



О.М. Рекалова, Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова,
К.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, Н.А. Литвиненко, О.А. Рева,
С.Г. Ясир, М.Б. Сінгаєвський

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Досвід застосування бактеріального пептидоглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень

Мета роботи — удосконалення методу лікування хворих на туберкульоз шляхом додаткового застосування на тлі специфічної протитуберкульозної терапії препарату з імунотропною дією бактеріального пептидоглікану «Бластомуніл».

Матеріали та методи. Обстежено 46 хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень (ХРДТБ) та 20 донорів крові. 22 пацієнтам (основна група) додатково в інтенсивну фазу специфічної протитуберкульозної терапії призначали імуномодулювальний препарат «Бластомуніл». Групу порівняння склали 24 хворі, котрим призначали відповідні режими хіміотерапії без імуномодулювального препарату. Методом двокольорової проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл проведено фенотипування Т-, В-лімфоцитів, природних кілерів, оцінено стан фагоцитуючих клітин периферичної крові, щільність інтерферонових рецепторів IFN- γ R1. Методом імуноферментного аналізу визначено рівні Ig A, M, G, ЦІК.

Результати та обговорення. У хворих основної групи, на відміну від контрольної, застосування «Бластомунілу» в комплексній терапії сприяло зниженню в периферичній крові кількості лейкоцитів, частково — за рахунок лімфоцитів, що супроводжувалося зростанням відносної кількості Т-хелперних клітин, стимулюванням функціональної активності моноцитів через зростання активних форм кисню, зниженням рівня ЦІК середнього розміру, підвищенням щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, максимально — на моноцитах. У основній групі скоротилися строки розсмоктування інфільтративних змін у легенях до $(3,8 \pm 0,8)$ міс порівняно з $(7,3 \pm 0,6)$ міс у контрольній ($p < 0,05$), у $(57,1 \pm 2,3)$ % хворих зникли каверни в легенях порівняно з $(26,3 \pm 1,6)$ % у контролі ($p < 0,05$), скоротився термін перебування хворих у стаціонарі до $(6,1 \pm 0,4)$ міс порівняно з $(7,9 \pm 0,5)$ міс у контролі ($p < 0,05$).

Висновки. Застосування бактеріального пептидоглікану «Бластомуніл» у комплексній терапії хворих на ХРДТБ легень сприяє зниженню в периферичній крові кількості лейкоцитів та лімфоцитів, що супроводжується перерозподілом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, збільшенням вмісту Т-хелперних клітин, а також зменшенню рівня ЦІК середнього розміру. Ефект препарату виявляється також збільшенням щільності рецепторів до гамма-інтерферону на поверхні моноцитів та стимулюванням функціональної активності їх киснезалежного метаболізму. Позитивний характер змін імунологічної реактивності поєднується з терапевтичним ефектом лікування, а саме: скороченням строків розсмоктування інфільтративних змін у легенях, збільшенням відсотка хворих, у яких зникли каверни в легенях, та зменшенням термінів перебування хворих у стаціонарі.

Ключові слова

Хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, бактеріальний пептидоглікан, імунна система, гамма-інтерферон.

Лікування хворих на туберкульоз потребує надзвичайної уваги, що пов'язано не лише з його високим поширенням, а й відносно низькою ефективністю терапії. Адже в разі застосування в режимах лікування тільки специфічних протитуберкульозних препаратів невдача (з формуванням хронічного процесу або рецидивом) спостерігається майже у 17 % пацієнтів із уперше діагностованим туберкульозом легень [15] та у 20–46 % хворих на хіміорезистентний туберкульоз [5]. Отже, пошук нових методів лікування є одним із пріоритетних напрямків боротьби з цією недугою.

Останнім часом великої уваги дослідники надають розробці імуномодуляторів на основі різних штабів молочнокислих бактерій, які мають значні імуномодулювальні, протипухлинні, протиінфекційні та протирадіаційні властивості, а також знижують токсичну дію лікарських препаратів і променевої терапії. Досвід застосування вітчизняного імуномодулятора мурамілпептидного ряду «Ліастен», який одержано з клітинної стінки лактобактерії *Lactobacillus delbrueckii*, в комплексній терапії хворих із уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень [1] засвідчив, що він сприяє підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та кілерної активності Т-лімфоцитів, швидшому припиненню бактеріовиділення та рубцюванню деструкції. Інший препарат цього ряду – «Лікопід» – є синтетичним аналогом природного пептидоглікану (глюкозамінілмурамілдіпептиду), який є мінімальним біологічно активним фрагментом структури клітинної стінки бактерій. Його імунологічний ефект у хворих на туберкульоз легень виявляється підвищенням загальної кількості Т-лімфоцитів і природних кілерів, посиленням поглинальної та бактерицидної функцій фагоцитів, клінічний – прискоренням припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду, зникнення симптомів інтоксикації і розсмоктування інфільтративних змін у легенях [14].

