

Лабораторна оцінка ефективності застосування Ліастену в комплексній терапії мультирезистентного туберкульозу легень

І.Л. Платонова¹, М.І. Сахелашвілі¹, Г.Д. Штибель², О.І. Сахелашвілі-Біль²

1. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

2. КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний і лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Оцінити ефективність застосування Ліастену в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) за показниками лабораторних обстежень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Ефективність етіотропної й етіопатогенетичної терапії оцінено в 57 хворих на МРТБЛ. Відповідно до схем лікування пацієнтів було розподілено на групи. Контрольній групі (n=22) призначали індивідуалізовані схеми антимікобактеріальної терапії (АМБТ), дослідній (n=35) – АМБТ у поєднанні з Ліастеном. Ефективність лікування оцінювали з огляду на показники загальноклінічного аналізу крові, імунологічних і бактеріологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У хворих дослідної групи порівняно з контролем у 1,5 раза частіше констатували позитивні зміни показників гемограми крові та ШОЕ (p<0,05-0,001), встановлення динамічної рівноваги між пулами лімфоцитарних клітин CD4+ і CD8+ (імуnoreгуляторний індекс, p<0,05), збільшення кількості фагоцитоз-активних клітин (фагоцитарний індекс, p<0,05), вмісту катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів (p<0,05), зниження в 1,4 раза цитохімічного коефіцієнту нейтрофілів (p<0,05), кількості проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів (p<0,05), нормалізацію фагоцитарного числа та загальної окисно-відновної активності нейтрофілів (p<0,05), зростання частоти та скорочення термінів знебацелення.

ВИСНОВКИ. Відновлення імунного статусу організму, гемограми крові, зростання частоти та скорочення термінів знебацелення відбувалися активніше та траплялися в 1,5 раза частіше в пацієнтів, які отримували комплексне поєднання АМБТ із Ліастеном.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемограма крові, імунологічні дослідження, бактеріологічні дослідження, ефективність лікування, Ліастен, мультирезистентний туберкульоз легень.

Laboratory evaluation of the efficacy of Liastene application in complex therapy of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

I.L. Platonova¹, M.I. Sakhelashvili¹, G.D. Shtybel², O.I. Sakhelashvili-Bil²

1. Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

2. Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine

Conflict of interest: none

OBJECTIVE. Evaluating according to laboratory tests the effectiveness of Liastene in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB).

MATERIALS AND METHODS. Evaluation of the effectiveness of etiotropic and etiopathogenetic therapy in 57 patients with MDR-TB was performed. According to the treatment schemes, patients were divided into groups. The control group (n=22) received individualized antimycobacterial therapy (AMBT) regimens. The experimental group (n=35) received AMBT in combination with Liastene. Evaluation of the effectiveness of treatment regimens was performed on the basis of indicators of general clinical blood tests, immunological and bacteriological studies.

RESULTS AND DISCUSSION. In patients of the experimental group, compared with the control in 1.5 times more often found positive changes in the hemogram of blood and ESR (p<0.05-0.001), the establishment of a dynamic balance between the pools of lymphocyte cells CD4+ and CD8+ (immunoregulatory index, p<0.05), an increase in the number of phagocytosis active cells (phagocytic index, p<0.05), the content of cationic lysosomal proteins of granulocyte leukocytes (p<0.05), a 1.4-fold decrease in the cytochemical coefficient of neutrophils (p<0.05), the number of proliferated under the action of PPD-L lymphocytes (p<0.05), normalization of phagocytic counts and total redox activity of neutrophils (p<0.05), increase in frequency and reduction of anesthesia was stated.

CONCLUSIONS. Restoration of the body's immune status, blood hemogram, increase in frequency and reduction of the time of decontamination were more active and occurred 1.5 times more often in patients receiving a complex combination of AMBT with Liastene.

KEY WORDS: blood hemogram, immunological tests, bacteriological tests, treatment efficacy, Liastene, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.

