



І.Л. Платонова¹, М.І. Сахелашвілі², О.А. Ткач¹, Н.Є. Лаповець¹,
Г.Д. Штибель², О.В. Омелян³, Р.М. Тупичак³, М.К. Новосад³, А.Й. Щенський³

¹ ДУ «Львівський науково-дослідний інститут епідеміології і гігієни МОЗ України»

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

Динаміка змін у системі імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування

Мета роботи — вивчити динаміку змін у системі імунітету хворих із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень (МРТБ) протягом інтенсивної фази лікування.

Матеріали та методи. Досліджували зміни в системі фагоцитарного, Т-клітинного, специфічного протитуберкульозного, гуморального імунітету протягом інтенсивної фази хіміотерапії (до лікування, 3,5—4 міс, 8 міс хіміотерапії) у 28 хворих із вперше діагностованим МРТБ легень.

Результати та обговорення. Хіміотерапія в інтенсивну фазу лікування сприяла нормалізації специфічної протитуберкульозної та гуморальної ланок імунітету у 35,7 % хворих, Т-клітинного — у 14,2 %. Порухення в системі специфічного захисту на рівні початкових значень утримувалися у третини пацієнтів. У 28,6 % осіб на тлі Т-клітинного імунодефіциту констатували посилення проліферативної активності сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, процесів антитілотворення IgA (25,0 %), IgM (17,9 %), у 16,7 % — зростання рівнів циркулюючих імунних комплексів, у 28,5 % — зниження кисне-незалежного метаболізму гранулоцитарних лейкоцитів.

Висновки. Порівняльний аналіз результатів імунологічних досліджень у хворих на мультирезистентний туберкульоз під час інтенсивної фази лікування може слугувати контролем активності процесу та оцінкою ефективності лікування.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, зміни в системі імунітету, хіміотерапія.

На сьогодні майже в усіх регіонах України спостерігаються стабілізація та зменшення рівня захворюваності на туберкульоз (ТБ). Порівняно з 2014 р. показник захворюваності зменшився на 0,8 та становив 70,5 на 100 тис. населення. Водночас збільшується кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), інфекційно небезпечних та невиліковних випадків захворювання. Кількість випадків МРТБ в Україні зросла від 3329 у 2009 р. до 8024 випадків у 2015 р. У 2014 р. наша країна вперше ввійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем щодо МРТБ (2/3 частки світового МРТБ) [4—6, 16]. Стрімке зростання кількості випадків МРТБ

зумовлено низкою соціальних, організаційних та медикобіологічних чинників. Одна із основних причин — низька результативність лікування хворих на МРТБ [1, 2, 7, 12, 15]. Лікування є єдиною керованою ланкою у розриві епідемічного ланцюга туберкульозу. Це основа всіх національних програм з туберкульозу. За поганого лікування кількість джерел інфекції збільшується вдвічі. В разі раннього діагностування і вчасно розпочатої терапії кількість хворих зменшується на 80,0 %. Ефективне лікування — запорука профілактики туберкульозу [7, 8, 11, 14].

Встановлено також, що імунологічна реактивність організму значно впливає на виникнення, перебіг, ефективність лікування та регресії туберкульозного запалення [3, 9, 10, 13]. Тому вивчення характеру порушень у системі імунітету хворих на МРТБ відкриває перспективи для засто-

сування цілеспрямованої імуномодулювальної терапії як одного із можливих варіантів підвищення результативності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у згаданій категорії хворих. Моніторингові імунологічні дослідження контрольованого періоду стаціонарного лікування змальовують картину імунологічних зрушень протягом усього етапу хіміотерапії (ХТ), надають об'єктивний підхід до вибору заходів щодо усунення наявних порушень у найкритичнішій точці АМБТ, характеризують активність процесу та ефективність лікування, що й визначає актуальність означеного напрямку досліджень.