Вітчизняний препарат «Бластомуніл» у міжнародній анатомо-терапевтично-хімічній класифікації має код L03A X21**»: «Інші імуностимулятори» (L03 «Імуномодулятори», L03A «Імуностимулятори»). За фармакологічною класифікацією належить до фармакотерапевтичної групи «Цитокіни та імуномодулятори». Основною діючою речовиною бластомунілу є природний пептидоглікан із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*, який має неспецифічні антигенні властивості, запускає природжену імунну реакцію шляхом активзації макрофагів. «Бластомуніл» має імуотропну, інтерферогенну, непряму протівірусну, непряму антибактеріальну, мікроцирку-

ляторну та репаративну властивості [3]. Основною особливістю його є активізація мононуклеарних фагоцитів та дендритних клітин через включення еволюційно створених механізмів спадкового імунітету [2]. Дію препарату ретельно вивчено при захворюваннях, які супроводжуються вторинним імунодефіцитом з лейкопенією, а саме – в разі хірургічної, хіміо- та променевої терапії онкологічних хворих та хворих на лейкоз, у комплексній протизапальній, протівірусній, протибактеріальній терапії різноманітних гострих і хронічних захворювань людини, зокрема бронхолегеневої системи, тріфічних виразках, у ослаблених хворих та ін. [10, 12]. Додаткове його призначення хворим з легким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень зумовлює помітне гальмування системного запального процесу, що виявляється переважним зниженням рівнів прозапальних цитокинів та відновленням співвідношення між про- і протизапальними цитокінами [9].

Отже, залишається актуальним удосконалення методів патогенетичного лікування хворих на туберкульоз, а саме імунотерапії, шляхом обґрунтування та диференційованого застосування імуномодуляторів з метою включення додаткових чинників боротьби з мікобактеріями туберкульозу.

Мета роботи – удосконалення методу лікування хворих на туберкульоз шляхом додаткового застосування на тлі специфічної протитуберкульозної терапії препарату з імуотропною дією бактеріального пептидоглікану «Бластомуніл»

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 46 хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень (ХРДТБ), яких лікували в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Всі вони підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворих розподілено на дві групи. 22 пацієнтам, які склали основну групу, додатково до специфічної протитуберкульозної терапії, якою в інтенсивну фазу передбачено застосування 4–6-компонентного стандартного курсу хіміотерапії, залежно від категорії хворого, призначали імуномодулювальний препарат «Бластомуніл» внутрішньом'язово по 0,6 мг один раз на тиждень протягом 5 тиж. Середній вік хворих становив $(34,5 \pm 2,7)$ року (від 20 до 60 років). Чоловіків було 13 (59 %), жінок – 9 (49 %).

Хворим призначали індивідуалізовані режими хіміотерапії згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги [4] із урахуванням чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів.

До контрольної групи увійшли 24 хворі на ХРДТБ, котрим призначали відповідні режими хіміотерапії без імуномодулювального препарату. Середній вік хворих становив ($36,1 \pm 2,4$) року (від 23 до 56 років). Чоловіків було 10 (42 %), жінок — 14 (58 %).

Групи порівняння вірогідно не відрізнялися за віковим, статевим складом, випадком захворювання, профілем резистентності мікобактерій туберкульозу, поширеністю туберкульозного процесу в легенях, анамнезом попереднього лікування.

Імунологічне дослідження периферичної крові хворих основної і контрольної груп проводили двічі — до початку призначення імуномодулятора та через 7–8 тиж. Для одержання референтних значень імунологічних показників клітин крові проведено аналогічне дослідження у 20 донорів крові без клінічних ознак соматичної й інфекційної патології, середній вік яких становив ($38,0 \pm 0,1$) року (від 19 до 57 років).

