + 0,997*14,08 - 0,015*98,03*14,08 = 39,59$$

$$MH_E = 49,555 - 0,047*98,03 + 0,493*14,08 - 0,006*98,03*14,08 = 44,088$$

Порівняємо отримані прогностичні показники з показниками, отриманими при опитуванні пацієнта на 60 дозах протитуберкульозної терапії (табл. 7.2.2).

Таблиця 7.2.2

Порівняння розрахункових і реальних показників якості життя

Показник якості життя	Пацієнт Д.		Пацієнт Є.	
	Розрахунковий показник	Реальний показник	Розрахунковий показник	Реальний показник
PF	85,882	95	55,887	50
RP	95,138	100	30,254	20
GH	58,252	62	21,864	20
VT	54,055	60	24,607	20
SF	81,084	75	51,246	50
RE	99,260	100	39,590	30
MH	67,821	76	44,088	40

Таким чином отримана математична модель дозволяє здійснювати прогноз щодо якості життя пацієнтів з туберкульозом легень через 60 доз протитуберкульозної терапії на підставі рівня β -дефензину-1 на початку

лікування та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії з похибкою в межах 5%.

7.3. Побудова математичної моделі прогнозування біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень на підставі рівня β -дефензину-1

Одним з найбільш поширених побічних ефектів протитуберкульозної терапії є порушення функціонування гепатобіліарної системи. Раннє прогнозування таких порушень дозволить завчасно посилити гепатопротекторну терапію і уникнути побічних реакцій. Для прогнозування рівнів прямого білірубину, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази через 60 днів протитуберкульозної терапії були використані показники β -дефензину-1 на початку і через 30 днів протитуберкульозної хіміотерапії. Методом факторної регресії були встановлені достовірність впливу показників β -дефензину-1 на рівень прямого білірубину, ГГТП і ЛФ, ступінь впливу (R^2), а також виведено коефіцієнти і константи для побудови рівнянь прогнозування (табл. 7.3.1).

Таблиця 7.3.1

Регресійний факторний аналіз впливу рівня β -дефензину-1 на початку і через 30 днів протитуберкульозної терапії на показники прямого білірубину, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази через 60 днів протитуберкульозної терапії

Показник	Def0	Def30	Def0*Def30	Загальне
Прямий білірубін				
p	0,041	0,007	0,019	0,031
K	-0,013	-0,069	0,001	-
const				6,245
R^2				0,656
γ-глутамілтранспептидаза				
p	0,045	0,041	0,035	0,017

Показник	Def0	Def30	Def0*Def30	Загальне
K	-0,124	-0,029	0,007	-
const				12,371
R ²				0,681
Лужна фосфатаза				
p	0,038	0,056	0,016	0,033
K	-0,177	0,141	0,01	-
const				86,558
R ²				0,653

При підстановці значень були отримані рівняння:

$$\text{ПБ} = 6,245 - 0,013 \cdot \text{Def0} - 0,069 \cdot \text{Def30} + 0,001 \cdot \text{Def0} \cdot \text{Def30}$$

$$\text{ГГТП} = 12,371 - 0,124 \cdot \text{Def0} - 0,029 \cdot \text{Def30} + 0,007 \cdot \text{Def0} \cdot \text{Def30}$$

$$\text{ЛФ} = 86,558 - 0,177 \cdot \text{Def0} + 0,141 \cdot \text{Def30} + 0,01 \cdot \text{Def0} \cdot \text{Def30}$$

де ПБ – прямий білірубін

ГГТП – γ -глутамілтранспептидаза

ЩФ – лужна фосфатаза

Def0 – рівень β -дефензину-1 на початку лікування

Def30 – рівень β -дефензину-1 через 30 доз протитуберкульозної терапії

Розглянемо приклади застосування отриманої математичної моделі.

Приклад 1.

Пацієнт Ж., показники β -дефензину-1: 0 доз – 103,67 пг/мл, 30 доз – 48,94 пг/мл.

Пацієнт З., показники β -дефензину-1: 0 доз – 5,11 пг/мл, 30 доз – 20,19 пг/мл.

Змоделюємо рівні прямого білірубіну, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази через 60 днів протитуберкульозної терапії для пацієнта Ж.

$$\text{ПБ} = 6,245 - 0,013 \cdot 103,67 - 0,069 \cdot 48,49 + 0,001 \cdot 103,67 \cdot 48,49 = 6,58$$

$$\text{ГГТП} = 12,371 - 0,124 \cdot 103,67 - 0,029 \cdot 48,49 + 0,007 \cdot 103,67 \cdot 48,49 = 33,29$$

$$\text{ЩФ} = 86,558 - 0,177 \cdot 103,67 + 0,141 \cdot 48,49 + 0,01 \cdot 103,67 \cdot 48,49 = 125,32$$

Змоделюємо рівні прямого білірубіну, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази через 60 днів протитуберкульозної терапії для пацієнта З.

$$\text{ПБ} = 6,245 - 0,013 * 5,11 - 0,069 * 20,19 + 0,001 * 5,11 * 20,19 = 4,89$$

$$\text{ГГТП} = 12,371 - 0,124 * 5,11 - 0,029 * 20,19 + 0,007 * 5,11 * 20,19 = 11,87$$

$$\text{ЩФ} = 86,558 - 0,177 * 5,11 + 0,141 * 20,19 + 0,01 * 5,11 * 20,19 = 89,53$$

Порівняємо отримані розрахункові показники з реальними показниками через 60 днів протитуберкульозної хіміотерапії (табл. 7.3.2).

Таблиця 7.3.2

Порівняння розрахункових і реальних показників прямого білірубіну, γ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази

Біохімічні показники	Пацієнт Ж.		Пацієнт З.	
	Розрахунковий показник	Реальний показник	Розрахунковий показник	Реальний показник
Прямий білірубін, мкмоль/л	6,58	6,12	4,89	4,65
γ -глутамілтранспептидаза, од/л	33,29	34,96	11,87	12,24
Лужна фосфатаза, од/л	125,32	131,58	89,53	93,65

Таким чином отримана математична модель дозволяє здійснювати прогноз щодо біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи пацієнтів з туберкульозом легень через 60 доз протитуберкульозної терапії на підставі рівня β -дефензину-1 на початку лікування та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії з похибкою в межах 5%.

З даного розділу можна зробити наступні висновки:

1. На підставі показників β -дефензину-1 на початку лікування, через 30 днів та через 60 днів протитуберкульозної терапії було побудовано математичні моделі прогнозування ефективності інтенсивної фази протитуберкульозного лікування, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Pohorielova O.O. Mathematical model for predicting biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis on the basis of determining the level of Human-beta-defensin-1. International Scientific Interdisciplinary Congress ISIC. Kharkiv; 2021: 66-67

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ВООЗ туберкульоз входить в десятку найбільш поширених причин смертності у світі. Близько 95% смертей від туберкульозу припадає на країни з низьким та середнім рівнем прибутку [1]. Україна на даний час не є виключенням з цього списку – з 1995 року вона перебуває у списку країн, де ВООЗ була зареєстрована епідемія ТБ. Для подолання епідемії туберкульозу, ВООЗ розробила рекомендації для України в рамках стратегії “End TB”, згідно яким ефективність лікування чутливого до хіміопрепаратів туберкульозу має складати не менше 85%, а мультирезистентного – не менше 75%. Для досягнення таких результатів одним з пріоритетних напрямів розвитку фтизіатрії є розробка нових маркерів прогнозування важкості та перебігу туберкульозного процесу. Одним з таких маркерів може бути β -дефензин-1 [10].

Крім того важливим питанням є розробка нових патогенетичних методів лікування, які дозволять знизити вираженість побічних реакцій, зменшити кількість відмов від лікування та покращити його ефективність. У ряді публікацій описана роль дефензинів – катіонних пептидів імунної системи, які діють проти багатьох патогенів, включаючи *M. tuberculosis* шляхом порушення цілісності їх клітинної стінки [122; 123]. Також була припущена їх імунорегуляторна активність, яка проявляється хемотаксичною роллю дефензинів та здатністю активувати макрофаги [124]. Штучне введення рекомбінантних дефензинів не є виправданим через високу вартість та короткий період напіврозпаду пептидів. Проте можливим вирішенням є стимулювання вироблення дефензинів власними клітинами організму. У якості одного з таких стимуляторів може бути застосована незамінна амінокислота L-ізолейцин, яка стимулюватиме його продукцію через активацію хірального рецептору або ферменту і ядерного фактору після реакції з сайтом розпізнавання в індукуємому ізолейцином промоторі дефензину [16]. Ефективність її застосування вже була доведена у дослідженнях на тваринах хворих на туберкульоз [125], але

дослідження ефективності ізолейцину у якості елемента етіопатогенетичного лікування хворих на туберкульоз людей не проводилося.

Іншим не менш важливим фактором покращення ефективності лікування хворих на туберкульоз є удосконалення патогенетичної терапії, а саме нормалізація білково-енергетичного обміну, порушеного в результаті розвитку туберкульозу [115]. Додавання до патогенетичного лікування хворих незамінних амінокислот, а саме валіну, ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, треоніну, триптофану та фенілаланіну дозволить покращити стан білково-енергетичного обміну у хворих, зменшити прояви астено-вегетативного синдрому, кахексії, а також гепатотоксичності, оскільки дані амінокислоти є необхідними для нормального функціонування печінки.