Лабораторная оценка эффективности применения Лиастена в комплексной терапии мультирезистентного туберкулеза легких

И.Л. Платонова¹, М.И. Сахелашвили¹, Г.Д. Штыбель², О.И. Сахелашвили-Биль²

1. Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

2. КНП ЛОР «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр», г. Львов, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность применения Лиастена в комплексной терапии больных мультирезистентным туберкулезом легких (МРТБЛ) согласно показателям лабораторных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эффективность этиотропной и этиопатогенетической терапии оценена у 57 больных МРТБЛ. Согласно схемам лечения пациенты были подразделены на группы. Контрольной группе (n=22) назначали индивидуализированные схемы антимикобактериальной терапии (АМБТ), а опытной (n=35) – АМБТ в сочетании с Лиастеном. Эффективность лечения оценивали на основании показателей общеклинического анализа крови, иммунологических и бактериологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. У больных опытной группы по сравнению с контролем в 1,5 раза чаще констатировали положительные изменения гемограммы крови и СОЭ ($p < 0,05-0,001$), установление динамического равновесия между пулами лимфоцитарных клеток CD4+ и CD8+ (иммунорегуляторный индекс, $p < 0,05$), увеличение количества фагоцитоз-активных клеток (фагоцитарный индекс, $p < 0,05$), содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов ($p < 0,05$), снижение в 1,4 раза цитохимического коэффициента нейтрофилов ($p < 0,05$), количества пролиферируемых под действием ППД-Л лимфоцитов ($p < 0,05$), нормализацию фагоцитарного числа и общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов ($p < 0,05$), рост частоты и сокращения сроков абациллирования.

ВЫВОДЫ. Восстановление иммунного статуса организма, гемограммы крови, рост частоты и сокращения сроков абациллирования протекали активнее и встречались в 1,5 раза чаще у пациентов, получавших комплексное сочетание АМБТ с Лиастеном.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемограмма крови, иммунологические исследования, бактериологические исследования, эффективность лечения, Лиастен, мультирезистентный туберкулез легких.

Вступ. Антимікобактеріальна терапія (АМБТ) є основним методом лікування туберкульозу (ТБ) будь-якої локалізації. Режими багатоконпонентної АМБТ, запропоновані Всесвітньою організацією охорони здоров'я, мають високу антимікобактеріальну активність, убивають мікобактерії туберкульозу (МБТ) як у фазі активного росту, так і персистентні форми з уповільненими процесами метаболізму. Проте низка чинників, серед яких чи не найважливіший – зростання лікарськостійких штамів МБТ, знижує її ефективність і становить значну небезпеку для оточення [1, 7, 10, 12, 13].

Проблема ефективності лікування хворих на мультирезистентний ТБ (МРТБ) залишається відкритою й пов'язана з усуненням причин, що зумовлюють появу медикаментозної стійкості МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), і водночас невіддільна від пошуку нових препаратів із протитуберкульозною активністю, вдосконалення наявних схем специфічного лікування, дослідження комплексного поєднання етіотропної та патогенетичної терапії, спрямованої на знищення МБТ і корекцію імунологічних, метаболічних порушень, зумовлених хворобою, ліками й іншими чинниками.

Встановлено, що в боротьбі з мікобактеріальною інфекцією важливе значення має імунітет. Порушення механізмів міжклітинної кооперації широкого спектра ефекторних клітин адаптивного імунітету (Т-, В-лімфоцити) й фагоцитарних клітин значно збільшують ризик виникнення активного ТБ [14, 15]. Недостатність імунного захисту також значною мірою визначає особливості клінічного перебігу, характер

і результат хвороби, впливає на ефективність терапії. Тому вивчення можливих варіантів підвищення ефективності лікування МРТБ легень (МРТБЛ) шляхом комплексного поєднання АМБТ й імунотерапії з урахуванням індивідуального підходу до вибору патогенетичного засобу є аргументованим і актуальним [3, 8, 9, 11, 16].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування Лиастену в комплексній терапії хворих на МРТБЛ відповідно до показників лабораторних обстежень.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 57 хворих на МРТБЛ із деструкціями в легеневій тканині. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» упродовж 2018-2019 років. Чоловіків було 71,9 % (41), жінок – 28,1 % (16). Дисемінований процес діагностували в 63,2 % (36) осіб, інфільтративну форму – в 36,8 % (21). Резистентність МБТ до двох основних АМБП I ряду – ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) – виявляли в 10,5 % (6), до RH та інших АМБП I ряду – у 28,1 % (16), до RH й АМБП I та II ряду – в 43,9 % (25), розширену резистентність – у 21,0 % (10) пацієнтів.

Групи формували залежно від схеми лікування. У контрольну групу увійшли 22 пацієнти, які одержували лише індивідуалізовані режими АМБТ; у дослідну – 35 осіб, у яких АМБТ доповнювали Лиастеном.

Лиастен (ДП «Ензим», Україна) – імуномодулятор природного походження широкого спектра дії, що являє собою

фрагменти клітинної стінки лактобактерій. Препарат стимулює функцію макрофагів, нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, сприяє стимуляції лейкопоезу, зменшує побічні ефекти хіміо- та променевої терапії. Ліастен зберігає ендокринну функцію тимуса. Показаннями для застосування є різні захворювання, що супроводжуються вторинним імунodefіцитом [4].

