



І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець,  
О.А. Ткач, Г.В. Щурко

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Вплив порушень неспецифічної та системної клітинної відповіді на ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень

**Мета роботи** — установити порушення в системі імунітету, які обтяжують перебіг та знижують результативність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

**Матеріали та методи.** Порівняльний аналіз порушень у ланці неспецифічної та системної клітинної імунної відповіді проведено у 44 хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ВДД МРТБЛ) з ефективною, малоефективною та неефективною антимікобактеріальною терапією.

**Результати та обговорення.** У хворих на ВДД МРТБЛ з неефективною та малоефективною терапією порівняно з ефективно лікованими наявний різко виражений гуморальний тип імунної відповіді: підвищений у середньому на 20–25 % вміст IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ), IgE ( $p < 0,05$ ) та рівень циркулюючих імунних комплексів ( $p < 0,05$ ); знижений вміст катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитарних лейкоцитів ( $p < 0,001$ ), пригнічена проліферативна активність Т-лімфоцитів на неспецифічний (ФГА;  $p < 0,05$ ) та специфічний (ППД-Л;  $p < 0,05$ ) мітоген. У неефективно лікованих пацієнтів у 2,0 разу частіше виявляли пригнічення на 30–50,0 % і більше проліферативної активності Т-лімфоцитів, в 1,7 разу зростання частки осіб з ознаками туберкульової анергії специфічних Т-лімфоцитів та у 1,5 разу питомої ваги хворих зі зниженим вмістом КЛБ гранулоцитів. Суттєві порушення в системі імунітету констатувалися у 70 % хворих з неефективним і у 29,4 % з ефективним лікуванням.

**Висновки.** Прогресуванню специфічного процесу та зниженню ефективності антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень сприяють: наявність Т-клітинної імунодепресії у вигляді зменшення більше ніж на 30,0 % Т-лімфоцитарного пулу та пригнічення їхньої проліферативної активності; туберкульозна толерантність специфічних Т-лімфоцитів, фагоцитарна недостатність, зумовлена зниженням на 30–50,0 % вмісту КЛБ гранулоцитарних лейкоцитів.

### Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз легень, імунітет, ефективність хіміотерапії.

На сьогодні у світі та в Україні зокрема зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз із розширеною медикamentозною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). У 2014 р. Україна вперше увійшла до списку п'яти країн світу і досі залишається в п'ятірці перших з найвищим тягарем

щодо МРТБ (2/3 частки від усього світового МРТБ) [3, 8, 12].

Поява та поширення лікарсько-стійких штамів МБТ до АМБП є визначальними факторами й однією з причин зниження ефективності етіотропної терапії, що становить значну небезпеку для оточення та несприятливо позначається на епідемічній ситуації з туберкульозу в цілому [1, 4, 7].

Доведено, що виникнення, перебіг, ефективність лікування та наслідки специфічного запалення значною мірою зумовлені імунологічною реактивністю організму [2, 5, 6, 9, 11]. Тому

виявлення ключових порушень у системі імунітету, які сприяють виникненню та розвитку захворювання, відкриває перспективи для застосування цілеспрямованої імунотерапевтичної терапії як одного з можливих варіантів підвищення результативності лікування МРТБ, що є актуальним та важливим.

**Мета роботи** — установити порушення в системі імунітету, які обтяжують перебіг та знижують результативність лікування хворих на МРТБ легень.

## Матеріали та методи

Вивчення порушень у ланці неспецифічної та системної клітинної імунної відповіді проведено у 44 хворих на вперше діагностований деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ВДД МРТБЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» упродовж 2014–2015 рр. Чоловіків було 68,2% (30), частка жінок становила 31,8% (14). Дисемінований процес діагностували у 72,7% (32) осіб, інфільтративну форму — у 27,3% (12). Резистентність МБТ до двох основних АМБП I ряду — ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) — виявляли в 11,4% (5), RH+ до інших АМБП I ряду — у 25,0% (11), RH+ до АМБП I та II ряду — у 31,8% (14), розширену резистентність — у 31,8% (14) пацієнтів. Схему лікування хворих на ВДД МРТБЛ призначали з урахуванням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до АМБП відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої медичної допомоги. Туберкульоз», затвердженого наказом МОЗ України від 04.09.2014 № 620.

