

Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету в динаміці лікування пневмонії у хворих на тлі гострих лімфобластних лейкозів

Т.О. Перцева, І.С. Борисова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Одним із найбільш загрозливих інфекційних ускладнень щодо виникнення фатальних наслідків у хворих на гострі лімфобластні лейкози (ГЛЛ), є пневмонія. В існуючих узгоджувальних документах щодо лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету фокусується увага на антибактеріальній терапії (АБТ), відомості щодо необхідності коригування імунного статусу хворих залишаються маловивченими. Перспективним напрямком є використання імуномодулятора глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію при лікуванні пневмонії у хворих на ГЛЛ для посилення активності імунної системи та покращення антиінфекційного захисту.

Мета дослідження: аналіз динаміки показників клітинного і гуморального імунітету у процесі застосування імуномодуючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на пневмонію, що виникали на тлі ГЛЛ для оптимізації підходів лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету.

Матеріали та методи. Група дослідження - 87 хворих на пневмонію, яка розвинулася на тлі програмного лікування ГЛЛ. Дослідження проводилися на базі гематологічного центру «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» (м. Дніпро) протягом 2014–2015 р. Середній вік пацієнтів від 28 до 39 років. Діагноз ГЛЛ та пневмонії було верифіковано відповідно до сучасних загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв. Хворим основної групи дослідження (n=57) призначали глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію за схемою: 2 мл 3% (60 мг) внутрішньовенно № 10, вранці, сумарна доза – 600 мг. Усім хворим досліджували показники імунограм: Т-лімфоцити, В-лімфоцити та показники їх субпопуляційного складу (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD19-, CD16+, CD56+) методом проточної лазерної цитофлуориметрії (BeckmanCoulter–USA) та розраховували похідні індекси. Показники імунограм хворих груп дослідження оцінювали у динаміці лікування. Статистичне оброблення проводили за допомогою пакетів прикладних програм «Excel» та «Statistica 10».

Результати. За результатами аналізу показників клітинного і гуморального імунітету хворих на пневмонію, що перебігали на тлі ГЛЛ у процесі застосування глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію визначено вірогідну активацію фагоцитозу та антиінфекційного захисту за підвищенням показників відносної кількості Т-хелперів (CD4+), НК-клітин, імунорегуляторного індексу, ФА та ФЧ. Динаміка показників гуморального імунітету також підтверджує позитивний вплив на стан імунної реактивності організму хворих на ГЛЛ за вірогідними змінами IgA та IgM, які відповідають за нейтралізацію інфекційних агентів і бактеріальних токсинів та активують фагоцитоз.

Заключення. Використання імуномодуючої терапії препаратом глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію у хворих на пневмонію на тлі ГЛЛ сприяє покращенню клінічних проявів захворювання, що забезпечує скорочення термінів АБТ, покращує якість життя і зумовлює раннє повернення (у середньому на

3–4 доби) до програмного лікування гострого лейкозу. Результати дослідження доводять можливість оптимізації підходів лікування пневмонії шляхом використання імуномодуючої терапії глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на тлі ГЛЛ.

Ключові слова: пневмонія, клінічний перебіг, порушення імунітету, гострий лімфобластний лейкоз.