Індивідуалізовані режими АМБТ формували з урахуванням результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ до АМБП у загальноприйнятих оптимальних дозах із розрахунку на кілограм маси тіла. Ліастен призначали на початковому етапі інтенсивної фази АМБТ за наявності результатів імунологічних досліджень, зокрема при лімфопенії нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, зниженні рівня $\text{CD}3^+$ на 30,0 % і нижче, імунорегуляторного індексу – $\text{IPI} (\text{CD}4^+/\text{CD}8^+)$ нижче 1,0. Ліастен вводили внутрішньом'язово у звичайній добовій дозі препарату для дорослих (0,002 г) 1 раз на 6 діб, тривалість курсу лікування – 5 ін'єкцій.

Групи пацієнтів були близькими за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін у легеневій тканині, спектром резистентності МБТ до АМБП.

Комплексне лабораторне обстеження: загальноклінічний аналіз крові, імунологічні й бактеріологічні дослідження здійснювали в динаміці на початковому етапі лікування та наприкінці 2-го місяця інтенсивної терапії, що прив'язували до завершення курсу Ліастену.

Загальноклінічне дослідження крові включало визначення гемоглобіну, еритроцитів, загальних лейкоцитів та їхнього фракційного складу (мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Дослідження проводили на автоматизованому гематологічному аналізаторі MicroCC-18 (High Technology Inc.). За потреби субпопуляції лейкоцитарних клітин визначали також у ручному режимі уніфікованим методом морфологічного дослідження клітин крові з диференційним підрахунком лейкоцитарної формули.

Мікробіологічне обстеження передбачало: молекулярно-генетичне дослідження (GeneXpert MTB/Rif) для виявлення рифампіциностійких штамів МБТ, мікроскопію мокротиння для виявлення кислотостійких бактерій, посів біоматеріалу на твердому середовищі Левенштейна-Йенсена, тест медикаментозної чутливості МБТ до препаратів першого ряду на рідкому поживному середовищі в системі Bactec MGIT-960, до препаратів другого ряду – на твердому та рідкому середовищах.

Імунологічні дослідження включали вивчення фагоцитарної ланки, Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету. Фагоцитарний захист оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів (фагоцитарного числа – ФЧ , фагоцитарного індексу – ФІ) методом А.С. Прилуцького, загальної окисно-відновної активності нейтрофілів у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) методом В.Н. Park у модифікації Ю.І. Бажори та катіонних лізосомальних білків (КЛБ) гранулоцитів за М.Г. Шубичем [6]. Дослідження особливостей Т-клітинного захисту у хворих на МРТБЛ передбачало вивчення популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів крові: $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$, $\text{CD}16^+$, $\text{CD}22^+$, $\text{CD}4^+/\text{CD}8$ за допомогою діагностиків

еритроцитарних з адсорбованими на поверхні еритроцитів відповідних анти-CD-моноклональних антитіл виробництва ТВО НВЛ «Гранум» (м. Харків, Україна). Стан В-системи імунітету характеризували показники $\text{CD}22^+$, імуноглобулінів (Ig) А, М, G, які визначали методом Манчині, загальних циркулювальних імунних комплексів (ЦІК) [6]. Специфічний протитуберкульозний імунітет оцінювали за показниками сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів у реакції імунного розеткоутворення (І-РУК) [2] та визначення їхньої проліферативної активності в реакції бластотрансформації лімфоцитів (РБТЛ) із ППД-Л [5]. Межі норми для імунологічних показників встановлювали на підставі результатів досліджень, проведених у 30 практично здорових осіб – донорів.

Ефективність запропонованих режимів лікування оцінювали на основі даних загальноклінічного аналізу крові, імунологічних і бактеріологічних досліджень. Статистичний аналіз результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм у системі Excel.

Результати та їх обговорення. Загальноклінічний аналіз крові показав, що специфічний процес, зумовлений мультирезистентними штамми МБТ, супроводжувався у 80,7 % (46) осіб лейкоцитозом, міжсубпопуляційним дисбалансом у загальній популяції лейкоцитарних клітин, зростанням ШОЕ в 1,6 раза відносно норми. Лейкопенію констатували в 5,3 % (3) хворих. У 14,0 % (8) випадків показники загальних лейкоцитів не виходили за довірчий інтервал норми. Субпопуляційна структура лейкоцитарної популяції в 66,7 % (38) пацієнтів змінювалася за рахунок зростання пулу нейтрофілів, зі зсувом формули вліво до паличкоядерних лейкоцитів і зменшення фракції лімфоцитарних клітин у 61,4 % (35) осіб. Еозинопенію відзначали приблизно в половині хворих, еозинофілію – у 12,3 % (8), лімфоцитоз – у 5,3 % (3) осіб (табл. 1).