Матеріали та методи

Вивчення характеру змін у системі фагоцитарного, Т-, В-клітинного та специфічного протитуберкульозного імунітету протягом інтенсивної фази лікування, тобто до початку АМБТ, 3,5–4 міс лікування, 7,5–8 міс АМБТ проводили у 28 хворих на вперше діагностований деструктивний МРТБ легень, які перебували на стаціонарному етапі лікування у КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр». У групі переважали чоловіки 67,9 % (19), частка осіб жіночої статі становила 28,3 % (9). Дисемінований процес діагностували у 67,9 % (19) осіб, інфільтративну форму – у 32,1 % (9). Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до двох основних антимікобактеріальних препаратів (АМБП) І ряду – ізоніазиду (Н) і рифампіцину (R) констатували у 10,7 % (3), до RH + інші АМБП І ряду – у 25,0 % (7), до RH + АМБП І і II ряду – у 28,6 % (8), розширену резистентність – у 35,7 % (10) пацієнтів. Схему лікування хворих на МРТБ легень назначали з урахуванням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до АМБП відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої» медичної допомоги. Туберкульоз», затвердженої наказом МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.

Динаміку змін у системі імунітету упродовж інтенсивної хіміотерапії вивчали за показниками загальної кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК) у реакції спонтанного розеткотворення з еритроцитами барана (Е-РУК) та їх проліферативної активності у реакції бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА), які характеризували Т-клітинну ланку захисту. Специфічний протитуберкульозний імунітет оцінювали за показниками імунного розеткотворення (І-РУК) та РБТЛ з туберкуліном (ППД-Л). Бласттрансформівну активність лімфоцитів з

мітогенами ФГА (фірма Reanal, США) та ППД-Л досліджували за мікрометодом І.І. Копеляна, М.П. Григор'євої. Фагоцитарну ланку захисту вивчали за показниками 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 (ЦК). Імунологічні тести визначали за загальноприйнятими методиками. Межі норми встановлювали на підставі результатів досліджень, проведених у 30 практично здорових донорів.

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

Результати та обговорення

На початковому етапі лікування виявили низку суттєвих порушень імунного гомеостазу у хворих на вперше діагностований МРТБ легень. Встановлено, що специфічне запалення, спричинене мультирезистентними штамми МБТ, супроводжувалося виразним лейкоцитозом: $(11,2 \pm 0,5) \cdot 10^3/\mu\text{l}$ відносно $(6,7 \pm 0,5) \cdot 10^3/\mu\text{l}$ у донорів ($p < 0,001$); функціональними порушеннями фагоцитарного захисту зі зменшенням кількості фагоцитозоактивних клітин ФІ до $(56,4 \pm 2,4) \%$ за норми $(67,1 \pm 3,1) \%$ ($p < 0,01$); недостатністю кисненезалежного метаболізму гранулоцитів, на що вказували значення КЛБ – $(70,4 \pm 1,5)$ і $(78,6 \pm 2,4) \%$ відповідно ($p < 0,05$); різким посиленням окисно-відновних процесів нейтрофільних лейкоцитів, НСТ – $(22,2 \pm 0,9) \%$ за норми $(9,3 \pm 0,8) \%$ ($p < 0,01$; таблиця).

Неповноцінність фагоцитарного захисту при МРТБ легень поєднувалася з Т-клітинним супресивним станом, вираженим зменшенням у 1,6 разу загальної кількості Т-лімфоцитів, Е-РУК – $(29,4 \pm 2,3)$ відносно $(46,1 \pm 2,8) \%$ у донорів ($p < 0,01$) та кількості проліферованих під дією ФГА клітин, РБТЛ із ФГА – $(27,7 \pm 1,4) \%$ і $(45,6 \pm 2,1) \%$ відповідно ($p < 0,01$).