Останнім часом спостерігають значне поширення гострих лейкозів (ГЛ) серед онкологічних захворювань крові [1, 21]. ГЛ складають близько 3% усіх злоякісних пухлин людини та посідають одне з перших місць за частотою зустрічальності. Щорічна захворюваність на ГЛ становить в середньому 5 випадків на 100 000 населення, при цьому 75% хворих – дорослі [9]. Неприятливі наслідки захворювання зумовлені не тільки патогенезом, перебігом або стадією ГЛ, а й частим розвитком інфекційних ускладнень (ІУ) на тлі проведення програмної поліхіміотерапії (ПХТ) [9, 17]. Одним з найбільш загрозливих ІУ щодо виникнення фатальних наслідків є пневмонія [9, 16]. За даними наукової літератури, цей показник у стаціонарі наближається до 75% у хворих на ГЛ, при цьому у 1/3 хворих вони стають причиною смерті [9]. Проведені численні дослідження, присвячені вивченню клінічних і терапевтичних аспектів ведення хворих на ГЛ, удосконалення програмного лікування та терапії супроводу [2, 21]. В існуючих узгоджувальних документах щодо лікування пневмонії акцентується увага на антибактеріальній терапії (АБТ), відомості стосовно необхідності коригування імунного статусу відсутні [10]. Отже, сьогодні залишаються маловивченими імунологічні аспекти перебігу пневмонії у хворих на тлі ГЛ та можливості удосконалення терапії з позицій механізмів імунореактивності.

За останні десятиліття створені нові високоефективні імуномодулятори, які дають можливість більш активно і усвідомлено впливати на процес імунної відповіді при багатьох захворюваннях [18]. Глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію – гексапептид зі стабілізованим дисульфідним зв'язком, є представником нового класу лікарських речовин – тіопетинів, що володіють ефектами системних цитопротекторів, імуномодуляторів і гемопоетичних факторів. У сучасній науковій літературі висвітлені результати досліджень щодо позитивних результатів використання даного препарату в онкологічних хворих [3, 12, 14].

Вітчизняні дослідники зазначають можливість використання даного препарату у хворих при запальних захворюваннях легень [18]. Доведено, що глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію має селективний вплив на сульфгідрильні групи поверхнево-клітинних рецепторів, що проявляється в регуляції функції макрофагів. Стимулювальний ефект препарату на функції моноцитів/макрофагів здійснюється через процеси зв'язування, розпізнавання та подання антигенного матеріалу, подальше антигілоутворення та усунення патогену та секреції гуморальних факторів, що нормалізують розвиток локальних і системних нейроімуноендокринних реакцій при хронічному запаленні [6, 10, 18].

Характеристика хворих на пневмонію на тлі ГЛЛ

Показник	Основна група	Контрольна група
Кількість хворих	57	30
Жінки	12	9
Чоловіки	45	21
Вік	34,2±2,8	33,2±3,2
Стадія захворювання - атака	39	21
Стадія захворювання - ремісія	18	9
Протокол лікування	BSM	BSM
Наявність анемії 1 ступеня	17	11
Наявність анемії 2 ступеня	22	16
Наявність анемії 3 ступеня	8	3
Нейтропенія 1 ступеня	12	8
Нейтропенія 2 ступеня	22	13
Нейтропенія 3 ступеня	17	9
Нейтропенія 4 ступеня	3	-
Середня кількість днів нейтропенії до виникнення пневмонії	5,8±2,8	6,2±2,9
Визначено пневмонію до 5 днів перебування у стаціонарі	2	1
Визначено пневмонію після 5 днів перебування у стаціонарі	55	28
Однобічне ураження легень	33	18
Двобічне ураження легень	24	12
Плеврит	8	3

У зв'язку з цим перспективним є використання глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію при лікуванні пневмонії у хворих на ГЛ для посилення активності імунної системи та покращення антиінфекційного захисту. Деякі дослідники вважають глутаміл-цистеинил-гліцин натрію універсальним препаратом супроводу у зв'язку з його доведеними додатковими властивостями – дезінтоксикаційною та антиоксидантною діями [3, 7]. Ці дії стають запорукою можливості поліпшення якості життя онкологічних хворих. На основі наведеного вище можливо припустити, що глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію у хворих на пневмонії може бути корисним на тлі двох різноспрямованих процесів. З одного боку, через секрецію гуморальних факторів, що нормалізують розвиток локальних і системних імунних реакцій у процесі запалення, з іншого – через нормалізуючий вплив препарату на реакції клітинної регуляції, підвищення доставки кисню в клітини, сприяння підвищенню резистентності нормоцитів до ендогенних і мікробних токсинів та компонентів хіміотерапії. Таким чином відбувається зниження ступеня імунодепресії, який розвивається на тлі програмної хіміотерапії ГЛ.