У системі імунного гомеостазу, зокрема в ланці фагоцитарного захисту, фіксували достовірне зменшення в 1,6 раза кількості фагоцитоз-активних клітин (ФІ), в 1,5 раза – їхньої поглинальної здатності (ФЧ), різке посилення окисно-відновних процесів нейтрофільних лейкоцитів у НСТ-тесті ($p < 0,02$) та недостатність кисненезалежного метаболізму гранулоцитів, яку характеризували показники КЛБ гранулоцитарних лейкоцитів ($p < 0,05$). У Т-клітинному імунітеті відзначали статистично підтверджене зменшення чисельності популяції Т-лімфоцитів з експресією антигенів $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$ ($p < 0,05$), $\text{IPI} (\text{CD}4^+/\text{CD}8^+)$ та зростання показників $\text{CD}16^+$, пулу сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (І-РУК) та їхньої проліферативної активності (РБТЛ із ППД-Л). Слід зазначити, що активування специфічного протитуберкульозного імунітету спостерігалось у 80,7 % (46) осіб, наявність туберкулінової анергії, за показниками І-РУК та РБТЛ із ППД-Л – у 19,3 % (11), рівні IgA, IgM, IgG та ЦІК зростали в середньому у 2,3 раза (табл. 2).

Під дією АМБТ або спостерігалася позитивна динаміка, яка вказувала на зниження активності процесу, або відбувалося прогресування специфічного запалення. Як перший, так і другий варіант можливого перебігу ТБ на тлі хіміотерапії супроводжувався певними змінами в системі кров'яного гомеостазу, що підтверджуються лабораторно. Тому лабораторні дослідження, проведені в динаміці, є важливою складовою в оцінці результативності лікування,

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

вказують на перебіг захворювання та характеризують ефективність терапії.

Зокрема, після 2 місяців лікування у хворих обох груп констатували позитивні зрушення показників гемограми крові (табл. 1). Порівняно з вихідними значеннями, статистично достовірні зміни зареєстровано щодо загальних лейкоцитів, паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів і ШОЕ, рівні яких знижувалися. Кількість еозинофілів і лімфоцитів на тлі лікування, навпаки, зростала. Відновлення гемограми крові відбувалося швидше у хворих дослідної групи. Після 2-місячного терміну лікування в дослідній групі відзначали зниження в 1,4 раза та нормалізацію показників загальних лейкоцитів ($p < 0,05$), у групі контролю – в 1,2 раза ($p > 0,05$); сегментоядерних нейтрофілів – у 1,2 ($p < 0,05$) та 1,1 раза ($p > 0,05$) відповідно; паличкоядерних нейтрофілів – у 1,6 ($p < 0,05$) та 1,3 раза ($p > 0,05$); ШОЕ – у 2,3 ($p < 0,01$) та 1,6 раза ($p < 0,05$); зростання кількості лімфоцитів – у 1,5 ($p < 0,05$) та 1,3 раза ($p > 0,05$); еозинофілів – у 1,3 ($p < 0,05$) та 1,1 раза ($p > 0,05$) відповідно. Усунення дисбалансу між субпопуляціями лейкоцитарних клітин і нормалізацію ШОЕ констатували в 1,5 раза частіше в дослідній групі, ніж у контрольній, – у 48,6 % (17) та 31,8 % (7) осіб відповідно.

Встановлено, що застосування Ліастену при МРТБЛ сприяло активному відновленню механізмів імунного захисту (табл. 2). Зростання популяції CD3+ клітин відзначали в 1,8 раза частіше в дослідній групі порівняно з контролем: у 24,6 % (14) та 13,6 % (3) хворих відповідно ($p < 0,05$). У популяційній структурі загальних Т-лімфоцитів фіксували усунення дисбалансу між пулами CD4+ і CD8+. Ці процеси після завершення курсу етіопатогенетичної терапії супроводжувалися вірогідним зростанням чисельності CD4+ у дослідній групі з 27,9±2,5 до 40,7±2,9 % ($p < 0,05$), у контрольній – із 29,0±3,2 % до 35,1±2,6 % ($p > 0,05$). На встановлення

динамічної рівноваги між пулами CD4 та CD8 після 2-місячного курсу лікування вказувала нормалізація у хворих обох груп показника IPI (CD4+/CD8+) і CD16+. В осіб контрольної групи показники IPI відповідали нижній межі норми та були вірогідно нижчі за такі в пацієнтів дослідної групи.