Під час імунологічного дослідження визначали загальну кількість лейкоцитів крові з підрахуванням вмісту лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів у периферичній крові (ПК). Для обчислення абсолютного вмісту в ПК окремих популяцій лімфоцитів користувалися показниками лейкограми, визначеними на гематологічному аналізаторі ABX-miscros 60. Оцінювали стан фагоцитуючих клітин ПК — моноцитів та гранулоцитів, Т-, В-систем імунітету, природних кілерів, рівень γ -IFN у сироватці крові, його продукцію мононуклеарами ПК та щільність інтерферонових рецепторів IFN- γ R1.

За допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (цитофлуориметр FACSCalibur, Канада) з використанням моноклональних антитіл до диференціювальних антигенів (BESCKMAN COULTER, США) проводили фенотипування лімфоцитів і визначали відносний та абсолютний вміст пан-Т-клітин, Т-хелперів/індукторів (CD4⁺8⁺-лімфоцитів), цитотоксичних Т-клітин (CD4⁺8⁺-лімфоцитів), В-лімфоцитів (CD3⁺19⁺-лімфоцитів) і природних кілерів (CD3⁺16⁺-лімфоцитів). Вміст клітин з рецепторами до гамма-інтерферону CD119⁺-лімфоцитів також оцінювали проточною цитометрією, а для фенотипування використовували анти-CD119- моноклональні антитіла (BD Biosciences, США). Проліферативну відповідь лімфоцитів на ФГА вивчали в реакції бластотворення (РБТЛ) [6].

Функціонування В-клітин характеризували за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, які визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, РФ) [11].

Рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього та малого розмірів оцінювали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, РФ) і визначенням результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США) [11].

Стан фагоцитарної ланки імунітету характеризували за вмістом гранулоцитів та моноцитів у крові, їхньою здатністю до поглинання тест-об'єктів, мічених флюорохромами, та рівнями кисеньзалежного метаболізму їх — за визначенням спонтанних рівнів активних форм кисню (АФК) (з використанням ДХФДА) та за стимулювання зимозаном, з обчисленням коефіцієнта стимуляції за їхнім відношенням, які визначали методом проточної цитофлуориметрії [7, 13].

Цифровий матеріал перевірено на нормальний розподіл величин [8], на підставі чого визначали варіанти подальшої статистичної обробки даних за методами параметричної (одно- і двобічний t-тест Стьюдента) та непараметричної (одно- і двовибірковий критерій Уїлкоксона) статистики за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакета Microsoft Office Professional 2007 (ліцензія RussianAcademic OPEN NoLevel № 43437596). Результати представляли у вигляді кількості хворих у групі (n), середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). Критеріальні значення обчислювали за рівня значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час аналізу виявлено такі статистично підтверджені результати. Застосування бактеріального пептидоглікану «Бластомуніл» у комплексній терапії хворих на деструктивний туберкульоз легень супроводжувалося ($p < 0,05$) зниженням у периферичній крові хворих кількості лейкоцитів, частково — за рахунок лімфоцитів, що супроводжувалося зростання відносної кількості Т-хелперних клітин, стимуляцією функціональної активності моноцитів через зростання АФК та зниженням рівня ЦІК середнього розміру від ($48,0 \pm 4,2$) до ($29,2 \pm 5,0$) ум. од. (табл. 1). У контрольній групі хворих таких змін не спостерігалось ($p > 0,05$).

Одночасно у хворих основної групи після курсу лікування «Бластомунілом» на тлі поліхі-

Таблиця 1. Динаміка деяких імунологічних показників у хворих на туберкульоз легень залежно від застосування імуномодулятора в комплексній протитуберкульозній хіміотерапії ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n = 20)	Контрольна група (n = 24)		Основна група (n = 22)	
		Дослідження		Лікування імуномодулятором	
		1-ше	2-ге	До	Після
Вміст лейкоцитів, 10^9 /л	$6,8 \pm 0,4$	$9,5 \pm 0,9$	$10,0 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,5^{\#}$
Абсолютний вміст лімфоцитів, 10^9 /л	$2,34 \pm 0,16$	$2,72 \pm 0,26$	$2,68 \pm 0,16$	$2,24 \pm 0,16$	$1,84 \pm 0,14^{\#}$
Відносна кількість Т-хелперів ($CD4^+$), %	$38,6 \pm 1,2$	$37,1 \pm 2,3$	$38,7 \pm 2,2$	$40,5 \pm 1,8$	$45,8 \pm 2,1^{\#}$
Продукція активних форм кисню в моноцитах, стимульованих зимозаном, ум. од.	$179,8 \pm 12,7$	$163,0 \pm 23,4$	$182,7 \pm 28,2$	$174,2 \pm 10,5$	$204,5 \pm 6,9^{\#}$
Рівень ЦІК середнього розміру, ум. од.	$8,6 \pm 3,5$	$43,0 \pm 6,1$	$36,8 \pm 4,8$	$48,0 \pm 4,2$	$29,2 \pm 5,0^{\#}$