Мета дослідження: аналіз динаміки показників клітинного і гуморального імунітету у процесі застосування імуномодуючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на пневмонію, що виникали на тлі гострих лімфобластних лейкозів (ГЛЛ) для оптимізації підходів лікування пневмоній у хворих з порушеннями імунітету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Групу дослідження склали 87 хворих (21 жінка і 66 чоловіків) на пневмонію, що розвинулася на тлі ГЛЛ. Пацієнти проходили програмне лікування відповідно до форми та стадії захворювання на базі гематологічного центру «КЗ міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4» (м. Дніпро) протягом 2014–2015 років. Середній вік становив від 28 до 39 років. Діагноз ГЛЛ та пневмонії було верифіковано відповідно до сучасних загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [11, 17]. Відповідно до задач дослідження хворі були розподілені на дві групи. Хворим основної групи дослідження (n=57) на тлі програмного лікування ГЛЛ

та АБТ додатково призначали глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (АТ ЛЕКХІМ-ХАРКІВ) за схемою: 2 мл 3% розчину (60 мг) внутрішньовенно № 10, введення препарату проводили в ранкові часи, сумарна доза – 600 мг.

Усім хворим досліджували показники імунограм. Показники клітинного імунітету Т-лімфоцити, В-лімфоцити та їхнього субпопуляційного складу (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+) проводили за допомогою проточної лазерної цитофлуориметрії (BeckmanCoulter–USA). Додатково оцінювали імунорегуляторний індекс – Т-хелпери (CD3+CD4+)/Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), лейко-Т-клітинний індекс (лейкоцити/CD3+), лейко-В-клітинний індекс (лейкоцити/CD19+) та індекс активації лейкоцитів (CD3+HLA-DR+).

Для оцінювання функціонально-метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові та стану фагоцитозу вивчали: фагоцитарне число (ФЧ) і фагоцитарну активність (ФА). Стан кисневого клітинного нейтрофільних гранулоцитів оцінювали за результатами спонтанного та стимульованого НСТ-тесту з нітросинім тетразолієм [20, 22]. Під час проведення аналізу імунограм визначали також чисельність циркулюючих пулів лейкоцитів та лімфоцитів. Дослідження показників гуморального імунітету проводили шляхом визначення рівня імуноглобулінів класів А, G, М методом імунотурбідиметрії. Матеріалом дослідження слугувала венозна кров, що була взята натще з ліктьової вени уранці у вакуумну систему до зазначеної на пробірці мітки. В якості антикоагулянту використовували К2ЕДТА. Для отримання коректних результатів, відповідно до методики проведення дослідження, після забору крові пробірку зі зразком повільно перевертали 8–10 разів для перемішування крові з антикоагулянтом. Зберігали і транспортували у лабораторію за температури 18–23°C у вертикальному положенні протягом 2–4 год (максимально дозволено не більше 1 доби).

Показники імунограм хворих групи дослідження оцінювали у динаміці лікування. Були оцінені клінічний перебіг захворювання, період регресу інтоксикаційного синдрому, період нормалізації температури тіла, динаміка ключових показників гемограми, динаміка рентгенологічної картини, загальна кількість днів АБТ, необхідність її модифікації та можливість повернення

до продовження програмного лікування основного захворювання відповідно до стадії ГЛЛ.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакетів прикладних програм «Excel» та «Statistica 10»: обраховували середні арифметичні значення М, стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини; вірогідність змін кількісних показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика хворих груп дослідження а також дані, що характеризують основне захворювання (стадія, протокол лікування) та особливості перебігу пневмонії, наведені у табл. 1.