Етіопатогенетична терапія забезпечувала достовірні зміни в системі специфічного імунітету. У хворих дослідної групи на тлі лікування фіксували зменшення кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (І-РУК) і проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів, що вказувало на зниження активності туберкульозного запалення. Показники І-РУК зменшувалися з 8,5±0,4 до 7,2±0,5 % ($p < 0,02$), РБТЛ із ППД-Л – із 3,4±0,3 до 2,5±0,3 % ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи напруженість у системі специфічного імунного захисту утримувалася на рівні вихідних значень.

Ліастен у комплексній терапії МРТБЛ чинив імуномодулювальну дію на фагоцитарну ланку захисту, сприяв зростанню на 25,0 % відносно початкових значень кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів (ФІ, $p < 0,05$), посилював на 19,6 % їхню поглинальну здатність (ФЧ, $p < 0,05$).

У хворих контрольної групи показники ФІ та ФЧ стосовно початкових значень зростали лише на 12,5 та 6,4 % відповідно ($p > 0,05$). Достовірну різницю між дослідною та контрольною групами отримано щодо величин ФІ, які після 2 місяців лікування зросли до 57,6±2,9 та 47,3±2,5 % відповідно ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими особами (67,1±3,1 %).

В обох групах хворих на тлі лікування констатували зниження окисно-відновної активності нейтрофілів (НСТ-тест) та їхньої цитотоксичності, що підтверджували значення цитохімічного коефіцієнту (ЦК). Проте нормалізацію показників НСТ-тесту та ЦК відзначали лише у хворих дослідної групи. Застосування Ліастену в дослідній групі сприяло відновленню ферментативно-протеолітичного потенціалу гранулоцитарних лейкоцитів, підтвердженнями чого були

Таблиця 1. Зміна показників гемограми крові у хворих на МРТБЛ у разі застосування різних режимів лікування

Показники	Одиниці виміру	Донори	Групи хворих			
			Контрольна група (АМБТ)		Дослідна група (АМБТ + Ліастен)	
			До лікування (М±m)	Після 2 місяців інтенсивної хіміотерапії (М±m)	До лікування (М±m)	Після 2 місяців інтенсивної хіміотерапії (М±m)
Кількість	n	25	22	22	57	57
Гемоглобін	г/л	138,4±2,9	136,9±2,2	134,0±2,5	135,3±2,6	139,4±1,7
Еритроцити	Т/л	4,2±0,27	3,80±0,35	4,10±0,19	3,90±0,31	4,20±0,23
Лейкоцити	Г/л	6,4±0,3	9,8±0,5*	8,5±0,6*	10,6±0,7*	7,5±0,5*
Нейтрофіли:						
паличкоядерні	%	2,50±0,09	5,20±0,12*	4,00±0,17**	4,90±0,14*	3,10±0,12***
сегментоядерні	%	58,5±3,2	71,1±2,7*	64,3±2,2	71,1±3,3*	60,2±2,6*
Еозинофіли	%	2,30±0,07	2,70±0,04*	3,10±0,10**	2,50±0,05*	3,30±0,08**
Базофіли	%	0,50±0,01	0	0	0	0
Лімфоцити	%	27,6±1,5	17,5±1,9*	21,9±1,4*	18,5±2,1*	27,1±1,0**
Моноцити	%	6,3±1,6	6,4±1,2	7,7±1,8	5,9±1,3	6,9±1,5
ШОЕ	мм/год	6,2±1,4	29,7±1,6*	18,2±2,0**	30,3±1,8*	13,1±1,2***

Примітки: * зміни достовірні щодо групи донорів ($p < 0,05$ -0,001); ** різниця достовірною стосовно показників, отриманих до початку лікування ($p < 0,05$ -0,001); *** різниця достовірною щодо показників контрольної групи після 2 місяців терапії ($p < 0,05$ -0,001).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2. Характер змін у системі імунітету у хворих на МРТБЛ у разі застосування різних режимів лікування