Для встановлення та визначення порогових значень порушень у системі імунітету, які могли б впливати на перебіг специфічного запалення та результативність лікування, проведено аналіз вихідних значень (до початку лікування) імунологічних показників у хворих з різною ефективністю антимікобактеріальної терапії (АМБТ), зокрема: ефективною, малоефективною та неефективною. Ефективність хіміотерапії (ХТ) оцінювали на етапі завершення інтенсивної фази лікування за загальноприйнятими критеріями: показниками знебацелення та динамікою рентгенологічних змін у легеневої тканині. Дослідні групи хворих на ВДД МРТБЛ формували залежно від результативності лікування. У 1-шу групу увійшли 17 пацієнтів з ефективною ХТ, у яких спостерігали позитивну рентгенологічну картину та припинення бактеріовиділення. Друга група —

17 хворих з малоефективною ХТ, у яких під дією АМБТ зазначено знебацелення та незначну позитивну або ж відсутню рентгенологічну динаміку. Третя група — 10 пацієнтів з неефективною ХТ, у яких протягом інтенсивної фази лікування бактеріовиділення не припинялося (чи відбувалася його реверсія) і рентгенологічна динаміка була негативною. Сформовані групи були близькими за клінічними формами, структурою резистентності МБТ до АМБП.

Оцінку порушень системної клітинної відповіді проводили на основі визначення показників загальної кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК), їхньої проліферативної активності в реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА), які відображали загальну картину Т-клітинної відповіді. Специфічний протитуберкульозний імунітет характеризували показники імунного розеткотворення (І-РУК) та РБТЛ з туберкуліном (ППД-Л). Дослідження бласттрансформувальної активності лімфоцитів з мітогенами ФГА (фірма Reanal, США) та ППД-Л проводили мікрометодом І.І. Копелян та М.П. Григор'євої (1972).

Неспецифічну клітинну відповідь оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів: фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитів. Функціональні особливості В-системи імунітету характеризували імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, IgE, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Визначення імунологічних тестів проводили за загальноприйнятими методиками. Межі норми встановлювали на основі результатів досліджень, отриманих у 30 практично здорових осіб, донорів.

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (М), похибки вибіркового дослідження (m), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ), коефіцієнта (t), різниці вірогідності (p) за таблицею Стюдента [10] та за допомогою комп'ютерного пакета програм у системі Excel.

## Результати та обговорення

У наукових публікаціях [5, 6] наведено результати досліджень характеру порушень та динаміки змін у системі імунітету в процесі лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Завданням цього етапу роботи було вивчити особливості імунологічної реактивності хворих на ВДД МРТБЛ з ефективною, мало-

Таблиця 1. Особливості вихідних імунологічних порушень у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю хіміотерапії ( $M \pm m$ )

Показник	Результативність інтенсивної хіміотерапії			
	Донори (n = 30)	1-ша група (n = 17)	2-га група (n = 17)	3-тя група (n = 10)
ФЧ	6,8 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,3	7,1 $\pm$ 0,5	6,0 $\pm$ 0,4
ФІ, %	67,1 $\pm$ 3,1	55,7 $\pm$ 1,9*	61,7 $\pm$ 2,8	57,3 $\pm$ 2,0*
НСТ, %	9,3 $\pm$ 0,8	22,1 $\pm$ 1,4*	21,7 $\pm$ 1,6*	21,0 $\pm$ 1,1*
КЛБ, %	78,6 $\pm$ 2,4	67,1 $\pm$ 2,1*	64,1 $\pm$ 3,1*	57,7 $\pm$ 1,8**
Е-РУК, %	46,1 $\pm$ 2,8	33,1 $\pm$ 2,0*	29,4 $\pm$ 2,3*	29,6 $\pm$ 1,5*
РБТЛ з ФГА, %	45,6 $\pm$ 2,1	32,8 $\pm$ 1,2*	27,9 $\pm$ 2,0**	28,6 $\pm$ 1,7**
І-РУК, %	4,2 $\pm$ 0,3	8,8 $\pm$ 0,3*	8,5 $\pm$ 0,2*	8,8 $\pm$ 0,4*
РБТЛ з ППД-Л, %	1,3 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,4*	1,7 $\pm$ 0,2*	1,9 $\pm$ 0,3**
IgA, г/л	1,88 $\pm$ 0,11	4,66 $\pm$ 0,15*	5,83 $\pm$ 0,17**	5,07 $\pm$ 0,13**
IgM, г/л	1,15 $\pm$ 0,09	2,56 $\pm$ 0,12*	3,51 $\pm$ 0,14**	2,97 $\pm$ 0,10**
IgG, г/л	12,8 $\pm$ 1,5	25,6 $\pm$ 1,6*	27,4 $\pm$ 1,9*	21,9 $\pm$ 2,3*
IgE, МО	62,5 $\pm$ 9,4	142,5 $\pm$ 5,4*	151,8 $\pm$ 6,3*	161,3 $\pm$ 6,5**
ЦІК, од. опт. щільн.	78,1 $\pm$ 5,6	165,9 $\pm$ 6,2*	187,1 $\pm$ 7,1**	184,1 $\pm$ 5,9**