Враховуючи вищесказане, метою цього дослідження стала оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1.

Завдання дослідження:

1. Визначити роль катіонного пептиду β -дефензину-1 у перебігу медикаментозно чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень та його зв'язок з ефективністю лікування.
2. Визначити вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 та показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.
3. Визначити вплив призначення комплексу амінокислот на показники якості життя хворих на туберкульоз легень за шкалою SF-36 на фоні протитуберкульозної терапії та їх прихильність до лікування.
4. Порівняти ефективність призначення комплексу амінокислот у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз.
5. Розробити математичну модель прогнозування ефективності інтенсивної фази лікування туберкульозу легень на підставі визначення рівня β -дефензину-1.

У даному науковому дослідженні було обстежено 100 хворих на туберкульоз легень. Критеріями виключення були: дитячий та літній вік, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, вагітність.

Хворі були обстежені відповідно до Наказів МОЗУ №620 від 04.09.2014 та №530 від 25.02.2020, що включало клінічне, рентгенологічне, лабораторне (а саме загальноклінічне, біохімічне, мікробіологічне) обстеження. Також за цим наказом хворим було призначено стандартизоване лікування: препарати I ряду (ізоніазид, піразинамід, рифампіцин та етамбутол) для хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз та індивідуалізовані режими лікування з використанням препаратів II ряду для хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Додатково хворим на початку лікування та після отримання 60 доз протитуберкульозних препаратів, тобто через 2 місяці, було виміряно рівень β -дефензину в плазмі крові методом імуноферментного аналізу. Для проведення аналізу у пацієнтів була забрана венозна кров об'ємом 10 мл, зранку, натщесерце.

25 хворим було введено внутрішньовенно краплинно препарат, який містить вісім незамінних кислот у наступному дозуванні: ізолейцин – 4,4 мг, валін – 4,9 мг, лейцин – 9,8 мг, лізину гідрохлорид – 11,5 мг, метіонін – 5,7 мг, треонін – 4,3 мг, триптофан – 1,44 мг, фенілаланін – 7,0 мг (№UA/5616/01/01 від 15.02.2017) відповідно до інструкції протягом 10 діб. Потім ін'єкційний препарат було замінено на таблетований, який містить незамінні амінокислоти у наступних дозах: ізолейцин – 50 мг, валін – 60 мг, лейцин – 80 мг, лізин – 80 мг, метіонін – 25 мг, треонін – 40 мг, триптофан – 25 мг, фенілаланін – 40 мг (№ 05.03.02-04/49900 від 18.10.2006 р.), яка буде призначатися відповідно до інструкції протягом 25 діб. У 25 хворих було застосовано тільки таблетовану форму протягом 30 діб. 50 пацієнтів отримували тільки лікування, передбачене Наказами МОЗУ №620 від 04.09.2014 та №530 від 25.02.2020 без призначення додаткових препаратів.

Всім хворим на початку лікування, на 30-ту та на 60-ту добу після початку лікування було проведено біохімічний аналіз крові з визначенням рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину за фракціями, γ -

глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, тимолової проби. Також було проведено опитування за «Анкетою оцінки якості життя (SF-36)».

У дослідження було включено 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю. У них було визначено рівень β -дефензину-1, білірубін у фракціях, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, а також проведено опитування «Анкетою оцінки якості життя (SF-36)».

Було сформовано п'ять фрагментів дослідження.

В першому фрагменті дослідження було виявлене підвищення рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з туберкульозом легень в порівнянні з групою контролю, а також у пацієнтів з більш важким туберкульозним ураженням в порівнянні з пацієнтами з менш важким ураженням, що підтверджує теорію можливості використання β -дефензину-1 як маркера тяжкості перебігу туберкульозного процесу. Тяжкість туберкульозного процесу в даному випадку може розцінюватися за обсягом легеневого ураження (від однієї частки легені до всього легеневого поля), а також за наявністю або відсутністю деструкції легеневої тканини. Подібні результати спостерігалися і щодо інших збудників, таких як *E. coli*, *S. albicans*, багатьох грам-позитивних і грам-негативних бактерій та інших збудників, що описано в літературі [5; 99; 112].

Встановлені кореляції між вихідним рівнем β -дефензину-1 і масивністю бактеріовиділення в ході лікування, а також виявлена достовірна різниця концентрації β -дефензину-1 у пацієнтів з ефективним і неефективним лікуванням після закінчення інтенсивної фази дозволяє розглядати β -дефензину-1 як можливий прогностичний маркер не тільки перебігу туберкульозу, але і ефективності його лікування, що може використовуватися для посилення схеми хіміотерапії на початкових етапах з метою досягнення більшої ефективності лікування. Подібна динаміка β -дефензину-1 описувалася Kumar зі співавт. у пацієнтів, у яких туберкульоз протікав на тлі цукрового діабету [11].

Було встановлено, що для пацієнтів з ефективним лікуванням характерне тимчасове підвищення рівня β -дефензину-1 до 30 доз з подальшим зниженням

до 60 доз, що у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом припадає саме на закінчення інтенсивної фази лікування. У пацієнтів з неефективним лікуванням навпаки спочатку спостерігається зниження рівня β -дефензину-1, а потім різке його зростання. Цей факт імовірно можна пояснити тим, що при тяжких формах туберкульозу, високому бактеріальному навантаженні та недостатній ефективності протитуберкульозної терапії резерви імунної системи швидко виснажуються, а вже згодом під дією протитуберкульозної терапії починається розгорнута імунна відповідь, проте зважаючи на високе бактеріальне навантаження та дисрегуляцію імунних процесів, вона є гіперергічною і має знижену ефективність.

На окрему увагу заслуговує більш детальне вивчення взаємозв'язку β -дефензину-1 і ферментів печінки. У дослідженні Tsuruta зі співавт. була показана роль лужної фосфатази в функціонуванні лейкоцитів і продукції ними катіонних пептидів, в тому числі β -дефензину-1 [126]. Ці дані знайшли також підтвердження в нашому дослідженні у вигляді позитивної кореляції між рівнем лужної фосфатази і β -дефензину-1. З огляду на встановлений зв'язок між станом білкового обміну і продукцією β -дефензину-1 [80], а також виконанням ним хемотаксичних [6] і бактерицидних [12] функцій, подальші дослідження даної теми можуть виявитися перспективними.

Отримані результати порівняння динаміки рівня β -дефензину-1 у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз, коли до отримання 60 доз протитуберкульозної терапії у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом рівень β -дефензину-1 достовірно знижується, а у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом залишається високим, можна пояснити особливостями вироблення β -дефензину-1 безпосередньо у відповідь на прямий вплив мікробних антигенів [99]. Таким чином, на початку лікування, коли антигенне навантаження високе, всі пацієнти демонструють підвищений рівень β -дефензину-1. Через 2 місяці лікування кількість чутливих *M. tuberculosis* значно знижується і пацієнти переходять на підтримуючу фазу лікування. Разом з цим знижується і вироблення β -дефензину-1. При резистентному туберкульозі,

особливо мультирезистентному і розширено резистентному, на 2-му місяці лікування все ще зберігається висока активність і концентрація *M. tuberculosis*, що і пояснює збереження у цих пацієнтів високого рівня β -дефензину-1. Даний факт підтверджується і виявленим позитивним взаємозв'язком середньої сили між рівнем β -дефензину-1 і масивністю бактеріовиділення на 2-му місяці лікування. Більш того, у багатьох пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом до 2-го місяця лікування тільки стихають виражені явища патоген-асоційованої інтоксикації, кахексії, починається нормалізація метаболізму, зокрема білкового обміну, що створює сприятливі умови для вироблення катіонних пептидів як факторів імунної відповіді і пояснює зростання рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом. Так, в дослідженні Мао зі співавт. на тваринній моделі нормалізацією білкового обміну шляхом введення амінокислот і мікроелементів вдалося стимулювати вироблення β -дефензину і підвищити рівень опірності організму-господаря мікробним агентам [15]. З іншого боку, таке підвищення рівня β -дефензину-1 може також бути пов'язане з гепатотоксичною дією протитуберкульозних препаратів. Недавнє дослідження Kaltsa зі співавт. показало зв'язок підвищення рівня β -дефензину-1 з підвищенням печінкових ферментів у хворих на цироз печінки [127]. У нашому дослідженні ця гіпотеза підтверджується виявленою позитивною кореляцією між рівнем β -дефензину-1 і рівнем АЛТ і АСТ. У дослідженні Aksoy зі співавт. [128] така ж кореляція спостерігалася у пацієнтів з кримською-конго геморагічною лихоманкою, однак в їх дослідженні така кореляція була позитивним прогностичним маркером і спостерігалася тільки в групі тих, що вижили.

Впровадження нових схем лікування мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу з використанням бедаквіліну дозволяє прискорити процес елімінації *M. tuberculosis*, що підтверджується достовірно частішим настанням конверсії мокротиння на 2-му місяці лікування в порівнянні з пацієнтами, які отримують лікування без додавання бедаквіліну. Тому у даних пацієнтів ми бачимо більш низькі показники β -дефензину-1, що свідчить про зниження вираженості запальних реакцій і нормалізацію імунної відповіді.