Показники		Донори n=30	Контрольна група (АМБТ) n=22	Дослідна група (АМБТ + Ліастен) n=37
CD3 (%)	до	60,0±5,0	47,2±4,1	50,3±3,7
	після		53,5±2,9	58,5±3,2
CD4 (%)	до	40,0±3,0	29,0±3,2*	27,9±2,5*
	після		35,1±2,6	40,7±2,9*
CD8 (%)	до	22,0±1,0	29,8±3,5м	28,4±2,8*
	після		25,1±2,3	23,8±1,5
ІРІ	до	1,61±0,23	0,97±0,08*	0,97±0,10*
	після		1,44±0,11*	1,73±0,09*
CD16 (%)	до	16,5±3,5	29,4±1,7*	26,2±2,3*
	після		25,7±1,4*	22,7±1,9
CD22 (%)	до	23,0±3,6	25,1±2,1	23,1±3,1
	після		28,0±1,2	26,0±1,7
І-РУК (%)	до	4,2±0,3	8,2±0,7*	8,5±0,4*
	після		7,6±0,4*	7,2±0,5*
РБТЛ із ППД-Л (%)	до	1,3±0,2	2,9±0,2*	3,4±0,3*
	після		3,5±0,4*	2,5±0,3**
ФЧ (од.)	до	6,8±0,5	4,4±0,3*	4,5±0,5*
	після		4,7±0,4*	5,6±0,3*
ФІ (%)	до	67,1±3,1	41,4±2,4*	43,2±3,5*
	після		47,3±2,5*	57,6±2,9**
НСТ (%)	до	9,3±0,8	19,2±1,2*	18,2±1,4*
	після		14,3±1,0*	11,8±1,1*
ЦІ	до	13,1±0,7	23,1±2,5*	19,6±1,8*
	після		16,8±1,4*	12,0±1,3*
КЛБ (%)	до	78,6±2,4	70,4±3,1*	68,3±3,2*
	після		71,4±1,8*	78,5±2,2*
ІgА (г/л)	до	1,88±0,11	5,35±0,52*	5,12±0,48*
	після		4,27±0,15*	3,73±0,37*
ІgМ (г/л)	до	1,15±0,09	3,25±0,14*	2,97±0,21*
	після		2,42±0,13*	2,05±0,16*
ІgG (г/л)	до	12,8±1,5	23,65±3,25*	22,21±2,03*
	після		27,82±2,41*	25,45±2,55*
ЦІК (од. опт. щільн.)	до	78,1±5,6	165,9±9,3*	170,4±8,1*
	після		128,4±4,7*	130,2±5,2*

Примітки: * різниця достовірна щодо початкових значень ($p<0,05-0,001$); ■ різниця достовірна щодо першої групи ($p<0,05-0,001$); • різниця достовірна щодо здорових осіб ($p<0,05-0,001$).

зростання та нормалізація вмісту КЛБ гранулоцитів ($p<0,05$). У хворих контрольної групи показники КЛБ утримувалися на рівні вихідних і були нижчими за нормальні ($p<0,05$).

Дослідження показали, що у хворих на МРТБЛ під дією 2-місячної терапії значно уповільнювалися процеси

антитілотворення ІgА, ІgМ і комплексотворення ЦІК. В осіб контрольної групи показники ІgА, ІgМ і ЦІК знижувалися в середньому в 1,3 раза ($p<0,05$), у дослідній – в 1,4 раза ($p<0,05$). Статистично підтвердженої різниці між групами не встановлено.

Таблиця 3. Частота й термін припинення бактеріовиділення (культурально) у хворих на МРТБЛ залежно від режиму лікування

Групи хворих (n)		Частота припинення бактеріовиділення				
Термін (міс.)		2	4	6	8	МБТ+
Контрольна (22)	абс.	7	5	5	3	2
	%	31,8	22,7	22,7	13,6	9,1
Дослідна (35)	абс.	17	9	5	3	1
	%	48,6	25,7	14,3	8,6	2,9
Усього (57)	абс.	24	14	10	6	3
	%	42,1	24,6	17,5	10,5	7,0

Отже, застосування Ліастену в індивідуалізованих режимах лікування МРТБЛ активувало процеси відновлення фагоцитарного захисту, а саме: сприяло збільшенню кількості фагоцитоз-активних клітин та їхньої поглинальної здатності, зниженню інтенсивності окисно-відновних процесів, посилювало вивільнення лізосомальних ферментів гранулоцитарних лейкоцитів, пришвидшувало позитивні зміни в системі кров'яного гомеостазу та клітинного імунітету, що вказувало на перевагу запропонованої схеми лікування.

Важливим критерієм оцінки ефективності АМБТ є припинення бактеріовиділення. Результати бактеріологічних досліджень представлено в таблиці 3. Встановлено, що за перші 2 місяці лікування припинення бактеріовиділення відбувалося в 1,5 раза частіше в дослідній групі порівняно з контролем: у 48,6 % (17) та 31,8 % (7) осіб відповідно. Середній термін припинення бактеріовиділення в контрольній групі становив $4,9 \pm 0,1$ місяця, в дослідній – $3,1 \pm 0,4$ місяця.