Примітка. $\#$ Різниця показника в динаміці лікування статистично підтверджена ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка показника щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові у хворих на туберкульоз легень залежно від застосування імуномодулятора в комплексній протитуберкульозній хіміотерапії ($M \pm m$), ум. од.

Показник	Здорові особи (n = 20)	Контрольна група (n = 24)		Основна група (n = 22)	
		Дослідження		Лікування імуномодулятором	
		1-ше	2-ге	До	Після
Лімфоцити	$20,1 \pm 1,6$	$33,1 \pm 5,3$	$14,8 \pm 1,3 \downarrow$	$21,6 \pm 1,6$	$22,2 \pm 2,6$
Моноцити	$58,5 \pm 3,5$	$106,7 \pm 18,2$	$67,6 \pm 7,5 \downarrow$	$99,3 \pm 9,4$	$151,2 \pm 19,1 \uparrow$
Гранулоцити	$48,1 \pm 4,8$	$69,1 \pm 8,2$	$48,0 \pm 7,0 \downarrow$	$53,6 \pm 3,5$	$60,7 \pm 5,9 \uparrow$

Примітка. $\uparrow \downarrow$ — Статистично підтверджений за U-критерієм Уїлкоксона напрямок змін: збільшилося/зменшилося ($p < 0,05$).

міотерапії спостерігалось вірогідне підвищення щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові, максимально — на моноцитах (табл. 2). При цьому у хворих на ХРДТБ контрольної групи помічено протилежну динаміку цього показника, тобто зниження щільності рецепторів до γ -IFN на лейкоцитах крові.

Позитивний характер змін імунологічної реактивності супроводжувався позитивним терапевтичним ефектом лікування. Так, унаслідок додаткового застосування «Бластомунілу» в комплексному лікуванні хворих на ХРДТБ у хворих основної групи скоротилися строки розсмоктування інфільтративних змін у легенях до ($3,8 \pm 0,8$) міс порівняно з ($7,3 \pm 0,6$) міс ($p < 0,05$) у контрольній групі. До $57,1 \pm 2,3$ збільшився відсоток хворих, у яких зникли каверни в легенях, порівняно з ($26,3 \pm 1,6$) % у контрольній групі ($p < 0,05$) і в цілому скоротився термін перебування хворих у стаціонарі до ($6,1 \pm 0,4$) міс порівняно з ($7,9 \pm 0,5$) міс ($p < 0,05$) у пацієнтів контрольної групи.

Побічними ефектами «Бластомунілу» були гіпертермія, яка спостерігалась у 4 із 22 хворих (18,2%), та інфільтрат у місці ін'єкції — у 3 із 22 хворих (13,6%), що супроводжувалися болем у суглобах, нездужанням протягом від 2—3 год до одної доби, слабшали та зникали при 2- або 3-й ін'єкції й не потребували відміни препарату. З огляду на мож-

ливість таких побічних ефектів препарат не призначали хворим з лихоманкою, а також з полівалентною медикаментозною алергією в анамнезі.

Висновки

Застосування бактеріального пептидоглікану «Бластомунілу» в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень сприяє ($p < 0,05$) зниженню в периферичній крові хворих кількості лейкоцитів та лімфоцитів, що супроводжується перерозподілом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, а саме — зростанням відносної кількості Т-хелперних клітин, а також зниженням рівня ЦІК середнього розміру.

Ефект застосування препарату також виявляється збільшенням щільності рецепторів до гамма-інтерферону на поверхні моноцитів та стимуляцією їхньої функціональної активності, що відображається зростанням активності кисень-залежного метаболізму цих клітин.

Позитивний характер змін імунологічної реактивності поєднується з позитивним терапевтичним ефектом лікування, а саме: скороченням строків розсмоктування інфільтративних змін у легенях, збільшенням відсотка хворих, у яких зникли каверни в легенях, та скороченням термінів перебування хворих у стаціонарі.