Математичні обчислення середньоарифметичного показника та стандартної похибки від середньоарифметичного значення для показників І-РУК та РБТЛ з ППД-Л, які характеризують специфічну імунну відповідь, вказали на вірогід-

Таблиця. Динаміка змін у системі імунітету хворих на МРТБ протягом інтенсивної фази лікування (М ± m)

Показник	Донори (n = 30)	До початку АМБТ (n = 28)	3,5—4 міс АМБТ	8 міс АМБТ
Загальні лейкоцити	6,7 ± 0,5	11,2 ± 0,5*	10,2 ± 0,6*	8,1 ± 0,9 [#]
ФЧ	6,8 ± 0,5	6,4 ± 0,8	5,1 ± 0,5*	4,8 ± 0,7*
ФІ, %	67,1 ± 3,1	56,4 ± 2,4*	55,9 ± 3,5*	47,7 ± 3,3*
НСТ, %	9,3 ± 0,8	22,2 ± 0,9*	19,3 ± 1,0*	17,2 ± 1,2* [#]
КЛБ, %	78,6 ± 2,4	70,4 ± 1,5*	71,4 ± 1,8*	73,1 ± 2,0
Е-РУК, %	46,1 ± 2,8	29,4 ± 2,3*	31,1 ± 3,3*	32,9 ± 1,9*
РБТЛ з ФГА, %	45,6 ± 2,1	27,7 ± 1,4*	31,4 ± 2,5*	32,2 ± 1,7*
І-РУК, %	4,2 ± 0,3	8,8 ± 0,4*	7,5 ± 0,2* [#]	7,1 ± 0,6* [#]
РБТЛ з ППД-Л, %	1,3 ± 0,2	2,7 ± 0,2*	3,8 ± 0,4* [#]	2,2 ± 0,1* [#]
IgA, г/л	1,88 ± 0,11	5,35 ± 0,10*	4,27 ± 0,15*	3,85 ± 0,23* [#]
IgM, г/л	1,15 ± 0,09	3,25 ± 0,14*	2,92 ± 0,17*	2,25 ± 0,11* [#]
IgG, г/л	12,8 ± 1,5	25,4 ± 2,5*	32,8 ± 3,2*	31,8 ± 2,6*
IgE, МО	62,5 ± 9,4	155,2 ± 6,7*	124,7 ± 8,3* [#]	115,4 ± 7,5* [#]
ЦІК, од. опт. щільн.	78,1 ± 5,6	161,1 ± 7,3*	127,4 ± 9,1* [#]	116,1 ± 8,4* [#]

Примітка. *Різниця вірогідна відносно показників донорів (p < 0,05—0,001). [#]Різниця вірогідна відносно початкових значень (p < 0,05—0,001).

не зростання їхніх величин у разі специфічного запалення, спричиненого мультирезистентними штамми МБТ, порівняно з контролем.

Показники імунних розеткотворчих комплексів, І-РУК і проліферованих під дією ППД-Л специфічних Т-лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л зростали в 2,1 разу і становили: І-РУК — (8,8 ± 0,4) % відносно (4,2 ± 0,3) % у донорів, РБТЛ з ППД-Л — (2,7 ± 0,2) і (1,3 ± 0,2) % відповідно (p < 0,001).

Разом із тим, аналізуючи особливості специфічної імунної відповіді у кожного хворого, встановлено, що лише у 46,4 % (13) осіб була збалансована імунна відповідь на дію мікобактеріального антигену, яка супроводжувалася збільшенням субпопуляції сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів та посиленням їхньої проліферативної активності. У 53,6 % (15) хворих зауважено дисфункційні порушення в системі специфічного протитуберкульозного захисту, зумовлені невідповідністю кількості фракції імуноспецифічних Т-лімфоцитів І-РУК (3,6 %) або слабовиразною проліферативною здатністю специфічних Т-лімфоцитів на дію туберкуліну (46,4 %). Повну туберкулінову анергію за показниками РБТЛ з ППД-Л констатували у 32,1 % (9), часткову — у 10,7 % хворих на МРТБ легень.