Висновки

Досліджувані схеми лікування МРТБЛ (індивідуалізована АМБТ й АМБТ у поєднанні з Ліастеном) у переважній більшості хворих позитивно впливали на відновлення параметрів імунного статусу організму та гемограми крові.

Разом із тим після 2 місяців терапії процеси відновлення з нормалізацією імунологічних показників, загальноклінічного аналізу крові відбувалися активніше та траплялися в 1,5 раза частіше в пацієнтів, які отримували Ліастен.

Ліастен у поєднанні з АМБТ сприяв встановленню динамічної рівноваги між пулами лімфоцитарних клітин $CD4^+$ і $CD8^+$ (IPI, $p < 0,05$), зростанню кількості фагоцитоз-активних клітин (ФІ, $p < 0,05$), КЛБ гранулоцитарних лейкоцитів ($p < 0,05$), зниженню в 1,4 раза цитотоксичності нейтрофілів (ЦК, $p < 0,05$), кількості проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів ($p < 0,05$), нормалізації ФЧ та загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p < 0,05$).

Запропонована схема лікування МРТБЛ, доповнена Ліастеном, порівняно з індивідуалізованою АМБТ, забезпечувала зростання частоти та скорочення термінів знебацилення в 1,5 та 1,6 раза. Після 2 місяців лікування бактеріовиділення припинялося в 48,6 % осіб дослідної та 31,8 % осіб контрольної групи ($p < 0,05$), а середній термін знебацилення становив $3,1 \pm 0,4$ та $4,9 \pm 0,1$ місяця відповідно.

Проведені дослідження вказують на вищу ефективність терапії МРТБЛ на основі комплексного поєднання АМБТ й імуномодулятора Ліастену та мотивують застосовувати препарати імунотерапевтичної дії в лікуванні МРТБЛ.

Література

- Баласанянц Г.С. Развитие эпидемического процесса при туберкулезе: влияние внешних и внутренних факторов. *Медицинский академический журнал*. 2014; 2: 55-59.
- Вахидова Г.А., Еремеев В.В., Убайдуллаева А.М. Иммунологические механизмы патогенеза туберкулеза. *Пробл. туберкулеза*. 1991; 5: 42-43.
- Илинская И.Ф. Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулезе. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2011; 3: 55-60.
- Інструкція для застосування: Ліастен (Liastenum).
- Копелян І.І., Григор'єва М.П. Разработка микромодификаций культивирования клеток крови человека. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 1972; 8: 119-122.
- Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., Лебедь Г.Б., Акімова В.М. Посібник з лабораторної імунології: навчальний посібник для лікарів-інтернів закладів (факультетів) післядипломної освіти. – Львів: Приватний підприємств Сорока Тарас Богданович, 2008: 26-33.
- Литвиненко Н.А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом. *Сучасні медичні технології*. 2014; 2: 36-42.
- Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Лаповець Н.Є., Ткач О.А. та ін. Вплив порушень неспецифічної та системної імунної відповіді на ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019; 3 (38): 14-19.
- Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.І. Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. – К.: Київський медичний центр, 2018: 55-60.
- Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Сахелашвілі-Біль О.І., Тлустова Т.В. Основні причини неефективності хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 10-13.
- Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Костик О.П. та ін. Клінічна оцінка ефективності препарату мурамилпептидного ряду у хворих на мультирезистентний туберкульоз. *Укр. пульмонолог. журн.* 2018; 2: 36-38.
- Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Гуменик М.І., Линник М.І. Епідемічна ситуація з туберкульозу в Україні. *Infusion & Chemotherapy*. 2019; 4: 5-9.
- Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 2 (25): 22-29.
- Черненко С.О. Імунопатогенез туберкульозу. *Астма та алергія*. 2013; 1: 32-37.
- Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет. *Укр. пульмонолог. журн.* 2010; 46: 53-58.
- Чернушенко Е.Ф., Панасюкова А.Р. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулеза // Экологичні проблеми у фізіотриі і пульмонології: матеріали науково-практичної конференції. – К., 2004: 222-225.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Платонова Ірина Львівна

Старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник центральної науково-дослідної лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Канд. біол. наук.

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79000, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Сахелашвілі Манана Іванівна

Професор кафедри фізіотриі та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Д-р мед. наук.

477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Штибель Ганна Данилівна

Лікар-фтизіатр Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного і лікувально-діагностичного центру.

477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.

Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна

Лікар-фтизіатр Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного і лікувально-діагностичного центру.

477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.