Перспективним напрямком є вивчення можливостей використання β -дефензину-1 як прогностичного маркера. У нашому дослідженні був виявлений взаємозв'язок між збільшенням рівня β -дефензину-1 і збільшенням об'єму туберкульозного ураження, а також формуванням деструкції легеневої тканини, що дозволяє розглядати його як маркер тяжкості туберкульозного ураження. Крім того, виявлена нами кореляція між рівнем β -дефензину-1 і масивністю бактеріовиділення на 2-му місяці лікування у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом, а також більш високий початковий рівень β -дефензину-1 у пацієнтів з неефективною інтенсивною фазою протитуберкульозної терапії хіміорезистентного туберкульозу, дозволяє використовувати його як прогностичний маркер ефективності протитуберкульозного лікування у даної категорії пацієнтів.

У другому фрагменті дослідження вивчення рівня β -дефензину-1 показало, що у пацієнтів, які отримують додаткове лікування комплексом незамінних амінокислот, спочатку визначається його підвищення до 30-го дня, тобто до закінчення курсу прийому амінокислотомісних препаратів, а потім зниження, причому у пацієнтів, які отримують ін'єкційні форми, така динаміка більш виражена. У пацієнтів, які не отримують додаткової терапії комплексом незамінних амінокислот, навпаки, на початку відзначається зниження рівня β -дефензину-1, проте потім він підвищується. Таким чином, застосування амінокислот на початку лікування стимулює вироблення β -дефензину-1, що призводить до швидкого формування імунної відповіді і подальшої її нормалізації, чого не спостерігається у пацієнтів без додаткової терапії, у яких імунна відповідь запізнюється.

Подібний ефект можна пояснити тим, що амінокислоти, які надходять додатково, можуть використовуватися в якості «будівельного матеріалу» для продукції β -дефензину-1, а також окремою дією L-ізолейцину. Вивчення механізму дії L-ізолейцину на культурі епітеліальних клітин в дослідженні Fehlbaum та ін. дозволило припустити, що стимуляція вироблення β -дефензинів

відбувається через внутрішньоклітинний вплив на хіральний рецептор або фермент через активацію транскрипційних факторів родини NF- κ B [16].

Підвищення імунної відповіді може бути пов'язано не тільки зі збільшенням синтезу β -дефензину під впливом L-ізолейцину, а й з тим, що ізолейцин і лейцин в N-кінцевій області α -спіралі β -дефензинів необхідні для CCR6-опосередкованого хемотаксису CD4⁺ T-лімфоцитів [17].

Оскільки рівень β -дефензину-1 прямо пов'язаний з ефективністю лікування у зв'язку з його вираженими імунологічними властивостями, стимулювання його вироблення є важливим аспектом в підвищенні ефективності терапії у хворих на туберкульоз.

Другим не менш важливим аспектом ефективності лікування є його переносимість та зниження частоти побічних ефектів. У цьому розрізі цікавим питанням постає застосування комплексу незамінних амінокислот для стабілізації функції печінки. В роботі Л.Д. Тодоріко зі співавторів було визначено позитивний вплив аргініну на функцію печінки [129], проте доцільно буде розглянути роль саме незамінних амінокислот в функціонуванні гепатобіліарної системи.

Валін, лейцин і ізолейцин належать до групи амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Вони стимулюють mTOR рецептори гепатоцитів, сприяючи синтезу глікогену і різних протеїнів, зокрема альбуміну, регулюють метаболізм глюкози і ліпідів. Дефіцит даних амінокислот призводить до зниження синтезу жирних кислот печінкою, β -окислення жирних кислот і збільшення мобілізації жиру в жировій тканині за допомогою шляху 5'-аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази [130]. Крім того, дані амінокислоти безпосередньо залучені в процес проліферації і дозрівання лімфоцитів і дендритних клітин [131; 132; 133]. Модулюючий вплив на обмін ліпідів пояснює отриману динаміку рівня загального холестерину. З огляду на те, що ін'єкційні препарати амінокислот отримували пацієнти з самого початку більш важким станом, вираженими симптомами інтоксикації і кахексії, зазначене у них підвищення рівня холестерину від субнормального рівня до нормального ймовірно обумовлено

анаболічним впливом амінокислот з розгалуженим ланцюгом на ліпідний обмін. У той самий час, відзначене зниження рівня холестерину у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом, які не отримували додаткову терапію амінокислотами, свідчить про деяке порушення ліпідного обміну і виснаження запасів ліпідів протягом туберкульозного процесу і під впливом протитуберкульозних препаратів II ряду, зокрема фторхінолонів [134].

Основною функцією лізину є участь в синтезі білків. Крім того він є попередником для біосинтезу карнітину і грає важливу роль в β -окисненні [135].

Метіонін є донором метильних груп і активатором ферментів в процесах трансметилування і транссульфування. Одним з основних негативних наслідків його недостатності є порушення формування жовчі і розвиток холестазу [136]. Крім того він перешкоджає фіброзоутворенню в печінці [137].

Треонін є незамінною амінокислотою і бере участь у багатьох фізіологічних і біохімічних процесах, включаючи ріст, всмоктування, травлення та імунну функцію. Для підтримки функції кишечника треонін модулює синтез і імунітет білків муцину. Також треонін впливає на синтез гліцину і фосфорилування білків. Катаболізм треоніну відбувається в основному в печінці за допомогою двох шляхів, ферментів треоніндегідратази (TDH) і треоніндегідрогенази (TDG) [138].

Триптофан відіграє важливу роль в синтезі білка та є попередником різних біологічно активних сполук, таких як серотонін, мелатонін, кінуренін, НАД, НАДФ. Серотонін в свою чергу є регулятором функцій печінки і шлунково-кишкового тракту [139].

Фенілаланін метаболізується в тирозин, який є попередником катехоламінових нейротрансмітерів і крім того входить в структуру фактично всіх білків в організмі людини [140].

Грунтуючись на описаних вище функціях амінокислот, можна зробити висновок, що всі вони приймають важливу роль в забезпеченні нормального функціонування печінки, зокрема у виконанні її синтетичної і дезінтоксикаційної функцій, тим самим надаючи прямий або опосередкований гепатопротекторний

ефект. Як у хворих з чутливим, так і з резистентним туберкульозом, нами були отримані більш низькі показники печінкових проб, а саме АЛТ, АСТ та білірубину, у пацієнтів, які отримують додаткову терапію амінокислотами, ніж у пацієнтів без додаткової патогенетичної терапії. В динаміці відзначалося зниження даних показників у пацієнтів з додатковою терапією амінокислотами і підвищення у пацієнтів, які додаткової терапії не отримували. Отримані результати імовірно пов'язані з безпосередньою участю амінокислот в обмінних процесах, підтримуваних печінкою, і їх гепатопротекторним ефектом.

Також було виявлено позитивний вплив додаткового призначення комплексу амінокислот на білковосинтетичну функцію печінки, що проявлялося більш високим вмістом загального білка в плазмі крові у пацієнтів, які отримували додаткові амінокислоти з динамікою до його підвищення в ході лікування, тоді як у пацієнтів з групи порівняння відзначалася динаміка до його зниження.

Опосередковано ці зміни біохімічних параметрів корелювали з рівнем β -дефензину-1, катіонного пептиду імунної системи, що має пряму бактерицидну дію на *M. tuberculosis*, а також виявляє властивості хемоаттрактанту для імунних клітин [141]. Було встановлено, що чим вище рівень білка і загального холестерину, тим вище рівень β -дефензину-1 в процесі лікування. З іншого боку, була виявлена негативна залежність між рівнем β -дефензину-1 і рівнями білірубину і креатиніну, що свідчить про необхідність нормального функціонування печінки і нирок для синтезу катіонних пептидів імунної системи. Особливо важливим це питання постає у зв'язку з порушенням функції нирок у хворих на поширені форми хіміорезистентного туберкульозу, яке було відмічено на підставі підвищення рівня креатиніну у роботі Н.А. Мацегора за співавт. [142].

В третьому фрагменті дослідження вивчення кореляційних зв'язків показало, що порушення якості життя пов'язані з виразністю клінічної симптоматики, поширеністю туберкульозного процесу і масивністю бактеріовиділення. До зниження якості життя призводять гіпоксія внаслідок

порушення функції зовнішнього дихання (що виражається в позитивному зв'язку з показниками функції зовнішнього дихання), анемія (що виражається в позитивному взаємозв'язку з рівнем гемоглобіну та еритроцитів), запалення (підтверджується негативною кореляцією з ШОЕ, лейкоцитозом, рівнем паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів), кахексія (що виражається в позитивному зв'язку з рівнем загального білка крові і загального холестерину), порушення функції печінки (що підтверджується негативною кореляцією з рівнями білірубіну, АЛТ, АСТ і лужної фосфатази). Крім того, підвищена концентрація β -дефензину-1 в плазмі крові на початку лікування не тільки є прогностично несприятливою ознакою, але також має зворотний зв'язок з якістю життя хворих.

Було встановлено, що в першу чергу у хворих на туберкульоз легень страждають показники фізичного функціонування і загального здоров'я, а за ними настають порушення емоційної сфери, психічного здоров'я. Разом ці фактори призводять до порушення соціального функціонування. Поліпшення показників якості життя в динаміці відбувається в тому ж порядку – раніше і в більшій мірі збільшуються фізичні показники, а потім, менш виражено – психічні.