Примітка. \* Різниця достовірна відносно групи донорів ( $p < 0,05$ — $0,001$ ); \*\* різниця достовірна відносно групи хворих з ефективною ХТ ( $p < 0,05$ — $0,001$ ).

ефективною та неефективною АМБТ, установити та визначити порогові значення порушень, які могли б ускладнювати перебіг специфічного процесу та впливати на ефективність ХТ.

Аналіз результатів досліджень виявив різні за інтенсивністю порушення вихідного (базового) імунного фону у хворих на ВДД МРТБЛ. Практично у третини пацієнтів відмічено різке пригнічення імунітету, а саме: у 29,5% осіб — зменшення відносно показників норми на 35—50,0% кількості Т-лімфоцитів та пригнічення їхньої функціональної активності; у 27,3% хворих — туберкульову толерантність специфічних Т-лімфоцитів; у половини осіб (47,7%), — недостатність кисеньнезалежного метаболізму гранулоцитів зі зниженням більше ніж на 20,0% вмісту КЛБ.

Установлено, що у хворих на ВДД МРТБЛ з різною ефективністю АМБТ картина вихідного імунного фону та глибина порушень відрізнялися. В осіб з малоефективною (2-га група) і неефективною (3-тя група) ХТ характер початкових імунологічних порушень близький. Статистично підтвердженими були зміни в системі імунітету між 1-ю та 2-ю і 3-ю групами. Дослідження показали, що в неефективно лікованих осіб специфічне запалення супроводжувалося функціональними порушеннями фагоцитарного захисту, зумовленими різким пригніченням кисеньнезалежного метаболізму гранулоцитів. Так, у хворих 3-ї групи вихідні значення КЛБ відповідали величинам (57,7  $\pm$  1,8) %, у пацієнтів 2-ї та 1-ї — (64,1  $\pm$  3,1) % ( $p < 0,05$ ) і (67,1  $\pm$  2,1) % ( $p < 0,01$ ) відносно (78,6  $\pm$  2,4) у донорів (табл. 1).

Потрібно відзначити, що в 1-й групі хворих базові значення недостатності вмісту КЛБ гра-

нулоцитів зазначено у 47,1% (у 8 із 17) осіб, у яких зниження КЛБ до 20,0% відмічено в 62,5% (5), у межах 30—50,0% — у 37,5% (3) пацієнтів. У 2-й групі зниження КЛБ виявляли у 58,8% (у 10 із 17) обстежених, до 20,0% — у 50,0% (5) і в межах 30—50,0% — у 50,0% (5 осіб). У 3-й групі відносно 1-ї в 1,7 разу зростала до 80,0% (у 8 з 10) питома вага хворих зі зниженим вмістом КЛБ гранулоцитів. У цій групі зменшення величин КЛБ до 20,0% виявляли у 37,5% (3) пацієнтів, на 30—50,0% — у 62,5% (5) осіб, що в 1,7 та 1,3 разу частіше, ніж у 1-ї та 2-ї групах.

Неповноцінність фагоцитарного захисту у хворих з неефективною та малоефективною ХТ порівняно з ефективно лікованими поєднувалася з виразнішими порушеннями в ланці Т-клітинного імунітету, серед яких — зменшення загальної популяції Т-лімфоцитів (Е-РУК;  $p < 0,05$ ) та пригнічення їхньої функціональної активності (РБТЛ з ФГА;  $p < 0,05$ ). Вихідні величини Е-РУК у хворих 1, 2, 3-ї груп становили: (33,1  $\pm$  2,0) %, (29,6  $\pm$  1,5) % ( $p < 0,05$ ), (29,4  $\pm$  2,3) % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що на 28,0; 36,2; 35,7% менше від показників у донорів ( $p < 0,001$ ). Аналогічну закономірність у сформованих групах констатували також для показників РБТЛ з ФГА, величина якої дорівнювала: (32,8  $\pm$  1,2) % у 1-й групі, (27,9  $\pm$  2,0) % ( $p < 0,05$ ) і (28,6  $\pm$  1,7) % ( $p < 0,05$ ) у 2-ї та 3-ї групах.