Список літератури

1. Бабик А.И. Иммуноterapia мастопатии [Электронный ресурс] // Здоровье Украины.— 2007.— № 4 (7).— Режим доступа: <http://mazg.com.ua/article/94.html>.
2. Бластомуніл® (Blastomunyl). Инструкция по применению.— Режим доступа: <http://compendium.com.ua/info/168041>.
3. Болоховська В.А., Васильев В.І., Нагорна О.В. Бластомуніл. Природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій.— ЗАТ «Біофарма», 2010.— 29 с.
4. Васильева Е.В. и др. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // Клини. лаб. диагност.— 2013.— № 5.— С. 21—26.
5. Васильева Е.В. и др. Применение иммуноферментного анализа для оценки гуморального и клеточного иммунного ответа при туберкулезе // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: матер. междунар. конф. / Под. ред. А.Б. Жебуна.— СПб: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2010.— 6 с.
6. Григорьева М.П., Копелян И.И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека // Бюл. экспер. биол. и мед.— 1972.— Т. 74, № 8.— С. 119—122.
7. Ковальчук Л.В. и др. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа.— М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 2001.— 81 с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
9. Лемко О.І. та ін. Комплексне відновлювальне лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень І стадії з використанням імуномодулятора // Укр. пульмонол. журн.— 2012.— № 3.— С. 38—43.
10. Мосієнко В.С. та ін. Ефективність вітчизняного імуномодулятора Бластомунілу в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2007.— № 5.— С. 91—94.
11. Пликанчук О.В. та ін. Результати лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень при використанні імуномодулятора мурамілпептидного ряду // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— №3.— С. 195—196.
12. Спіженко Ю. та ін. Місце імуномодулюючої терапії в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 80—85;
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз», Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.
14. Феценко Ю.І. и др. Возможности применения иммуномодулирующего препарата ликопад в пульмонологии // Астма и аллергия.— 2012.— № 1.— С. 62—66.
15. Феценко Ю.І. и др. Возможности применения иммуномодулирующего препарата ликопад в пульмонологии // Астма и аллергия.— 2012.— № 1.— С. 62—66.
16. Феценко Ю.І., Черенько С.А., Литвиненко Н.А., Барбова А.І. Ефективність стаціонарного лікування больних хіміорезистентним туберкульозом легких на момент закінчення інтенсивної фази хіміотерапії // Укр. хіміотер. журн.— 2010.— № 1/2.— С. 33—37.

Е.М. Рекалова, Ю.А. Матвиенко, О.Р. Панасюкова, Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, Н.А. Литвиненко, Е.А. Рева, С.Г. Ясырь, М.Б. Сингаевский

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Опыт применения бактериального пептидогликана в комплексной терапии больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких

Цель исследования — усовершенствование метода лечения больных туберкулезом путем дополнительного применения на фоне специфической противотуберкулезной терапии препарата с иммуностропным действием бактериального пептидогликана «Бластомунил».

Материалы и методы. Обследовано 46 больных химиорезистентным деструктивным туберкулезом легких (ХРДТБ) и 20 доноров крови. 22 пациентам (основная группа) дополнительно в интенсивную фазу специфической противотуберкулезной терапии назначали иммуномодулирующий препарат «Бластомунил». Группу сравнения составили 24 больных, которым назначали соответствующие режимы химиотерапии без иммуномодулирующего препарата. Методом двухцветной проточной лазерной цитометрии с использованием моноклональных антител проведено фенотипирование Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, дана оценка состояния фагоцитирующих клеток периферической крови, определена плотность интерфероновых рецепторов IFN- γ R1. Методом иммуноферментного анализа установлены уровни Ig A, M, G, ЦИК.

Результаты и обсуждение. У больных основной группы, в отличие от контрольной, применение «Бластомунилы» в комплексной терапии привело к снижению в периферической крови количества лейкоцитов, частично — за счет лимфоцитов, что сопровождалось повышением относительного количества Т-хелперных клеток, стимуляцией функциональной активности моноцитов за счет увеличения активных форм кислорода, снижением уровня ЦИК среднего размера, повышением плотности рецепторов к γ -IFN на лейкоцитах крови, максимально — на моноцитах. В основной группе сократились сроки рассасывания инфильтративных изменений в легких до $(3,8 \pm 0,8)$ мес по сравнению с $(7,3 \pm 0,6)$ мес в контрольной ($p < 0,05$), у $(57,1 \pm 2,3)$ % больных исчезли каверны в легких по сравнению с $(26,3 \pm 1,6)$ % в контроле ($p < 0,05$), сократился срок пребывания больных в стационаре до $(6,1 \pm 0,4)$ мес по сравнению с $(7,9 \pm 0,5)$ мес в контроле ($p < 0,05$).