Виявлені відмінності в динаміці поліпшення показників якості життя показали, що в групі без додаткового патогенетичного лікування поліпшення показників якості життя найбільш повільно і не різко виражене, в той час як додавання комплексу амінокислот прискорює поліпшення даних параметрів, а призначення ін'єкційної форми амінокислот дозволяє різко поліпшити показники якості життя у пацієнтів, які спочатку мали більш низькі параметри, та збільшує прихильність пацієнтів до лікування.

Призначення амінокислот як додаткової патогенетичної терапії покращує якість життя хворих не лише при туберкульозі, але і при інших захворюваннях дихальної системи [143]. Незважаючи на те, що протитуберкульозна терапія навіть без додаткового патогенетичного лікування покращує якість життя хворих за рахунок усунення локальної і загальноінтоксикаційної симптоматики, що було

описано в багатьох дослідженнях раніше [64; 144; 145], ця динаміка до поліпшення проявляється тільки до кінця другого місяця лікування. У той самий час після прийняття 30 доз, що у пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом становить половину інтенсивної фази лікування, пацієнти продовжують відчувати фізичні і психологічні обмеження, пов'язані як з самим захворюванням, так і з побічними ефектами протитуберкульозних препаратів, що погіршує їх якість життя і прихильність до лікування.

Призначення комплексу амінокислот в якості додаткової патогенетичної терапії дозволяє зменшити негативні прояви захворювання і лікування вже на етапі до 30 доз, а отриманий ефект зберігається навіть після відміни комплексу амінокислот, до 60 доз, що свідчить про пролонговану дію даних препаратів.

В першу чергу дані амінокислоти є базисом для побудови антимікробних пептидів, зокрема β -дефензину-1, що беруть участь в протитуберкульозній імунній відповіді [16; 17]. Також вони безпосередньо залучені в процес проліферації і дозрівання лімфоцитів і дендритних клітин [133]. Отже, при застосуванні комплексу амінокислот швидше знижується пул активних *M. tuberculosis*, що в свою чергу призводить до більш швидкого усунення локальної і загальноінтоксикаційної симптоматики і поліпшення якості життя пацієнтів.

Крім того, дані амінокислоти полегшують білковосинтетичну і дезінтоксикаційну функції печінки, беручи участь в таких процесах як β -окислення жирних кислот, біосинтез карнітину, трансметилування, транссульфування, синтез гліцину, фосфорилування білків, синтез серотоніну, мелатоніну, кінуреніну, НАД, НАДФ і цілій низці інших [130; 135; 139]. Таким чином, застосування амінокислот допомагає знизити вираженість симптомів кахексії, гепатотоксичності, інтоксикації, також покращуючи якість життя хворих.

Отримані результати дозволяють рекомендувати хворим з більш тяжким перебігом туберкульозу ін'єкційну форму препарату комплексу незамінних амінокислот з подальшим переходом на таблетовану, оскільки такий режим патогенетичної терапії до 60-го дня терапії дозволяє максимально нормалізувати

якість життя хворих. На користь застосування ін'єкційної форми препарату говорить також можливість виникнення синдрому мальабсорбції, що спостерігається при тяжких формах туберкульозу [146; 147].

Отримана в четвертому фрагменті дослідження динаміка рівня β -дефензину-1 показала схожі результати у пацієнтів з медикаментозно чутливим і хіміорезистентним туберкульозом, а саме достовірне підвищення до 30-го дня лікування і зниження до 60-го дня у пацієнтів, які отримували комплекс незамінних амінокислот. Така динаміка була більш виражена у пацієнтів, які отримували ін'єкційну форму препарату. У пацієнтів, які не отримували додатково комплекс незамінних амінокислот, була отримана зворотна динаміка – зниження рівня β -дефензину-1 до 30-го дня терапії та підвищення до 60-го дня. Таку динаміку можна пояснити позитивною роллю комплексу амінокислот в поповненні рівня β -дефензину-1, максимально вираженою до 30-го дня лікування, тобто до закінчення курсу прийому незамінних амінокислот. У цей період β -дефенз-1 проявляв виражену бактерицидну і імуномодулюючу дію, що в подальшому підтверджувалося достовірно частішим припиненням бактеріовиділення через 60 днів лікування у пацієнтів, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот. В подальшому вироблений β -дефенз-1 поступово знижувався до 60-го дня терапії. У пацієнтів, які не отримували додаткову терапію, імунна відповідь запізнювався і підвищення рівня β -дефензину-1 спостерігалось тільки до 60-го дня лікування. Активна бактерицидна і імуностимулююча дія виявлялася пізніше і як результат у більшій кількості пацієнтів зберігалось бактеріовиділення на 60-й дозі протитуберкульозної хіміотерапії. Позитивний вплив призначення комплексу незамінних амінокислот на протитуберкульозну імунну відповідь підтверджується і більш високою ефективністю інтенсивної фази протитуберкульозної терапії в групах пацієнтів, які додатково отримували амінокислоти в патогенетичній терапії, як при чутливому, так і при хіміорезистентному туберкульозі.

Отримані результати відповідають проведеним раніше дослідженням Rivas-Santiago зі співавт. [13; 14] на мишачій моделі, в яких також було отримано зниження рівня β -дефензину через 4 тижні перебігу хвороби без додаткової терапії L-ізолейцином і навпаки – їх підвищення при введенні L-ізолейцину.

На тлі додаткової патогенетичної терапії комплексом амінокислот на 60 дозах спостерігалися ідентичні рівні β -дефензину-1 як у пацієнтів з медикаментозно чутливим, так і у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом, на відміну від пацієнтів, які не отримували додаткового лікування, де на 60 дозах зберігалися високі значення рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом на тлі динаміки до його нормалізації у пацієнтів з медикаментозно чутливим на туберкульозом. Даний факт ймовірно свідчить про збереження активного запального процесу при лікуванні протитуберкульозними препаратами II ряду на етапі 60 доз. З огляду на, що β -дефензин-1 є маркером ефективності лікування туберкульозу, призначення комплексу амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу наближає ефективність лікування мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу до ефективності лікування медикаментозно чутливого туберкульозу, а також скорочує фазу активного запалення у хворих на хіміорезистентний туберкульоз за рахунок скорочення пулу *M. tuberculosis*. Подібний бактерицидний ефект був продемонстрований Kalita з співавт. [12] *in vitro*, коли вдалося продемонструвати, що β -дефензин-1 має пряму ушкоджуючу дію на клітинну стінку *M. tuberculosis*, а також полегшує проникнення антимікобактеріальних препаратів всередину бактеріальних клітин, однак подібні дослідження на людях не проводилися.

В п'ятому фрагменті дослідження на підставі визначення рівня β -дефензину-1 на початку, через 30 доз та через 60 доз протитуберкульозної хіміотерапії була розроблена математична модель прогнозування ефективності інтенсивної фази лікування хіміорезистентного туберкульозу, а на підставі визначення рівня β -дефензину-1 на початку та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії – модель прогнозування інтенсивної фази лікування

медикаментозно чутливого туберкульозу. Моделі, отримані в результаті дискримінантного функціонального аналізу, мають високу чутливість та специфічність.

Також шляхом регресійного факторного аналізу були побудовані математичні моделі, які дозволяють прогнозувати якість життя хворих, виражену через показники шкали sf-36, та показники функціонування гепатобіліарної системи (прямий білірубін, γ -глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза) на 60 дозах протитуберкульозної терапії. Для прогнозування цих даних використовуються показники β -дефензину-1 на початку та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії.

Отримані моделі дозволять вже на ранніх етапах передбачити імовірну неефективність лікування, розвиток побічних реакцій з боку гепатобіліарної системи та погіршення якості життя хворих, що дозволить вчасно коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу та підвищити ефективність лікування.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити можливість застосування β -дефензину-1 як маркера тяжкості перебігу туберкульозного процесу, предиктора ефективності лікування, виявити стимулюючий вплив комплексу незамінних амінокислот на продукцію β -дефензину-1, з'ясувати, що додаткове призначення комплексу амінокислот у патогенетичній терапії туберкульозу дозволяє збільшити ефективність лікування туберкульозу, зменшити вираженість побічних реакцій протитуберкульозного лікування та покращити якість життя хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вивчення та вирішення актуального завдання фтизіатрії - оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1.