Виявлено, що серед пацієнтів з низькою ефективністю ХТ удвічі зростала частка осіб зі зниженою на 30—65% проліферативною активністю Т-лімфоцитів. Так, у 2-ї і 3-ї групах, на відміну від 1-ї, пригнічення РБТЛ з ФГА на 55—65,0%

Таблиця 2. Вихідні значення проліферативної активності Т-лімфоцитів у реакції РБТЛ з ФГА у хворих на МРТБ легень з різною ефективністю хіміотерапії

Група	Проліферативна активність Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА)							
	Нижня межа норми		Пригнічення на 10—15 %		Пригнічення на 30—50 %		Пригнічення на 55—65 %	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-ша група (ефективна ХТ), n = 17	7	41,2	5	29,4	5	29,4	—	—
2-га група (малоефективна ХТ), n = 17	3	17,6	5	29,4	6	35,3	3	17,6
3-тя група (неефективна ХТ), n = 10	2	20,0	2	20,0	3	30,0	3	30,0

установлено у 17,6 % (у 3 із 17) та 30,0 % (у 3 із 10) відповідно, що вказувало на значне пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів та, відповідно, на неповноцінність Т-клітинної імунної відповіді. У хворих 1-ї групи пригнічення РБТЛ з ФГА більше ніж на 50 % не встановлено (табл. 2).

Вихідні показники специфічного протитуберкульозного імунітету у трьох групах хворих характеризував збільшений у 2 рази відносно донорів пул специфічних до туберкуліну Т-лімфоцитів (І-РУК). Базові показники І-РУК відповідали ( $8,8 \pm 0,3$ ) у 1-й групі, ( $8,5 \pm 0,2$ ) у 2-й та ( $8,8 \pm 0,4$ ) % у 3-й групах.

Водночас проліферативна здатність специфічних Т-лімфоцитів у відповідь на ППД-Л суттєво відрізнялася. У 1-й групі вихідні показники РБТЛ з ППД-Л становили ( $3,0 \pm 0,4$ ), у 2-й і 3-й групах — ( $1,7 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,05$ ) та ( $1,9 \pm 0,3$ ) % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Зменшення середньоарифметичного значення показника РБТЛ з ППД-Л у 2-й і 3-й групах хворих відбувалося за рахунок зростання частки осіб з ознаками туберкулінової анергії, на яку припадало 41,2 (у 7 із 17) і 40,0 % (у 4 із 10), а частка осіб з гіперактивною специфічною відповіддю складала: 11,8 (2) і 10,0 % (1), відповідно. У групі ефективно лікованих хворих, навпаки, зростала приблизно у 3 рази: 35,3 % (у 6 із 17) — питома вага осіб з гіперактивними специфічними реакціями, а туберкулінову толерантність специфічних Т-лімфоцитів виявляли приблизно в 1,7 разу рідше, у 23,5 % (у 4 із 17) хворих.

У хворих на ВДД МРТБЛ порівняно з групою донорів різко активована гуморальна ланка імунітету. Проте інтенсивність антитілоутворення IgA, IgM, IgG, IgE та комплексоутворення ЦІК у хворих з неефективною (малоефективною) терапією приблизно на 20—25 % вища, ніж в ефективно лікованих. Зокрема в 1-й групі хворих вміст IgA становив ( $4,66 \pm 0,15$ ), а у 2-й та 3-й — ( $5,83 \pm 0,17$ ) ( $p < 0,001$ ) та ( $5,07 \pm 0,13$ ) г/л ( $p < 0,05$ ) відповідно; IgM — ( $2,56 \pm 0,12$ ) від-

носно ( $3,51 \pm 0,14$ ) ( $p < 0,01$ ) і ( $2,97 \pm 0,10$ ) г/л ( $p < 0,05$ ); IgE — ( $142,5 \pm 5,4$ ) відносно ( $151,8 \pm 6,3$ ) ( $p > 0,05$ ) і ( $161,3 \pm 6,5$ ) МО ( $p < 0,05$ ); ЦІК — ( $165,9 \pm 6,2$ ) відносно ( $187,1 \pm 7,1$ ) ( $p < 0,05$ ) і ( $184,1 \pm 5,9$ ) од. опт. щільн. ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Посилене продукування імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів на тлі пригнічення клітинних реакцій (фагоцитарної активності нейтрофілів, проліферативної здатності Т-лімфоцитів у відповідь на ФГА), зниження катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів, зростання питомої частки туберкулінових анергій опосередковано вказувало на супресію Тх-1 (Т1-хелперної) імунної відповіді та її перебіг за гуморальним типом, що відмічено у хворих на МРТБ, здебільшого в неефективно лікованих, і давало підстави вважати ці порушення такими, що ускладнюють перебіг процесу та впливають на результативність лікування.