Під час госпіталізації спостерігалось посилене активування В-ланки імунітету зі зростанням у середньому в 2,3 разу порівняно з донорами показників IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК, що характеризувало високий рівень антигенного навантаження і відповідно посилене антитіло творення з подальшим зростанням рівня циркулюючих імунних комплексів.

Після 3,5—4 міс курсу АМБТ у хворих на вперше діагностований МРТБ легень вірогідні позитивні зміни констатували лише в системі специфічного протитуберкульозного та у гуморальній ланці імунітету. На тлі 3,5—4-місячної хіміотерапії вірогідно зменшувався пул специфічних Т-лімфоцитів, який становив (7,5 ± 0,2) порівняно з (8,8 ± 0,4) % до початку АМБТ (p < 0,05), та у 12,0 % пацієнтів відновлювалася чутливість специфічних Т-лімфоцитів до туберкуліну. Показники РБТЛ з ППД-Л зростали в 1,4 разу від початкових і становили (3,8 ± 0,4) і (2,7 ± 0,2) % відповідно (p < 0,05). На цьому етапі лікування (3,5—4 міс ХТ) у хворих на МРТБ значно сповільнилися процеси антитілотворення: відповідно IgA (4,27 ± 0,15) і (5,35 ± 0,10) г/л (p > 0,05); IgM (2,92 ± 0,17) і (3,25 ± 0,14) г/л (p > 0,05), IgE (124,7 ± 8,3) і (155,2 ± 6,7) МО (p < 0,05) та ЦІК (127,4 ± 9,1) і (161,1 ± 7,3) од. опт. щільн. (p < 0,05), що вказувало на зменшення антигенного навантаження внаслідок ефектної дії АМБП.

На проміжному відрізку стаціонарного етапу АМБТ (3,5—4 міс ХТ) зменшилося специфічне антигенне навантаження внаслідок дії АМБП в середньому у третини пацієнтів. Знизився пул специфічних Т-лімфоцитів у 32,1 % осіб, проліферативної активності специфічних Т-лімфоцитів у реакції з РБТЛ з ППД-Л у 28,6 %. У 25,0 % хворих на тлі лікування зникла толерантність імуноспецифічних Т-лімфоцитів до туберкуліну. ХТ-показники І-РУК утримувалися на рівні початкових у 57,2 % обстежених, зростали у 10,7 %. Ознаки повної або часткової туберкулінової анергії залишалися у 17,9 і 10,7 % хворих відповідно. На зменшення рівня антигенного навантаження й відпо-

відно ступеня ендогенної інтоксикації вказували також позитивні динамічні зміни в системі гуморального імунітету, які характеризувалися сповільненням процесів антигілотворення IgA, IgE у 75,0 % осіб, IgM — у 60,7 % та імунного комплексоутворення, ЦІК — у 75,0 % хворих.

Показники Т-клітинного захисту — Е-РУК, РБТЛ з ФГА та фагоцитарної ланки імунітету — ФІ, ФЧ, НСТ, КЛБ вірогідно не відрізнялися та утримувалися на рівні початкових значень (див. таблицю).

Отже, 3,5–4-місячна тривалість інтенсивної АМБТ сприяла зниженню специфічного антигенного навантаження у третини хворих на МРТБ легень (32,1 %), що вказувало на ефективність АМБП та сприятливий перебіг специфічного процесу. Саме на цьому етапі стаціонарного лікування у хворих без позитивної імунодинаміки важливо провести комплексну оцінку клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних і загальнолабораторних досліджень для визначення подальших дій щодо можливої корекції специфічного лікування з залученням засобів патогенетичної дії (дезінтоксикаційна, імуномодулювальна терапія та ін.).