1. Рівень β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз достовірно ($p < 0,05$) вищий, ніж у здорових осіб, в середньому на 58,6%. Крім того рівень β -дефензину-1 вищий у пацієнтів з більш поширеним туберкульозним ураженням ($r = + 0,53$, $p < 0,05$), більш вираженою клінічною симптоматикою ($r = + 0,44$, $p < 0,05$) та більш масивним бактеріовиділенням ($r = + 0,55$, $p < 0,05$), а також у хворих з деструкцією легеневої тканини (в середньому на 59,8% більше, ніж у пацієнтів без деструкції, $p < 0,05$), тобто чим тяжче туберкульозне ураження, тим вищий початковий рівень β -дефензину-1, що дозволяє використовувати його як один з показників тяжкості туберкульозного процесу. Пацієнти, які згодом неефективно завершили інтенсивну фазу лікування, початково мали достовірно вищий рівень β -дефензину-1 ($34,9 \pm 8,6$ пг/мл у пацієнтів з неефективною інтенсивною фазою проти $18,9 \pm 3,4$ пг/мл у пацієнтів з ефективною інтенсивною фазою, $p < 0,05$), що дозволяє використовувати β -дефензин-1 як прогностичний маркер. Спектр хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу не впливає на рівень β -дефензину-1, що робить можливим його використання як у хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз, так і у хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

2. Призначення комплексу амінокислот підтримує вироблення β -дефензину-1 впродовж 30 днів, в той час як у хворих без додаткової патогенетичної терапії його запаси виснажуються. Найкраща ефективність лікування спостерігається у хворих, які отримували додаткову терапію комплексом амінокислот, що супроводжується зниженням рівня β -дефензину-1 (на 56,2% у пацієнтів, які отримували тільки таблетовану форму препарату та на 71,2% у пацієнтів, які отримували ін'єкційну та таблетовану форми препарату, $p < 0,05$) через 2 місяці терапії, в той час як у пацієнтів, які не отримували

додаткову терапію, рівень β -дефензину-1 починає підвищуватись (на 136,7%, $p < 0,05$), що в свою чергу вказує на запізнілу та менш ефективну імунну відповідь. Крім того додаткове призначення комплексу амінокислот в патогенетичній терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє знизити вираженість гепатотоксичних реакцій і підвищити білковосинтетичну функцію печінки.

3. Призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє підвищити якість життя пацієнтів. Це призводить до підвищення прихильності до лікування на 22% у пацієнтів, які отримували тільки таблетовану форму комплексу незамінних амінокислот та на 30%, які отримували ін'єкційну форму препарату з наступним переходом на таблетовану.

4. Призначення комплексу незамінних амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу підвищує продукцію β -дефензину-1 впродовж перших 30 діб лікування як у пацієнтів з медикаментозно чутливим, так і з хіміорезистентним туберкульозом, що супроводжується підвищення ефективності протитуберкульозної терапії на 24% у хворих, які отримували тільки таблетовану форму препарату та на 28% у пацієнтів, які отримували ін'єкційну форму комплексу незамінних амінокислот з наступним переходом на таблетовану.

5. Розроблена математична модель, яка дозволяє прогнозувати ефективність інтенсивної фази лікування туберкульозу (чутливість для хіміорезистентного туберкульозу – 98%, для медикаментозно чутливого – 100%), якість життя ($\delta = 4,78\%$) та біохімічні показники ($\delta = 4,91\%$) функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз на підставі визначення показників β -дефензину-1.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку протитуберкульозної терапії доцільно визначати хворим рівень β -дефензину-1 плазми крові, а також повторювати його визначення через 30 та 60 доз протитуберкульозного лікування, оскільки рівень β -дефензину-1 на початку лікування більше 22,3 пг/мл, а також динаміка рівня β -дефензину-1 зі зниженням до 30 доз лікування з подальшим підвищенням в 2-3 рази до 60 доз лікування є прогностично несприятливими ознаками щодо ефективності лікування туберкульозу. Розроблена математична модель дозволяє, використовуючи показники β -дефензину-1, прогнозувати ефективність протитуберкульозної терапії, якість життя хворих та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи, що дасть змогу заздалегідь коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу задля досягнення кращих результатів в лікуванні та якості життя хворих.
2. До патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень доцільно додавати комплекс незамінних амінокислот терміном на 30 днів. Це дозволить стимулювати вироблення β -дефензину-1, який є природним катіонним пептидом імунної системи та бере активну участь у протитуберкульозній імунній відповіді, знизити вираженість гепатотоксичної побічної дії протитуберкульозних препаратів, стимулювати білковосинтетичну функцію печінки і тим самим покращити ефективність лікування на 24% при застосуванні тільки таблетованої форми препарату та на 28% при застосуванні ін'єкційної форми препарату з наступним переходом на таблетовану.
3. У хворих з поширеними білатеральними ураженнями, розпадом легеневої тканини, масивним бактеріовиділенням та вираженими загальноінтоксикаційними симптомами, тобто у хворих з тяжким перебігом туберкульозу легень, доцільно застосовувати ін'єкційну форму комплексу незамінних амінокислот протягом 10 днів, а потім переводити їх на таблетовану форму на 20 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WHO Global Tuberculosis Report 2020. – 232 p.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
2. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. The official strategy approved by the Sixty seven World Health Assembly, May 2014
3. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», ДЗ «Центр медичної статистики міністерства охорони здоров'я України». Київ. 2020
4. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О., Процик Л.М., Гранкіна Н.В. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: оснівні причини низьких результатів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;2(25):22-29.
5. Hilchie A.L., Wuerth K., Hancock R.E. Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nature chemical biology*. 2013;9:761–768. doi: 10.1038/nchembio.1393
6. Heimlich D.R., Harrison A., Mason K.M. Host antimicrobial peptides in bacterial homeostasis and pathogenesis of disease. *Antibiotics (Basel)*. 2014;3(4):645-676. doi: 10.3390/antibiotics3040645.
7. Dong H., Lv Y., Zhao D., Zhou X. Defensins: The Case for Their Use against Mycobacterial Infections. *Journal of Immunology Research*. 2016:7515687. doi: 10.1155/2016/7515687.
8. Mendez-Samperio P. Recent advances in the field of antimicrobial peptides in inflammatory diseases. *Advanced Biomedical Research*. 2013;2:50. doi: 10.4103/2277-9175.114192
9. Sharma S., Khuller G. DNA as the intracellular secondary target for antibacterial action of human neutrophil peptide-I against *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *Current Microbiology*. 2001;43(1):74-76. doi: 10.1007/s002840010263

10. Sigal, G.B., Segal, M.R., Mathew, A., Jarlsberg, L., Wang, M., Barbero, S., ... Nahid, P. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine*. 2017;25:112-121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
11. Kumar N.P., Moideen K., Viswanathan V., Sivakumar S., Menon P.A., Kornfeld H., Babu S. Heightened circulating levels of antimicrobial peptides in tuberculosis-Diabetes co-morbidity and reversal upon treatment. *PloS One*. 2017;12(9):e0184753. doi: 10.1371/journal.pone.0184753
12. Kalita A., Verma I., Khuller G.K. Role of Human Neutrophil Peptide-1 as a Possible Adjunct to Antituberculosis Chemotherapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;190(8):1476–1480. doi: 10.1086/424463.
13. Rivas-Santiago B., Rivas-Santiago S., Sada E., Hernandez-Pando R. Prophylactic potential of defensins and L-isoleucine in tuberculosis household contacts: an experimental model. *Immunotherapy*. 2015;7(3):207–213. doi: 10.2217/imt.14.119.
14. Rivas-Santiago S.E., Rivas-Santiago B., Leon D.A., Castaneda-Delgado J., Hernandez-Pando R. Induction of β -defensins by l-isoleucine as novel immunotherapy in experimental murine tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;164(1):80–89. 10.1111/j.1365-2249.2010.04313.x
15. Mao X., Qi S., Yu B., He J., Yu J., Chen D. Zn(2+) and L-isoleucine induce the expressions of porcine β -defensins in IPEC-J2 cells. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(2):1547–1552. doi: 10.1007/s11033-012-2200-0
16. Fehlbaum P., Rao M., Zasloff M., Anderson G.M. An essential amino acid induces epithelial beta-defensin expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(23):12723-12728. doi: 10.1073/pnas.220424597.
17. Tyrrell C., De Cecco M., Reynolds N.L., Kilanowski F., Campopiano D., Barran P., ..., Dorin J.R. Isoleucine/leucine² is essential for chemoattractant activity of beta-defensin Defb14 through chemokine receptor 6. *Molecular Immunology*. 2010;47(6):1378–1382. doi: 10.1016/j.molimm.2009.11.025

18. Дужий І.Д., Бондаренко Л.А., Олещенко В.О. Деякі питання епідемії «сімейного» туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3(30):44-49

19. Литвиненко Н.А., Фещенко Ю.І., Погребна М.В., Лафета А.С., Щербакова Л.В., Пененко О.Р., Любевич Р.Л., Гранкіна Н.В. Перші результати щодо ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1(44):5-14. doi: 0.30978/TB2021-1-5

20. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [accessed on October 27, 2014]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=12014.

21. Phillips P.P., Mendel C.M., Burger D.A., Crook A.M., Nunn A.J., Dawson R., ..., Gillepie S.H. Limited role of culture conversion for decision-making in individual patient care and for advancing novel regimens to confirmatory clinical trials. BMC Med. 2016;14:19. doi: 10.1186/s12916-016-0565-y.

22. Asmar S., Chatellier S., Mirande C., van Belkum A., Canard I., Raoult D., Drancourt M. A novel solid medium for culturing Mycobacterium tuberculosis isolates from clinical specimens. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53(8):2566-2569. doi: 10.1128/JCM.01149-15

23. Evangelista M.S.N., Maia R., Toledo J.P., de Abreu R.G., Braga J.U., Barreira D., Trajman A. Second month sputum smear as a predictor of tuberculosis treatment outcomes in Brazil. BMC Research Notes. 2018;11(1):414. doi: 10.1186/s13104-018-3522-3.