Дослідженнями підтверджено в 70 % пацієнтів з малоефективною та неефективною ХТ наявність суттєвих базових порушень у системі імунітету. У осіб 2-ї (у 52,9 %) та 3-ї (у 60,0 %) груп в 1,8 та 2,0 разу частіше, ніж в осіб 1-ї (у 29,4 %), спостерігали пригнічення на 30—50,0 % і більше проліферативної активності Т-лімфоцитів на дію ФГА, в 1,7 разу зростання питомої частки хворих з ознаками туберкулінової анергії специфічних Т-лімфоцитів (41,2 і 40,0 % відповідно), в 1,5 разу питомої ваги хворих (сумарно 69,4 %) зі зниженим вмістом гранулоцитарних катіонних лізосомальних білків. Зниження на 30—50,0 % КЛБ в 1,7 разу частіше виявляли у хворих з неефективною ХТ. Аналогічні за інтенсивністю порушення в системі імунного захисту відмічено лише у 29,4 % (у 5 із 17) ефективно лікованих пацієнтів.

## Висновки

До прогресування специфічного процесу, спричиненого мультирезистентними штамми МБТ, та зниження ефективності ХТ призводять: при-



гнічення клітинних реакцій неспецифічного та системного імунітету — наявність Т-клітинної імунодепресії у вигляді зменшення більше ніж на 30,0% Т-лімфоцитарного пулу та пригнічення їхньої проліферативної активності; туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, фагоцитарна недостатність пов'язана зі знижен-

ням на 30,0—50,0% вмісту катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів.

Хворих на МРТБ потрібно розглядати як пріоритетну групу для застосування на ранніх етапах специфічного лікування імунотерапевтичних засобів — одного з факторів підвищення результативності АМБТ.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі; збір матеріалу — О.А. Ткач, М.І. Сахелашвілі; імунологічні дослідження — І.Л. Платонова, Н.Є. Лаповець, Г.В. Щурко; статистична обробка даних — Н.Є. Лаповець, Г.В. Щурко; опрацювання та аналіз матеріалу — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі; написання тексту — І.Л. Платонова.

## Список літератури

1. Литвиненко Н.А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та пре-розширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом // Сучасні медичні технології. — 2014. — № 2. — С. 36–42.
2. Мордык А.В., Батищева Т.Л., Брюханова Н.С., Пузырева Л.В. Влияние иммунологических нарушений на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально сохраненных пациентов // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 4. — С. 353–358.
3. Нізова Н.М., Павлова О.В., Щербінська А.М. та ін. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник МОЗ України. — К.: «Бланк-Прес», 2015. — 116 с.
4. Овчинникова Ю.З., Корнева Н.В., Старшинова А.А. и др. Низкая эффективность химиотерапии у детей в условиях широкого распространения лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 3 (18). — С. 107–108.
5. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. Паралелі імунологічних порушень у хворих на вперше діагностований хіміочутливий і мультирезистентний туберкульоз легень // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 2. — С. 50–55.
6. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. та ін. Динаміка змін у системі імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2017. — № 3. — С. 77–83.
7. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Сенько Ю.О. Вартість-ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2017. — № 2 (29). — С. 11–17.
8. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 1. — С. 5–9.
9. Чернушенко Е.Ф., Панасюкова А.Р. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулеза // Экологичні проблеми у фтизіатрії і пульмонології: Матер. наук.-практ. конфер. — К.: Б. в., 2004. — С. 222–225.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб: ВМедА, 2011. — 318 с.
11. Flynn J.L., Chan J. Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the Enemy // Curr. Opin. Immunol. Cell Mol. Biol. — 2003. — Vol. 15. — P. 450–455.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. — Geneva: WNO, 2015. — 68 p.