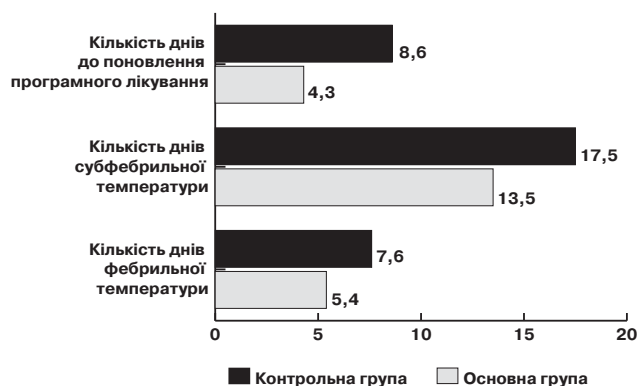
Як видно з табл. 1, хворі основної та контрольної груп дослідження за соматичними і демографічними характеристиками та ознаками, що характеризували перебіг основного захворювання і пневмонії, доводить, що групи дослідження були співставні між собою.

За результатами аналізу показників клітинного та гуморального імунітету на початку лікування пневмонії на тлі програмної ПХТ у хворих основної і контрольної груп дослідження не було вірогідних відмінностей: визначено зниження доли Т і В лімфоцитів за рахунок зменшення вмісту пулу Т (CD4+), Т (CD3+), природних кілерів (CD16+), В-лімфоцитів (CD19+) та відносної кількості НК-клітин, що характеризувало зниження функціональної активності імунної відповіді і підтверджувалося підвищенням показників лейко-Т і лейко-В коефіцієнтів. Показник відносної кількості Т-хелперів (CD4+) в основній і контрольній групах дослідження становив $29,91 \pm 5,51$ та $29,26 \pm 4,43$ відповідно; показник субпопуляції Т-лімфоцитів (CD8+) – $22,58 \pm 4,33$ та $22,54 \pm 3,92$ відповідно. Отже, показники відносної кількості Т (CD4+) та Т (CD8+) у разі порівняння між групами відрізнялися невірогідно ($p \geq 0,05$); в абсолютних величинах спостерігали подібну тенденцію. Показники Т-активних лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) та субпопуляції В-лімфоцитів (CD19+) груп дослідження і у відносних, і в абсолютних величинах також відрізнялися невірогідно ($p \geq 0,05$) при порівнянні між групами.

Для характеристики достатності напруженості імунітету у хворих з ІУ, у тому числі пневмонії, вивчають стан фагоцитозу [4, 8]. Найбільш інформативним для оцінювання фагоцитозу і його поглинальної здатності та завершеності є показники ФЧ, ФА та індекс фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів (НСТ-тест з нітросинім тетразолієм спонтанний та стимульований), що характеризують середню кількість бактерій, які знаходяться внутрішньоклітинно та бактерицидність сироватки крові – здатність фагоцита перетравлювати захопленний мікроб. Зміни імунної відповіді при пневмонії у здорових осіб характеризуються активацією фагоцитозу [4, 8].

У групах дослідження на тлі ГЛЛ та програмної імуносупресивної терапії до початку лікування пневмонії, дані показники були значно знижені і становили у контрольній і основній групах: ФА – $30,38 \pm 8,65$ од. і $31,04 \pm 8,39$ од., ФЧ – $3,09 \pm 1,16$ од. та $3,12 \pm 1,13$ од.; НСТ тест спонтанний – $3,87 \pm 1,23$ од. і $3,86 \pm 0,92$ од. відповідно. Отже, показники напруженості фагоцитозу відрізнялися невірогідно ($p \geq 0,05$) при порівнянні у групах дослідження. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників, які вивчали стан імунітету у хворих на ГЛ [13, 15, 16].

Таким чином, визначені в дослідженні знижені показники клітинного імунітету (відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів паралельно із зниженням В-лімфоцитів та натуральних кілерів) є характерними ознаками перебігу основного захворювання – ГЛЛ та посилені впливом програмної імуносупресивної терапії. Аналіз показників гуморальної імунної



Порівняння клінічної ефективності використання глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію у хворих на ГЛЛ

відповіді хворих груп дослідження характеризувався зниженням імуноглобулінів усіх класів, особливо – IgG і IgA. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників і відповідають формі ГЛ [13, 15, 16].