Аналіз імунологічних досліджень у хворих на МРТБ на етапі завершення інтенсивної фази стаціонарного лікування засвідчив вірогідне зменшення відносно початкових значень загальної кількості лейкоцитів: відповідно $(8,1 \pm 0,9) \cdot 10^3/\mu\text{л}$ та $(11,2 \pm 0,5) \cdot 10^3/\mu\text{л}$ ($p < 0,05$) за норми $(6,7 \pm 0,5) \cdot 10^3/\mu\text{л}$ ($p > 0,05$). Зменшувалися до нижньої межі норми кількість ФІ — $(47,7 \pm 3,3)$ відносно $(56,4 \pm 2,4)$ % до АМБТ ($p > 0,05$) за норми $(67,1 \pm 3,1)$ % ($p < 0,05$); ФЧ — $(4,8 \pm 0,7)$ відносно $(6,4 \pm 0,8)$ % ($p > 0,05$) за норми $(6,8 \pm 0,5)$ % ($p < 0,05$). Вірогідно зменшувалася відносно початкових величин активність киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, НСТ — $(17,2 \pm 1,2)$ відносно $(22,2 \pm 0,9)$ % ($p < 0,05$) за норми $(9,3 \pm 0,8)$ % ($p < 0,05$). Практично утримувалися на рівні початкових показники катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів — $(73,1 \pm 2,0)$ відносно $(70,4 \pm 1,5)$ % до АМБТ ($p > 0,05$) та $(78,6 \pm 2,4)$ % у донорів ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що недостатність фагоцитарного захисту, яку виявляли у хворих на МРТБ до початку курсу АМБТ, в процесі лікування у частини пацієнтів посилювалася. Після завершення хіміотерапії у 28,5 % хворих констатували зниження показників КЛБ, у 17,8 % — зменшення на 15–20 % кількості фагоцитозоактивних клітин з величиною ФІ на межі нижньої межі норми, а у 32,1 % хворих ФІ знижувався на 21–35 % та виходив за її межі.

На час завершення інтенсивної фази лікування намітилися позитивні тенденції щодо збільшення Т-лімфоцитарного пулу Е-РУК — $(32,9 \pm 1,9)$ порівняно з $(29,4 \pm 2,3)$ % до АМБТ ($p > 0,05$) за норми $(46,1 \pm 2,8)$ % ($p < 0,05$) та відновлення їхньої функціональної активності у реакції РБТЛ з ФГА — $(32,2 \pm 1,7)$ і $(27,7 \pm 1,4)$ % відповідно ($p > 0,05$) за норми $(45,6 \pm 2,1)$ % ($p < 0,05$). Відновилися до нормальних величин загальна кількість Т-лімфоцитів та їхня функціональна активність лише у 17,9 % хворих.

Інтенсивна АМБТ стаціонарного етапу лікування сприяла зниженню напруженості в системі специфічного імунітету хворих, що підтверджувалося вірогідним зменшенням кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів І-РУК — $(7,1 \pm 0,6)$ порівняно з $(8,8 \pm 0,4)$ % до лікування ($p < 0,05$) за норми $(4,2 \pm 0,3)$ % ($p < 0,05$) та їхньої проліферативної активності РБТЛ з ППД-Л, яка становила $(2,2 \pm 0,1)$ і $(2,7 \pm 0,2)$ % ($p < 0,05$) та $(1,3 \pm 0,2)$ % у донорів ($p < 0,05$). Після 8-місячного курсу інтенсивної АМБТ загалом у 42,8 % хворих нормалізувалися (32,1 %) або знизилися (10,7 %) показники РБТЛ з ППД-Л. У 28,6 % обстежених спостерігалися вияви туберкулінової анергії, у 28,6 % посилювалася специфічно залежна проліферація сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів. Унаслідок дії АМБП нормалізувалися показники популяції специфічних Т-лімфоцитів І-РУК у 35,7 % обстежених, у 64,3 % простежувалася тенденція до їхнього зниження. Все це дає підставу стверджувати, що ХТ в інтенсивну фазу лікування знімає напруженість у системі специфічного захисту та є високоефективною у третини хворих на вперше діагностований МРТБ легень (32,1 % за показниками РБТЛ з ППД-Л, 35,7 % — за І-РУК). У 28,6 % осіб була туберкулінова анергія. Ще у 28,6 % хворих проліферативна активність специфічних Т-лімфоцитів зростала, що вказувало на активне специфічне запалення та малоефективну хіміотерапію.