І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, Н.Є. Лаповець, Е.А. Ткач, Г.В. Щурко  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

## Влияние нарушений неспецифического и системного клеточного ответа на эффективность химиотерапии мультирезистентного туберкулеза легких

**Цель работы** — установить нарушения в системе иммунитета, отягощающие течение и снижающие результативность лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** Сравнительный анализ нарушений в звене неспецифического и системного клеточного иммунного ответа проведен у 44 больных с впервые диагностированным деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких (ВДД МРТБЛ) с эффективной, малоэффективной и неэффективной антимикобактериальной терапией.

**Результаты и обсуждение.** У больных ВДД МРТБЛ с неэффективной и малоэффективной терапией по сравнению с успешным лечением отмечен резко выраженный гуморальный тип иммунного ответа — повышенные в среднем на 20–25% содержание IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ), IgE ( $p < 0,05$ ) и уровень циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,05$ ); пониженное содержание катонных лизосомальных белков (КЛБ) гранулоцитарных лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), подавление пролиферативной активности Т-лимфоцитов на неспецифический (ФГА;  $p < 0,05$ ) и специфический (ППД-Л;  $p < 0,05$ ) митоген. У пациентов с неэффективным лечением в 2,0 раза чаще наблюдалось

подавлення на 30–50,0 % и более пролиферативной активности Т-лимфоцитов, в 1,7 раза увеличилась доля лиц с признаками туберкулиновой анергии специфических Т-лимфоцитов и в 1,5 раза возрос удельный вес больных с пониженным содержанием КЛБ гранулоцитов. Существенные нарушения в системе иммунитета констатировались у 70 % больных с неэффективным и у 29,4 % с эффективным лечением.

**Выводы.** Прогрессирование специфического процесса и снижение эффективности антимикобактериальной терапии мультирезистентного туберкулеза легких вызывают: наличие Т-клеточной иммунодепрессии в виде уменьшения более чем на 30,0 % Т-лимфоцитарного пула и угнетение их пролиферативной активности; туберкулиновая толерантность специфических Т-лимфоцитов, фагоцитарная недостаточность, обусловленная снижением на 30,0–50,0 % содержания КЛБ гранулоцитарных лейкоцитов.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез легких, иммунитет, эффективность химиотерапии.

I.L. Platonova, M.I. Sahelashvili, N.E. Lapovets, O.A. Tkach, G.V. Schurko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Influence of violations of non-specific and systemic cell response to the efficiency of the chemotherapy of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis

**Objective** — is to establish violations in the immune system that aggravate the course and reduce the effectiveness of the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** A comparative analysis of violations of the nonspecific and systemic cellular immune response at the link was performed in 44 patients with a newly diagnosed destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (NDD MDR-TB) with effective, not very effective and ineffective antimycobacterial therapy (AMBT).

**Results and discussion.** In patients with NDD MDR-TB inefficient and not very effective therapy, compared to patients treated efficiently, available pronounced humoral type immune response: increased by an average of 20–25 % content of IgA ( $p < 0.05$ ), IgM ( $p < 0.05$ ), IgE ( $p < 0.05$ ) and the level of circulating immune complexes ( $p < 0.05$ ); reduced content of cationic lysosomal proteins (CLP) of granulocytic leukocytes ( $p < 0.001$ ), suppressed proliferative activity of T-lymphocytes on nonspecific (FSH,  $p < 0.05$ ) and specific (PPD-L,  $p < 0.05$ ) mytogens. In patients with treatment failure 2.0 times more frequently observed inhibition of 30 – 50.0 % or more proliferative activity of T-lymphocytes, the proportion of individuals with signs of tuberculin anergy of specific T-lymphocytes increased in 1.7 times and the proportion of patients with a decreased content of CLP granulocytes increased in 1.5 times. Significant disorders in the immune system were detected in 70 % of patients with ineffective and 29.4 % of patients with effective treatment.

**Conclusions.** Progression specific process and reduce of the efficiency AMBT MDR-TB contribute: the presence of T-cell immunosuppression expressed by a decrease of more than 30.0 % of the T-lymphocyte pool and inhibition of their proliferative activity; tuberculin tolerance of specific T-lymphocytes, phagocytic insufficiency is caused by a decrease of 30.0–50.0 % of the CLP content of granulocytic leukocytes.

**Key words:** multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, immunity, effectiveness of chemotherapy.

### Контактна інформація:

Платонова Ірина Львівна, к. біол. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії молекулярно-генетичних досліджень НДІ епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
79005, м. Львів, вул. Зелена, 12  
E-mail: Platonova\_IL@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2019 р.