Отже, результатами дослідження доведено, що у хворих на ГЛЛ був значно змінений кількісний та функціональний стан лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів, а також було визначено зниження показників гуморального імунітету та виражена недостатність напруження фагоцитозу. Визначені зміни показників імунітограм спричинюють погіршення прогнозу ГЛЛ та стають відповідальним за виникнення пневмонії у хворих групи дослідження.

Дані клінічної ефективності використання глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію у хворих на ГЛЛ наведені на малюнку. У результаті аналізу показників клінічного перебігу пневмонії у хворих на тлі ГЛЛ встановлено, що терміни зменшення ознак інтоксикації в основній групі хворих було відмічено на 3,5–4,5 доби раніше, ніж у контрольній групі. Подібна тенденція спостерігалася щодо термінів нормалізації температури тіла: в основній групі хворих зниження температури тіла до субфебрильних цифр відзначали на 4–5 дів раніше, при цьому практично без ознак слабкості.

Одночасно з тенденцією до нормалізації загальноклінічних даних покращувалися дані об'єктивного обстеження хворих груп дослідження: у пацієнтів основної групи у більш ранні терміни зазначали покращення апетиту, зменшення втомлюваності після фізичного навантаження. Особливо важливим фактом, встановленим у дослідженні було те, що у хворих основної групи дослідження стало можливим поновлення програмного лікування за умов його переривання на тлі значного погіршення стану хворого у середньому на 4,6 доби раніше, ніж у хворих контрольної групи.

Імунологічні показники клітинного імунітету хворих груп дослідження у динаміці лікування пневмонії наведені у табл. 2.

Динаміка показників імунітограм хворих груп дослідження на тлі лікування пневмонії характеризувалася тенденцією до нормалізації і активації імунної відповіді. Встановлено, що імунна відповідь загалом у хворих груп дослідження характеризувалася підвищенням напруженості Т-клітинного імунітету за рахунок підвищення пулу Т-хелперів (CD4+), відносної кількості НК-клітин та нормалізацією показника Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), що підтверджувалося позитивними змінами показника імунорегуляторного індексу.

Важливо, що дані показники в основній групі дослідження, де використовували глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію, мали більш вірогідну позитивну динаміку. Так, показник абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+) на тлі лікування у групах дослідження вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищився у порівнянні з початком лікування. Даний по-