Активізація процесів у гуморальній ланці імунітету залежить від рівня антигенного навантаження. За ефективною дією АМБП ступінь антигенного навантаження падає, відповідно сповільнюються процеси антигілотворення. Наприкінці курсу інтенсивної фази стаціонарного лікування вірогідно знижувалися порівняно з початковими вміст IgA — $(3,85 \pm 0,23)$ і $(5,35 \pm 0,10)$ г/л ($p < 0,001$); IgM — $(2,25 \pm 0,11)$ та $(3,25 \pm 0,14)$ г/л ($p < 0,001$); IgE — $(115,4 \pm 7,5)$ і $(155,2 \pm 6,7)$ МО ($p < 0,05$); ЦІК — $(116,1 \pm 8,4)$ і $(161,1 \pm 7,3)$ од. опт. щільн. ($p < 0,05$). Проте середньоарифметичні значення названих показників (IgA, IgM, IgE, ЦІК) після завершення курсу АМБТ зали-

шалися вірогідно вищими порівняно з нормою. Нормалізувалися рівні IgA у 46,4 %, IgM — у 50,0 %, IgE — у 85,7 %, ЦІК — у 42,9 %. Рівень IgG у процесі лікування зростав і наприкінці інтенсивної хіміотерапії становив $(31,8 \pm 2,6)$ г/л відносно ($p < 0,05$). Лише у 25,0 % хворих на тлі АМБТ констатували тенденцію до зниження показників IgG.

Таким чином, на час виписування хворих зі стаціонару на амбулаторний етап лікування в середньому в четвертій частині констатували посилення специфічної імунної відповіді зі збільшенням кількості проліферованих під дією туберкуліну специфічних Т-лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л (у 28,6 %), поглиблення порушень у системі фагоцитарного захисту зі зниженням ферментативно-протеолітичного потенціалу гранулоцитарних лейкоцитів (у 28,6 %) та зростанням фагоцитарної активності нейтрофілів (21,4 %), активування процесів антитілотворення IgA (25,0 %), IgM (17,9 %), ЦІК (17,9 %), що підтверджувало наявність активного специфічного процесу та низьку ефективність хіміотерапії.

Висновки

Специфічне запалення у хворих на МРТБ легень на початковому етапі інтенсивної АМБТ супроводжувалося виразним лейкоцитозом ($p < 0,001$), функціональними порушеннями фагоцитарного захисту зі зменшенням кількості фагоцитозоактивних клітин ($p < 0,01$), недостатністю кисненезалежного метаболізму гранулоцитів ($p < 0,05$), різким посилення окисно-відновних процесів нейтрофільних лейкоцитів ($p < 0,01$), наявністю (100,0 %) Т-клітинної імуносупресії, активуванням протитуберкульозного імунітету з дисфункційними порушеннями у 53,6 % осіб специфічної імунної відповіді, посиленням у середньому у 2,3 разу відносно норми процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG, IgE і комплексотворення — ЦІК.

Проміжний етап досліджень, 3,5–4 міс інтенсивної хіміотерапії засвідчив приблизно у трети-

ни хворих на МРТБ зменшення специфічного антигенного навантаження, а саме: зменшення пулу специфічних Т-лімфоцитів (32,1 %), зниження їхньої проліферативної активності (28,6), тенденцію до сповільнення процесів антитілотворення IgA, IgM, IgE та імунного комплексотворення ЦІК. Приблизно у 70 % осіб напруженість у системі специфічного імунітету утримувалася або зростала, залишалася активізованою гуморальна імунна відповідь. Таким чином, на згаданому етапі доцільно проводити вибірко-вий комплексний аналіз клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних, загальнолабораторних досліджень для визначення подальших дій щодо можливої корекції специфічного лікування, зокрема доповнення засобами патогенетичної дії.