24. Tiwari S., Kumar A., Kapoor S.K. Relationship between sputum smear grading and smear conversion rate and treatment outcome in the patients of pulmonary tuberculosis undergoing dots - a prospective cohort study. Indian Journal of Tuberculosis. 2012;59(3):135-140.

25. Wallis R.S., Kim P., Cole S., Hanna D., Andrade B.B., Maeurer M., ... Zumla A. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13 (4):362–372. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70034-3.
26. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *European Respiratory Journal.* 2016;47(2):394-402. doi: 10.1183/13993003.01891-2015.
27. Sotgiu G., Pontali E., Centis R., D'Ambrosio L., Migliori B. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2015;13(3):305-315. doi: 10.1586/14787210.2015.1011127
28. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *European Respiratory Journal.* 2015;45:25-29. doi: 10.1183/09031936.00145014
29. Tiberi S., Payen M.-C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Guizado V.A., Alffenaar J.W., ..., Migliori J.B. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *European Respiratory Journal.* 2016;47(4):1235-1243. doi: 10.1183/13993003.02146-2015.
30. Терлеєва Я.С., Гончарова М.І., Кузін І.В., Серєда Ю.В. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2020;3(42):7-16. doi: .30978/TB2020-3-7
31. Tweed C.D., Crook A.M., Amukoye E.I., Dawson R., Diacon A.H. Hanekom M., ..., Gillespie S.H. Toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. *BMC Infectious Diseases.* 2018;18:317. doi: 10.1186/s12879-018-3230-6
32. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2012;2(3):247-259. doi: 10.1016/j.jceh.2012.05.002
33. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2011;89:806–815. doi: 10.1038/clpt.2011.58

34. Окусок О.М., Грищук Л.А., Малий Ю.М. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від токсичного ураження печінки. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;2(72):21-25. doi: 10.11603/1681-2786.2017.2.810

35. Грищук Л.А., Окусок О.М. Функціональні порушення печінки у хворих із уперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3(30):50-55

36. Окусок О.М., Грищук Л.А., Небесна З.М., Табас П.С., Клос Р.О. Діагностика цитолітичного синдрому у хворих на туберкульоз легень. Медична та клінічна хімія. 2017;19(1):47-52. doi: 10.11603/mcsh.2410-681X.2017.v0.i1.7684

37. Мацегора Н.А., Полякова С.О., Єлісейдіс М.Н. Патоморфологічні особливості змін органів травлення та нирок при ізольованому ХРТБ та ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ/СНІД. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;33(2):21-26. doi: 0.30978/ТВ2018-1-21

38. Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Бесединська О.В. Морфологічні зміни печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від характеру резистентності мікобактерій туберкульозу. Вісник морфології. 2016;1(22):87-91

39. Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М., Пасієшвілі Т.М. Клініко-патогенетичні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на бронхіальну астму та ожиріння. Гастроентерологія. 2015;4(58):47-52

40. Devarbhavi H., Aithal G., Teerprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatology International*. 2021;15(2):258-282. doi: 10.1007/s12072-021-10144-3.

41. Baghaei P., Tabarsi P., Chitsaz E., Saleh M., Marjani M., Shemirani S., ..., Masjedi M. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *American Journal of Therapeutics*. 2010;17(1):17-22. doi: 10.1097/MJT.0b013e31818f9eae.

42. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3(1):37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
43. Srivastava A., Maggs J.L., Antoine D.J., Williams D.P., Smith D.A., Park B.K. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010;196:165-194. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_7.
44. Agarwal A., Sharma S., Bansal R., Meena M., Airun M. Near Fatal Poisoning by Isoniazid and Rifampicin. *Journal of Association of Physicians of India*. 2016;64(12):88-89. doi: 10.5958/0973-9130.2016.00034.7
45. Tan C.D., Smith A., Rodriguez E.R. Systemic necrotizing vasculitis induced by isoniazid. *Cardiovascular Pathology*. 2014;23(3):181-182. doi: 10.1016/j.carpath.2014.01.002.
46. Arsalan R., Sabzwari S. Isoniazid induced motor-dominant neuropathy. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015;65(10):1131-1133.
47. Marzano A.V., Tavecchio S., Menicanti C., Crosti C. Drug-induced lupus erythematosus. *Italian Journal of Dermatology and Venerology*. 2014;149(3):301-309.
48. Metersky M.L., Schluger N.W. New guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis from the American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and the Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(7):791-793. doi: 10.1164/rccm.201607-1419ED.
49. Abulfathi A.A., Declodt E.H., Svensson E.M., Diacon A.H., Donald P., Reuter H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in human tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;58(9):1103-1129. doi: 10.1007/s40262-019-00764-2.
50. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochemical Pharmacology*. 2011;82:1747–1756. doi: 10.1016/j.bcp.2011.08.003

51. Baciewicz A.M., Chrisman C.R., Finch C.K., Self T.H. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(1):1-12. doi: 10.1185/03007995.2012.747952.

52. Arbex M.A., de Castro Lima Varella M., de Siqueira H.R., de Mello F.A.F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(5):626-640. doi: 10.1590/s1806-37132010000500016.

53. Menon S., Rossi R., Nshimyumukiza L., Wusiman A., Zdraveska N., Eldin M.S. Convergence of a diabetes mellitus, protein energy malnutrition, and TB epidemic: the neglected elderly population. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:361. doi: 10.1186/s12879-016-1718-5.

54. Kwara A., Ramachandran G., Swaminathan S. Dose adjustment of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors during concurrent rifampicin-containing tuberculosis therapy: one size does not fit all. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2010;6(1):55-68. doi: 10.1517/17425250903393752.

55. Rothstein D.M. Rifamycins, Alone and in Combination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(7):a027011. doi: 10.1101/cshperspect.a027011.

56. Mugabo P., Mulubwa M. Population pharmacokinetic modelling of pyrazinamide and pyrazinoic acid in patients with multi-drug resistant tuberculosis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2019;44(4):519-530. doi: 10.1007/s13318-018-00540-w.

57. McFeely S.J., Yu J., Zhao P., Hershenson S., Kern S., Ragueneau-Majlessi I., Hartman D. Drug-Drug Interactions of Infectious Disease Treatments in Low-Income Countries: A Neglected Topic? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(6):1378-1385. doi: 10.1002/cpt.1397.

58. Mehta S. Patterns of ethambutol ocular toxicity in extended use therapy. *Cureus*. 2019;11(4):e4408. doi: 10.7759/cureus.4408.

59. Pan X., Wang L., Grundemann D., Sweet D.H. Interaction of Ethambutol with human organic cation transporters of the SLC22 family indicates potential for

drug-drug interactions during antituberculosis therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(10):5053-5059. doi: 10.1128/AAC.01255-13.

60. Andrade R.J., Tulkens P.M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66:1431–1446. doi: 10.1093/jac/dkr159

61. The WHOQOL Group. What quality of life? *World Health Forum*. 1996;17:354-635

62. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725

63. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Поточняк О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну. *Український пульмонологічний журнал*. 2013;3:33-40

64. Aggarwal A.N. Quality of life with tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2019;17:100121. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100121

65. Brown J., Capocci S., Smith C., Morris S., Abubakar I., Lipman M. Health status and quality of life in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;32:68-75. doi: 0.1016/j.ijid.2014.12.045

66. Литвиненко Н.А., Сенько Ю.О., Процик Л.М., Давиденко В.В., Коротченко С.П., Сенько Т.В. Оптимальні методики психологічної підтримки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та їхній вплив на прихильність до лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;1(44):67-75. doi: 10.30978/ТВ2021-1-6

67. Олещенко Г.П., Бондаренко Л.А., Олещенко В.О., Глиненко В.В., Юрченко О.П., Гніденко К.П. Соціально-психологічні аспекти лікування хворих на туберкульоз на стаціонарному етапі. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019;4(39):30-35. doi: 30978/ТВ2019-4-30

68. Farazi A., Sofian M., Jabbariasl M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *World Journal of Medical Sciences*. 2015;12(4):413-418. doi: 10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114

69. Abbara A., Chitty S., Roe J.K., Ghani R., Collin S.M., Ritchie A., ..., John L. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):231. doi: 10.1186/s12879-017-2330-z.

70. Molla Y., Wubetu M., Dessie B. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity and associated factors among tuberculosis patients at selected hospitals, Ethiopia. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2021;13:1-8. doi: 10.2147/HMER.S290542.

71. Sharma R, Yadav R, Sharma M, Saini V, Koushal V. Quality of life of multi drug resistant tuberculosis patients: a study of north India. *Acta Medica Iranica*. 2014;52(6):448–453. doi: 10.1111/resp.13420_662

72. Dhiman S., Bansal R., Kansal D., Sharma P.K. Assessment of health related quality of life of drug resistant Tuberculosis patients. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;5(2):62-65. doi: 10.18231/2393-9087.2018.0014

73. Fagundez G., Perez-Freixo H., Eyene J., CarlosMomo J., Biye L., Esono T., ..., Herrador Z. Treatment adherence of tuberculosis patients attending two reference units in Equatorial Guinea. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161995. doi: 10.1371/journal.pone.0161995

74. Falanga A., Nigro E., De Biasi M.G., Daniele A., Morelli G., Galdiero S., Scudiero O. Cyclic Peptides as Novel Therapeutic Microbicides: Engineering of Human Defensin Mimetics. *Molecules*. 2017;22(7):1217. doi: 10.3390/molecules22071217.