References

- Balasanyants G.S. Razvitiye epidemicheskogo protsessa pri tuberkuleze: vliyaniye vneshnikh i vnutrennikh faktorov. *Meditsinskiy akademicheskyy zhurnal*. 2014; 2: 55-59.
- Vakhidova G.A., Yeremeyev V.V., Ubaydullayeva A.M. Immunologicheskiye mekhanizmy patogeneza tuberkuleza. *Probl. tuberkuleza*. 1991; 5: 42-43.
- Ilinskaya I.F. Patoheneticheskiye osnovy indyvydualizirovannoy immunokorreksiyi pry tuberkuleze. *Klinichna imunolohiya, alerholohiya, infektolohiya*. 2011; 3: 55-60.
- Instruktsiya dlya zastosuvannya: Liasten (Liastenum).
- Kopelyan I.I., Grigoryeva M.P. Razrabotka mikromodifikatsiy kultivirovaniya kletok krovi cheloveka. *Byull. eksp. biol. i med.* 1972; 8: 119-122.
- Lapovets L.Y., Lutsyk B.D., Lebed H.B., Akimova V.M. Posibnyk z laboratornoyi imunolohiyi: navchalnyy posibnyk dlya likariv-interniv zakladiv (fakultativ) pislyadyplomnoyi osvity. – Lviv: Pryvatnyy pidpryyemets Soroka Taras Bohdanovych, 2008: 26-33.
- Lytvynenko N.A. Faktory ryzyku shchodo vynyknennya rozshyrenoyi ta pre-rozshyrenoyi rezystentnosti MBT sered patsiyentiv z multyrezystentnym tuberkulozom. *Suchasni medychni tekhnolohiyi*. 2014; 2: 36-42.
- Platonova I.L., Sakhelashvili M.I., Lapovets N.Y., Tkach O.A. ta in. Vplyv porushen nespetsyifichnoyi ta systemnoyi immunoyi vidpovidy na efektyvnist khimioterapiyi multyrezystentnoho tuberkulozu lehen. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2019; 3 (38): 14-19.
- Platonova I.L., Sakhelashvili M.I., Shtybel H.I. Alhorytm korektsiyi likuvalnykh zakhodiv u khvorykh na khimiorozystentnyy tuberkuloz lehen // Medychna nauka ta praktyka na suchasnomu istorychnomu etapi: zbirnyk materialiv mizhnarodnoyi nauko-vo-praktychnoyi konferentsiyi. – Kyiv: Kyivsky medychnyy tsentr, 2018: 55-60.
- Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Sakhelashvili-Bil O.I., Tlustova T.V. Osnovni prychyny neefektyvnosti khimioterapiyi u khvorykh na multy reystentnyy tuberkuloz lehen. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 10-13.
- Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Kostyk O.P. ta in. Klinichna otsinka efektyvnosti preparatu muramilpeptydnogo ryadu u khvorykh na multyrezystentnyy tuberkuloz. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2018; 2: 36-38.
- Feshchenko Y.I., Melnyk V.M., Gumeniuk M.I., Lynnyk M.I. Epidemichna sytuatsiya z tuberkulozu v Ukraini. *Infusion & Chemotherapy*. 2019; 4: 5-9.
- Feshchenko Y.I., Lytvynenko N.A., Pohrebna M.V., Senko Y.O. ta in. Likuvannya khvorykh na multyrezystentnyy tuberkuloz ta tuberkuloz iz rozshyrenoyu rezystentnistyu mikobakteriy tuberkulozu do protytuberkuloznykh preparativ: osnovni prychyny nyzkykh rezul'tativ. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2016; 2 (25): 22-29.
- Cherenko S.O. Imunopatohenez tuberkulozu. *Astma ta alerhiya*. 2013; 1: 32-37.
- Chernushenko Y.F., Protsyuk R.G. Protivotuberkuleznyy immunitet. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2010; 46: 53-58.
- Chernushenko E.F., Panasyukova A.R. Immunolohicheskiye mekhanizmy proghressyrovannya tuberkuleza // Ekologichni problemy u ftyziatriyi i pulmonolohiyi: materialy nauko-vo-praktychnoyi konferentsiyi. – Kyiv, 2004: 222-225.

Platonova Iryna Lvivna

Senior Researcher, Leading Researcher of the Central Research Laboratory and the Laboratory of Industrial Toxicology of Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky. PhD.

69, Pekarska st., Lviv, 79000, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Sakhelashvili Manana Ivanivna

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology of Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky. MD.

477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Shtybel Ganna Danylivna

Phthisiologist at Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center.

477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.

Sakhelashvili-Bil Olga Ivanivna

Phthisiologist at Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical Treatment and Diagnostic Center.

477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Платонова Ірина Львівна

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79000, Україна.

E-mail: Platonova_IL@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-4-25-31