Після завершення інтенсивної хіміотерапії у 35,7 % хворих із вперше діагностованим МРТБ легень не констатували специфічного антигенного навантаження з нормалізацією показників специфічного протитуберкульозного та гуморальної ланок імунітету, що вказувало на відсутність активного процесу та ефективну хіміотерапію. У третині пацієнтів порушення в системі специфічного захисту утримувалися на рівні початкових, у решті (28,6 %) на тлі Т-клітинного імунодефіциту активізувалася специфічна імунна відповідь із посиленням проліферативної активності сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (28,6 %), процесів антитілотворення IgA (25,0 %), IgM (17,9 %), імунного комплексотворення ЦІК (16,7 %), зниження кисненезалежного метаболізму гранулоцитарних лейкоцитів (КСБ у 28,5 % хворих), що вказувало на активний процес та низьку результативність лікування й високий ризик хронізації процесу.

Моніторингові імунологічні дослідження контрольованого періоду стаціонарного лікування засвідчують картину імунологічних зрушень протягом усього етапу хіміотерапії, надають об'єктивний підхід до вибору заходів щодо усунення порушень у найкритичнішій точці специфічної АМБТ, характеризують активність процесу та ефективність лікування.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі, О.А. Ткач; збір та обробка матеріалу — Н.Є. Лаповець, Г.Д. Штибель, О.В. Омелян, Р.М. Тупичак, М.К. Новосад, А.Й. Щенський; написання тексту — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі; редагування — І.Л. Платонова, М.І. Сахелашвілі.

Список літератури

1. Литвиненко Н.А. Фактори ризику щодо виникнення розширеної та прерозширеної резистентності МБТ серед пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом // Сучасні мед. технол. — 2014. — № 2. — С. 36–42.
2. Мельник В.М., Новожилова І.О., Матусевич В.Г. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні // Укр. мед. час. — 2013. — № 6. — С. 26–28.
3. 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.
4. Петренко В.І., Долинська М.Г. Об'єднуймося, щоб покласти край туберкульозу! // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 1. — С. 5–6.
5. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник /

- МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України», Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України»; уклад. Нізова Н.М., Павлова О.В., Щербінська А.М. та ін. — К.: «Бланк-Прес», 2015. — С. 116.
6. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 1. — С. 5–9.
 7. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. — 2013. — № 2. — С. 5–14.
 8. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. Організаційні підходи до виявлення і лікування хворих на туберкульоз із резистентністю до антимікобактеріальних препаратів (методичний посібник). Організаційні підходи до виявлення і лікування хворих. — [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://ifr.pulm/ftp1/metoddoc/posibnuk_2_2013.
 9. Чернушенко Е.Ф., Панасюкова А.Р. Иммунологические механизмы прогрессирования туберкулеза // Экологичні проблеми у фтизіатрії і пульмонології: матер. наук.-практ. конф. — К., 2004. — С. 222–225.
 10. Aleman M., Garcia A., Saab M. et al. Mycobacterium tuberculosis — inducet activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2002. — Vol. 27. — P. 583–592.
 11. Anibarro L. et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14, N 6. — P. 701–707.
 12. Ciobanu S., Lesnic E., Todoriko L., Haidarli I., Tudos. Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 3 (22). — С. 35–38.
 13. 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.
 14. Lunnroth K. et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care and social development // Lancet. — 2010. — N 375. — P. 1814–1829.
 15. Wahab F. et al. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in patients at tertiary care hospital, Peshawar // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2009. — Vol. 19 (3). — P. 162–164.
 16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. — Geneva: WNO, 2015.