Выводы. Применение бактериального пептидогликана «Бластомунил» в комплексной терапии больных ХРДТБ легких приводит к снижению в периферической крови количества лейкоцитов и лимфоцитов, что сопровождается перераспределением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (повышением содержания Т-хелперных клеток), а также к снижению уровня ЦИК среднего размера. Эффект применения препарата проявляется также увеличением плотности рецепторов к гамма-интерферону на поверхности моноцитов и стимуляцией функциональной активности этих клеток, что выражается повышением активности их кислородзависимого метаболизма. Позитивный характер изменений иммунологической реактивности подтверждается терапевтическим эффектом лечения, а именно: сокращением сроков рассасывания инфильтративных изменений в легких, увеличением процента больных, у которых исчезли каверны в легких, и уменьшением сроков пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: химиорезистентный деструктивный туберкулез легких, бактериальный пептидогликан, иммунная система, гамма-интерферон.

O.M. Rekalova, Yu.O. Matvienko, O.R. Panasiukova, K.F. Chernushenko, L.P. Kadan, N.A. Litvinenko, O.A. Reva, S.G. Yasyr, M.B. Singaievskiy
SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The experience of using bacterial peptidoglycan in combined therapy of patients with drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis

Objective – the improvement of the treatment of patients with drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis (DRDPTB) with the additional use of the immunomodulatory drug – bacterial peptidoglycan «Blastomunil» in combination with specific anti-TB drug therapy.

Materials and methods. Were examined 46 patients with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) and 20 healthy individuals (blood donors). 22 patients (main group) were prescribed the immunomodulatory drug «Blastomunil» in the intensive phase of the anti-TB drug therapy. 24 patients were in the control group with only appropriate chemotherapy regimens without the immunomodulator. The method of two-color flow cytometry was used with application of monoclonal antibodies for phenotyping of T and B-lymphocytes, natural killer cells and assessed the state of phagocytes of peripheral blood, defined the density of receptors for gamma-interferon on the surface of blood cells. The levels of serum immunoglobulins A, M, G and circulating immune complexes (CIC) were measured by ELISA-method.

Results and discussion. The use of Blastomunil in combination with anti-TB drug therapy in main group resulted in reduction of peripheral blood leukocytes number (partly due to lymphocytes), increase in the percentage of T-helper cells, stimulation of monocytes functional activity (increase in reactive oxygen species), reduction of the CIC in blood and increase in the number of leukocyte receptors for γ -IFN (the most expressed on monocytes) in contrast to the control group. In main group terms of resorption of infiltrative changes in the lungs reduced to (3.8 ± 0.8) months ((7.3 ± 0.6) months in the control group, $p < 0.05$), the percentage of patients with closed cavities in the lungs increased to $(57.1 \pm 2.3) \%$ ($(26.3 \pm 1.6) \%$ in control group, $p < 0.05$), duration of hospital stay reduced to (6.1 ± 0.4) months ((7.9 ± 0.5) months in the control group, $p < 0.05$).

Conclusions. The use of the bacterial peptidoglycan Blastomunil in the complex with anti-TB drug therapy in patients with drug-resistant destructive TB leads to reduction of the number of leukocytes and lymphocytes, increase in the percentage of T-helper cells, reduction of the CIC in their peripheral blood. Effect of the drug was an increase in density of leukocyte receptors for gamma-interferon on the surface of monocytes and stimulation of their functional activity with increased activity of oxygen-dependent metabolism of these cells. The positive effect of the revealed immunological changes was confirmed by the therapeutic effect of treatment: the reduction of infiltrative changes in the lungs, increase the percentage of patients with closed cavities in the lungs and shorten hospital stay.

Key words: drug-resistant destructive pulmonary tuberculosis, bacterial peptidoglycan, immune system, gamma-interferon.

Контактна інформація:

Рекалова Олена Михайлівна, д. мед. н., зав. лабораторії клінічної імунології
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-42-22. E-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 13 листопада 2014 р.