Показники клітинного імунітету хворих на ГЛЛ у динаміці лікування пневмонії

Показник		Контрольна група, n=30		Основна група, n=57		P3
		На початку лікування	У динаміці	На початку лікування	У динаміці	
Лейкоцити	г/л	5,85±1,71	5,64±1,73	6,04±1,8	5,97±1,82	$P_3 \leq 0,05$
Лімфоцити	%	34,21±9,55	37,55±6,57	34,93±12,2	48,03±77,65	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \leq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Лімфоцити	г/л	2,23±0,97	2,58±0,9	2,24±1	2,66±0,87	$P_3 \geq 0,02$
		$P_1 \leq 0,05$		$P_2 \leq 0,02$		
В-клітини (CD3-CD19+)	г/л	0,24±0,15	0,25±0,12	0,24±0,11	0,25±0,18	$P_3 \geq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \geq 0,05$		
В-клітини (CD3-CD19+)	%	10,86±3,51	11,19±2,92	10,72±3,49	13,16±3,2	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-клітини (CD3+CD19-)	%	57,62±9,57	58,83±6,82	57,62±9,57	66,55±7,03	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-клітини (CD3+CD19-)	г/л	1,4±0,68	1,43±0,56	1,4±0,72	1,42±0,61	
Т-хелпери (CD3+CD4+)	%	29,26±4,43	32,62±6,47	29,91±5,51	38,94±7,39	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-хелпери (CD3+CD4+)	г/л	0,91±0,25	1,02±0,46	0,91±0,34	1,41±0,42	$P_3 \leq 0,05$
		$p \geq 0,05$		$P_2 \geq 0,05$		
Т-цитотоксичні (CD3+CD8+)	%	22,58±4,33	23,02±4,52	22,54±3,92	25,71±5,26	$P_3 \leq 0,02$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-цитотоксичні (CD3+CD8+)	г/л	0,58±0,27	0,58±0,27	0,57±0,27	0,63±0,3	$P_3 \geq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
NK-клітини (CD3-CD16+CD56+)	%	11,49±5,87	11,88±5,03	11,46±5,93	15,05±6,23	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
NK-клітини (CD3-CD16+CD56+)	г/л	0,23±0,12	0,25±0,09	0,24±0,12	0,26±0,13	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \geq 0,05$		
Т-NK-клітини (CD3+CD16+CD56+)	%	3,29±1,59	3,31±1,58	3,31±1,63	4,18±1,1	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-NK-клітини (CD3+CD16+CD56+)	г/л	0,043±0,017	0,051±0,006	0,042±0,011	0,052±0,011	$P_3 \geq 0,02$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \geq 0,05$		
Т-активовані (CD3+HLA-DR+)	%	3,77±3,71	4,04±3,59	3,77±3,41	4,22±3,53	$P_3 \leq 0,05$
		$P_1 \leq 0,05$		$P_2 \leq 0,05$		
Т-активовані (CD3+HLA-DR+)	г/л	0,04±0,007	0,050±0,009	0,04±0,007	0,051±0,012	$P_3 \geq 0,05$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \geq 0,05$		
Т-індекс	од.	1,32±0,18	1,42±0,29	1,45±0,37	1,51±0,39	$P_3 \leq 0,02$
		$P_1 \geq 0,05$		$P_2 \leq 0,02$		

Примітки: P_1 – показник вірогідності до і після лікування у контрольній групі хворих на ГЛЛ; P_2 – показник вірогідності в основній групі хворих на ГЛЛ до і після лікування на тлі вживання глютамін-цистеинил-гліцин натрію (глутоксиму); P_3 – показник вірогідності у групах хворих на ГЛЛ після лікування.

казник в основній і контрольній групах хворих дослідження на тлі лікування становив 32,62±6,47 та 38,94±7,39 відповідно. Але у хворих основної групи на тлі лікування даний показник був вірогідно вище ($p_3 \leq 0,05$), ніж у хворих контрольної групи. Показник кількості Т-хелперів (CD4+) є дуже важливими для оцінювання тяжкості стану хворих. Відомо, що його зниження до рівня менше 100 кл/мкл супроводжується 6-разовим збільшенням летальності хворих [22]. У зв'язку з цим отримані результати щодо підвищення рівня імунної відповіді в основній групі дослідження за рахунок Т-хелперів (CD4+) має дуже важливе і позитивне клінічне значення, що і підтверджується клінічними доказами більш сприятливого перебігу пневмонії основної групи дослідження.

Аналіз динаміки показника Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) на тлі лікування пневмонії у хворих груп дослідження визначив тенденцію до нормалізації. У хворих основної групи дослідження даний показник у відносних величинах на тлі лікування вірогідно підвищився ($p \leq 0,05$) і становив 25,71±5,26; у хворих контрольної групи змінився невірогідно. Отже, на тлі лікування пневмонії зміни імунограм хворих основної групи у відносних величинах характеризувалися вірогідним ($p \leq 0,02$) підвищенням пулу Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), що характеризувало більш значний позитивний вплив використаної медикаментозної терапії захворювання. Даний висновок підтверджується і більш вірогідними відмінностями ($p \leq 0,02$) імунорегуляторного індексу на тлі лікування основної групи дослідження порівняно з контрольною групою.