И.Л. Платонова¹, М.И. Сахелашвили², Е.А. Ткач¹, Н.Е. Лаповец¹, Г.Д. Штыбель², О.В. Омелян³, Р.М. Тупычак³, М.К. Новосад³, А.И. Щенный³

¹ГУ «Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МЗ Украины»

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

³КУ ЛОС «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр»

Динамика изменений в системе иммунитета больных мультирезистентным туберкулезом легких на протяжении интенсивной фазы лечения

Цель работы — изучить динамику изменений в системе иммунитета больных с впервые диагностированным мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) легких на протяжении интенсивной фазы лечения.

Материалы и методы. Исследование изменений в системе фагоцитарного, Т-клеточного, специфического противотуберкулезного, гуморального иммунитета на протяжении интенсивной фазы химиотерапии (до лечения, 3,5–4 мес, 8 мес химиотерапии) проведено у 28 больных с впервые выявленным МРТБ легких.

Результаты и обсуждение. Химиотерапия интенсивной фазы лечения способствовала нормализации специфического противотуберкулезного и гуморального звеньев иммунитета у 35,7 %, Т-клеточного — у 14,2 % пациентов. Нарушения в системе специфической защиты на уровне исходных значений удерживались у трети пациентов. У 28,6 % больных на фоне Т-клеточного иммунодефицита отмечали усиление пролиферативной активности сенсibilизированных к туберкулину Т-лимфоцитов, процессов продукции IgA (у 25,0 %), IgM (у 17,9 %), у 16,7 % — увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов, у 28,5 % больных — снижение кислороднезависимого метаболизма гранулоцитарных лейкоцитов.

Выводы. Сравнительный анализ результатов иммунологических исследований, полученных у больных с МРТБ на протяжении интенсивной фазы лечения, может выступать контролем активности процесса, оценкой эффективности лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, изменения в системе иммунитета, химиотерапия.

I.L. Platonova¹, M.I. Sakhelashvili², O.A. Tkach¹, N.E. Lapovec¹, G.D. Shtybel², O.V. Omelyan³, R.M. Turychak³, M.K. Novosad³, A.J. Szczesny³

¹SI «Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene Ministry of Health of Ukraine», Lviv, Ukraine

²Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky, Lviv, Ukraine

³PU «Lviv Regional pulmonology clinical diagnostic and treatment center», Lviv, Ukraine

Dynamics of immunity changes in patients with multi-resistant pulmonary tuberculosis during the intensive phase of treatment

Objective – to study the dynamics of the immune system changes in patients with the first ever diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MRFDTB) during an intensive phase of treatment.

Materials and methods. The study of changes in the system of phagocytic, T-cell, specific anti-TB and humoral immunity during the intensive phase of chemotherapy (before treatment, 3.5–4 months, 8 months of chemotherapy) was performed in 28 patients with MRFDTB of lung.

Results and discussion. Chemotherapy of the intensive phase of treatment contributed to the normalization of the indicators of specific anti-TB and humoral immunity links in 35.7 %, T-cell – in 14.2 %. Disturbances in the system of specific protection at the level of baseline values observed in one-third of patients. In 28.6 % of people, together with T-cell immunodeficiency, an increase in the proliferative activity of T-lymphocytes sensitized to tuberculin, anti-inflammatory IgA (25.0 %), IgM (17.9 %), and 16.7 % – an increase in the level of circulating immune complexes, in 28.5 % of patients reducing the oxygen-dependent metabolism of granulocytic leukocytes.

Conclusions. A comparative analysis of the results of immunological studies obtained in patients with MRFDTB during an intensive phase of treatment can be a control of the activity of the process and the evaluation of the effectiveness of treatment.

Key words: multi drug resistant tuberculosis, changes in immune system, chemotherapy.

Контактна інформація:

Платонова Ірина Львівна, к. біол. н., ст. наук. співр., пров. наук. співр. відділу епідеміології, клініки туберкульозу
79000, м. Львів-Сихів, вул. Зелена, 477
Тел. (0322) 36-89-46
E-mail: Platonova_IL@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2017 р.