75. Eisele N. A., Anderson D.M. Host Defense and the Airway Epithelium: Frontline Responses That Protect against Bacterial Invasion and Pneumonia. *Journal of Pathogens*. 2011:249802. doi: 10.4061/2011/249802

76. Zhao B.-C., Lin H.-C., Yang D., Ye X., Li Z.-G. Disulfide bridges in defensins. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;16(2):206-219. doi: 10.2174/1568026615666150701115911.

77. Khurshid Z., Zafar M.S., Naseem M., Khan R.S., Najeeb S. Human oral defensins antimicrobial peptides: a future promising antimicrobial drug. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(10):1130-1137. doi: 10.2174/1381612824666180403114615.

78. Boparai J.K., Sharma P.K. Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. *Protein and Peptide Letters*. 2020;27(1):4-16. doi: 10.2174/0929866526666190822165812.

79. De Paula V.S., Valente A.P. A dynamic overview of antimicrobial peptides and their complexes. *Molecules*. 2018;23(8):2040. doi: 10.3390/molecules23082040.

80. Bensch K.W., Raida M., Magert H.J., Schulz-Knappe P., Forssman W.G. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Letters*. 1995;368(2):331-335. doi: 10.1016/0014-5793(95)00687-5

81. Haney E.F., Mansour S.C., Hancock R.E. Antimicrobial Peptides: An Introduction. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1548:3–22. doi: 10.1007/978-1-4939-6737-7_1

82. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2019;88:163-172. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023

83. Browne K., Chakraborty S., Chen R., Willcox M.D., Black D.S., Walsh W.R., Kumar N. A new era of antibiotics: the clinical potential of antimicrobial peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7047. doi: 10.3390/ijms21197047.

84. Lin Q., Xie K., Chen D., Yu B., Mao X., Yu J., ..., He J. Expression and functional characterization of a novel antimicrobial peptide: Human beta-defensin 118. *Biomed Research International*. 2020:1395304. doi: 10.1155/2020/1395304

85. Yamaguchi Y., Ouchi Y. Antimicrobial peptide defensin: identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their

significance in the pathogenesis of diseases. *Proceedings of the Japan Academy*. 2012;88(4):152-166. doi: 10.2183/pjab.88.152.

86. Krishnakumari V., Nagaraj R. N-Terminal fatty acylation of peptides spanning the cationic C-terminal segment of bovine β -defensin-2 results in salt-resistant antibacterial activity. *Biophysical Chemistry*. 2015;199:25-33. doi: 10.1016/j.bpc.2015.02.005.

87. Nigro E., Colavita I., Sarnataro D., Scudiero O., Daniele A., Salvatore F., Pessi A. Host defense peptide-derived privileged scaffolds for anti-infective drug discovery. *Journal of Peptide Science*. 2017;23(4):303-310. doi: 10.1002/psc.2962.

88. Raschig J., Mailander-Sanchez D., Berscheid A., Berger J., Stromstedt A.A., Courth L.F., ..., Wehkamp J. Ubiquitously expressed Human Beta Defensin 1 (hBD1) forms bacteria-entrapping nets in a redox dependent mode of action. *PloS Pathogens*. 2017;13(3):e1006261. doi: 10.1371/journal.ppat.1006261.

89. Tu J., Li D., Zhang L., Zhu Q., Gaur U., Fan X., ..., Yang M. Molecular evolutionary analysis of β -defensin peptides in vertebrates. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2015;11:105-114. doi: 10.4137/EBO.S25580.

90. Arnett E., Seveau S. The multifaceted activities of mammalian defensins. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(38):4254-4269. doi: 10.2174/138161211798999348.

91. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:582779. doi: 10.3389/fmicb.2020.582779.

92. Rodriguez A., Pedersen M., Villegas E., Rivas-Santiago B., Villegas-Moreno J., Amero C., ..., Corzo G. Antimicrobial activity and structure of a consensus human β -defensin and its comparison to a novel putative hBD10. *Proteins*. 2020;88(1):175-186. doi: 10.1002/prot.25785.

93. Donnarumma G., Paoletti I., Fusco A., Perfetto B., Buommino E., de Gregorio V., Baroni A. β -defensins: work in progress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;901:59-76. doi: 10.1007/5584_2015_5016.

94. Pachon-Ibanez M.E., Smani Y., Pachon J., Sanchez-Cespedes J. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017;41(3):323-342. doi: 10.1093/femsre/fux012.
95. Zhao L., Lu W. Defensins in Innate Immunity. *Current Opinion in Hematology*. 2014;21(1):37-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000005.
96. Corrales-Garsia L., Ortiz E., Castaneda-Delgado J., Rivas-Santiago B., Corzo G. Bacterial expression and antibiotic activities of recombinant variants of human β -defensins on pathogenic bacteria and *M. tuberculosis*. *Protein Expression and Purification*. 2013;89(1):33-43. doi: 10.1016/j.pep.2013.02.007.
97. Zhang L. Different dynamics and pathway of disulfide bonds reduction of two human defensins, a molecular dynamics simulation study. *Proteins*. 2017;85(4):665-681. doi: 10.1002/prot.25247
98. Shafee T.M.A., Lay F.T., Hulett M.D., Anderson M.A. The defensins consist of two independent, convergent protein superfamilies. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(9):2345-2356. doi: 10.1093/molbev/msw106
99. Solanki S.S., Singh P., Kashyap P., Sansi M.S., Ali S.A. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microbial Pathogenesis*. 2021;155:104930. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104930
100. Sharma R., Saikia U.N., Sharma S., Verma I. Activity of human beta defensin-1 and its motif against active and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2017;101(19):7239-7248. doi: 10.1007/s00253-017-8466-3.
101. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(5):545-594. doi: 10.3390/ph7050545.
102. Chen R.-B., Zhang K., Zhanh H., Gao C.-Y., Li C.-L. Analysis of the antimicrobial mechanism of porcine beta defensin 2 against *E. coli* by electron microscopy and differentially expressed genes. *Scientific Reports*. 2018;8(1):14711. doi: 10.1038/s41598-018-32822-3.

103. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2012;32(2):143-171. doi: 10.3109/07388551.2011.594423.

104. Campopiano D.J., Clarke D.J., Polfer N.C., Barran P.E., Langley R.J., Govan J.R., ..., Dorin J.R. Structure-activity relationships in defensin dimers: a novel link between beta-defensin tertiary structure and antimicrobial activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:48671–48679. doi: 10.1074/jbc.M404690200.

105. Nurjadi D., Herrmann E., Hinderberger I., Zanger P.. Impaired β -defensin expression in human skin links DEFB1 promoter polymorphisms with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;204:666–674. doi: 10.1093/infdis/jis735

106. Zhu C., Bao N.R., Chen S., Zhao J.-N. The mechanism of human β -defensin 3 in MRSA-induced infection of implant drug-resistant bacteria biofilm in the mouse tibial bone marrow. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(4):1347-1352. doi: 10.3892/etm.2017.4112

107. Maisetta, G., Batoni, G., Esin, S., Flowio, W., Bottai, D., Favilli, F., Campa, M. In Vitro Bactericidal Activity of Human β -Defensin 3 against Multidrug-Resistant Nosocomial Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(2):806-809. doi: 10.1128/AAC.50.2.806-809.2006

108. Ahmed A., Siman-Tov G., Hall G., Bhalla N., Narayanan A. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses*. 2019;11:1-26. doi: 10.3390/v11080704

109. Akhtar M.S., Imran M.B., Nadeem M.A., Shahid A. Antimicrobial peptides as infection imaging agents: better than radiolabeled antibiotics. *International Journal of Peptides*. 2012:965238. doi: 10.1155/2012/965238

110. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between *Candida albicans* and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryotic Cell*. 2014;13(8):950-957. doi: 10.1128/EC.00093-14

111. Struyfs C., Cammue B.P.A., Thevissen K. Membrane-Interacting Antifungal Peptides. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:649875. doi: 10.3389/fcell.2021.649875.

112. Tomalka J., Azodi E., Narra H.P., Patel K., O'Neill S., Cardwell C., ..., Hise A.G. Beta-defensin 1 plays a role in acute mucosal defense to *Candida albicans*. *Journal of Immunology*. 2015;194(4):1788–1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239

113. Weinberg A., Jin G., Sieg S., McCormick T.S. The Yin and Yang of Human Beta-Defensins in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2012;3:294. doi: 10.3389/fimmu.2012.00294

114. Wendler J., Schroeder B.O., Ehmann D., Koeninger L., Mailander-Sancez D., Lemberg C., ... Wehkamp J. Proteolytic Degradation of reduced Human Beta Defensin 1 generates a Novel Antibiotic Octapeptide. *Scientific Reports*. 2019;9:3640. doi: 10.1038/s41598-019-40216

115. Галан І.О., Петренко В.І., Процюк Р.Г., Омельчук С.Т., Марченко Г.Ф. Стан білкового обміну у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від клінічної форми. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018;32(1):33-40

116. Процюк Р., Галан І. Изменения показателей белкового обмена у больных впервые диагностированным туберкулезом легких на фоне комплексного лечения с использованием пребиотика (Дуфалак). *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2016;50(1):51-55

117. Галан І.О. Вміст незамінних амінокислот у крові хворих на туберкульоз органів дихання в процесі лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015;2(21):68-72

118. Imam F., Sharma M., Khayyam K.U., Al-Harbi N.O., Rashid M.K., Ali M.D., ..., Qamar W. Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;23(3):316-324. doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.011

119. Zhou L., Rupa A.P. Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(4):389-404. doi: 10.1007/s00228-017-2373-5.
120. Prasad R., Singh A., Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66(4):520-532. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.11.005.
121. Corsetti G., Stacchiotti A., Tedesco L., D'Antona G., Pasini E., Dioguardi F.S., ..., Rezzani R. Essential amino acid supplementation decreases liver damage induced by chronic ethanol consumption in rats. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2011;24(3):611-619. doi: 10.1177/039463201102400307
122. Wilson C.L., Schmidt A.P., Pirila E., Valore E.V., Ferri N., Sorsa T., ..., Parks W.C. Differential Processing of α - and β -Defensin Precursors by Matrix Metalloproteinase-7 (MMP-7). *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(13):8301–8311. doi: 10.1074/jbc.M809744200
123. Oliveira G.S., Costa R.P., Gomes P., Gomes M.S., Silva T., Teixeira C. Antimicrobial peptides as potential anti-tubercular leads: a concise review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(4):323. doi: 10.3390/ph14040323.
124. Borkute R.R., Woelke S., Pei G., Dorhoi A. Neutrophils in tuberculosis: cell biology, cellular networking and multitasking in host defense. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4801. doi: 10.3390/ijms22094801.
125. Khusro A., Aarti C., Agastian P. Anti-tubercular peptides. A quest of future therapeutic weapon to combat tuberculosis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9:1023–1034. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.09.005.
126. Tsuruta T., Tani K., Joshika A., Asano S. Alkaline phosphatase, defensin gene expression and effect of myeloid cell growth factors in normal and leukemic cells. *Leukemia & Lymphoma*. 1999;32:237–247. doi: 10.3109/10428199909167384
127. Kaltsa, G., Bamias, G., Siakavellas, S.I., Goukos, D., Karagiannakis, D., Zampeli, E., ... Ladas, S.D. Systemic levels of human β -defensin 1 are elevated in patients with cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*. 2016;29:63-70.

128. Aksoy, O., Parlak, E., Parlak, M., Aksoy, H. (2016). Serum β -Defensin-2 Levels and Their Relationship with the Clinical Course and Prognosis in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Medical Principles and Practice*. 2016;25(2):163-168. doi: 10.1159/000442177
129. Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортіну у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Актуальна інфектологія*. 2015;2(7):58-62
130. Bai J., Greene E., Li W., Kidd M.T., Drifi S. Branched-chain amino acids modulate the expression of hepatic fatty acid metabolism-related genes in female broiler chickens. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59:1171-1181. doi: 10.1002/mnfr.201400918
131. Annunziato G., Constantino G. Antimicrobial peptides (AMPs): a patent review (2015-2020). *Expert Opinion of Therapeutics Patents*. 2020;30(12):931-947. doi: 10.1080/13543776.2020.1851679.
132. Cheung G.Y., Otto M. Do antimicrobial peptides and antimicrobial-peptide resistance play important roles during bacterial infection? *Future Microbiology*. 2018;13(10):1073-1075. doi: 10.2217/fmb-2018-0138.
133. Tajiri K., Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19:7620-7629. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7620
134. Bensikaddour H., Fa N., Burton I., Deleu M., Lins L., Schanck A., ..., Mingeot-Leclercq M. P. Characterization of the interactions between fluoroquinolone antibiotics and lipids: a multitechnique approach. *Biophysical journal*. 2008;94(8):3035–3046. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.114843>
135. Matthews D.E. Review of lysine metabolism with a focus on humans. *Journal of Nutrition*. 2020;150(1):2548S-2555S. doi: 10.1093/jn/nxaa224.
136. Zhu S.-S., Dong Y., Gan Y., Tang H.-M., Xu Z.-Q., Chen D.W., ..., Zhang H.F. Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Controlled Clinical Trial*. 2010;24(2):136-138

137. Cohen-Naftaly M., Friedman S.L. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011;4(6):391-417. doi: 10.1177/1756283X11413002.

138. Lee D.-Y., Kim E.-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. *Journal of Cancer Prevention*. 2019;24(2):72-78. doi: 10.15430/JCP.2019.24.2.72

139. Osawa, Y., Kanamori, H., Seki, E., Hoshi, M., Ohtaki, H., Yasuda, Y., ..., Seishima, M. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(40):34800–34808. doi: 10.1074/jbc.M111.235473

140. George M. K. *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents*. Academic Press. 2010:141-187. doi: 10.1016/B978-0-12-374927-7.00006-6

141. Prasad S.V., Fiedoruk K., Daniluk T., Piktel E., Bucki R. Expression and function of host defence peptides at inflammation sites. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:104. doi: 10.3390/ijms21010104

142. Мацегора Н.А., Полякова С.О. Особливості клініко-лабораторних виявів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз та хіміорезистентний туберкульоз/ВІЛ/СНІД у термінальній фазі. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019;39(4):36-42. doi: 30978/ТВ2019-4-36

143. Yeryomenko G.V., Bezditko T.V. The treatment of patients with asthma and comorbidity. *Медичні перспективи*. 2018;23(1):50-59. doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127209

144. Saleem S., Malik A.A., Ghulam A., Ahmed J., Hussain H. Health-related quality of life among pulmonary tuberculosis patients in Pakistan. *Quality of Life Research*. 2018;27(12):3137-3143. doi: 10.1007/s11136-018-1954-9.

145. Singh S.K., Agrawal A., Tiwari K.K. Improvement in quality of life in pulmonary tuberculosis patients: a prospective study. *Tropical Doctor*. 2017;42(2):97-100. doi:10.1177/0049475516643256

146. Годоріко Л.Д., Петренко В.І., Денисов О.С., Сем'янів І.О., Спринсян Т.А., Підвербецька О.В. Тяжкі випадки туберкульозу та обґрунтування шляхів впливу на підвищення ефективності лікування за стандартними схемами. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;2(33):7-13. doi: 0.30978/ТВ2018-2-7

147. Годоріко Л.Д., Підвербецька О.В. Обґрунтування застосування ін'єкційних протитуберкульозних препаратів при туберкульозі легень із синдромом мальабсорбції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;3(22):111

ДОДАТОК

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ****Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Role of β -defensins in immune response in tuberculosis patients. *Inter Collegas*. 2020;7:102-106.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

2. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dependence of Human-Beta-Defensin-1 level on drug-resistance spectrum and treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2020;2:4-8.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

3. Шевченко О.С., Погорелова О.О. Вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 і функцію печінки на тлі протитуберкульозної терапії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;4(43):9-16.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

4. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;1(44):15-24.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

5. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of essential amino acids on the level of human-beta-defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2021;1:2-7.

6. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Human-beta-defensin-1: prognostic marker of tuberculosis severity and treatment effectiveness in pulmonary tuberculosis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;75(8):1839-1843.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

7. Шевченко О.С., Петренко В.І., Киба В.П., Погорелова О.О. Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;2(41):45-52.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

8. Pohorielova O.O., Polozyshnyk K.O., Bezuhla L.V. Gender differences in biochemical parameters in the context of anti-TB treatment. *Матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Проблема людини у соціально-гуманітарному-та медичному дискурсах»*. Харків. 28-29.05.2020. с. 80

9. Погорелова О.О. Динаміка рівня β-дефензину-1 залежно від застосування різних схем лікування хіміорезистентного туберкульозу. Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». 20.11.2020, м. Запоріжжя. с. 173-174

10. Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of amino acids on liver function against the background of antituberculosis therapy. *Збірник матеріалів конференції фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*. ХНМУ. 18-20.01.2021. с. 279-280

11. Pohorielova O.O. Mathematical model for predicting biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis on the basis of determining the level of Human-beta-defensin-1. *International Scientific Interdisciplinary Congress ISIC*. Kharkiv; 2021: 66-67

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 12.IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, м. Чернівці, 2021 (форма участі – усна доповідь на тему «The effect of prescribing a complex of amino acids on the level of Human-Beta-Defensin-1 as a component of the anti-tuberculosis immune response»)
- 13.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини, м. Чернівці, 2021 (форма участі – постерна доповідь на тему «Dependence of life quality on liver function in pulmonary tuberculosis patients»)
- 14.Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття, м. Харків, 2021 (форма участі – тези, постерна доповідь на тему «The effect of prescribing a complex of amino acids on liver function against the background of antituberculosis therapy»)
- 15.International scientific interdisciplinary conference, м. Харків, 20-22.10.2021 (форма участі – постерна доповідь на тему «Mathematical model for predicting biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis on the basis of determining the level of human-beta-defensin-1»)
- 16.International Conference on Problems of Infocommunications Science and Technology, м. Харків, 05-07.10.2021 (форма участі – постерна доповідь на тему «Dynamics of Human-beta-defensin-1 level as a marker of the anti-tuberculosis treatment effectiveness and treatment adherence»)