Показники гуморального імунітету та стану фагоцитозу хворих на ГЛЛ у динаміці лікування пневмонії

Показник		Контрольна група, n=30		Основна група, n=57		P3
		На початку лікування	У динаміці	На початку лікування	У динаміці	
НСТ-тест спонтанний	од.	3,87±1,23	3,94±1,35	3,86±0,92	3,98±1,03	P ₃ ≤0,05
		P ₁ ≤0,05		P ₂ ≤0,05		
Фагоцитарне число	од.	3,09±1,16	3,21±1,2	3,12±1,13	5,14±0,89	P ₃ ≤0,05
		P ₁ ≤0,05		P ₂ ≤0,05		
Фагоцитарна активність	од.	30,38±8,65	31,21±8,55	31,04±8,39	37,21±9,03	P ₃ ≤0,05
		P ₁ ≥0,05		P ₂ ≤0,05		
Ig A	г/л	1,52±0,61	1,64±0,31	1,49±0,61	1,82±0,55	P ₃ ≤0,05
		P ₁ ≥0,05		P ₂ ≤0,05		
Ig M	г/л	0,83±0,38	0,84±0,36	0,83±0,35	0,92±0,55	P ₃ ≤0,05
		P ₁ ≥0,05		P ₂ ≤0,05		
IgG	г/л	8,68±1,83	8,72±2,04	8,59±2,05	8,92±1,05	P ₃ ≥0,05
		P ₁ ≥0,05		P ₂ ≥0,05		

Примітки: P₁ – показник вірогідності у контрольній групі хворих на ГЛЛ до і після лікування; P₂ – показник вірогідності в основній групі хворих на ГЛЛ до і після лікування на тлі вживання глутаміл-цистеинил-гліцин натрію (глутоксиму); P₃ – показник вірогідності у групах дослідження після лікування.

Динаміка показника імунорегуляторного індексу у групах дослідження була наступною. Т-індекс у контрольній групі становив до лікування 1,32±0,18 од.; після лікування – 1,42±0,29 од.; в основній групі – 1,45±0,37 од. та 1,51±0,39 од. відповідно. Отже, у хворих основної групи після лікування даний показник був вірогідно вище (p≤0,05), ніж у хворих контрольної групи.

Головними ефекторними клітинами у боротьбі з поза- та внутрішньоклітинними збудниками є нейтрофільні гранулоцити. Їхня поглинальна і бактерицидна функції різко посилюються при активації цитокінами, які продукують НК-клітин та Т-лімфоцити. Відомо, що цитотоксичні Т-лімфоцити або Т-кіллери характеризують можливість лізувати чужорідні інфекційні, пухлинні або трансплантаційні антигени, але завершену антигенспецифічну відповідь реалізують пул Т-лімфоцитів – НК-клітини (CD3-CD16+CD56+) – зрілі кілери.

Динаміка показника НК-клітин на тлі лікування в групах дослідження у відносних величинах була наступною: у хворих основної групи даний показник підвищився вірогідно (p≤0,05) і становив 15,05±6,23 проти 11,46±5,93 до лікування; у хворих контрольної групи підвищився невірогідно (p≥0,05) і становив 11,88±5,03 проти 11,49±5,87 до лікування. Динаміка показника ТНК-клітин (CD3+CD16+CD56+) на тлі лікування в групах дослідження у відносних величинах була наступною: у хворих основної групи даний показник підвищився вірогідно (p≤0,05) і становив 4,18±1,1 проти 3,31±1,63; у хворих контрольної групи підвищився невірогідно (p≥0,05) і становив 3,31±1,58 проти 3,29±1,59 до лікування. У зв'язку з тим, що показники НК-клітин та ТНК-клітин відповідають за антиінфекційний імунітет, для підвищення ефективності лікування пневмонії в умовах дефіциту лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів, що зумовлено перебігом ГЛЛ, дуже важливо отримання ефекту підвищення саме цих показників.

Імунологічні показники гуморального імунітету та напруженості фагоцитозу хворих груп дослідження у динаміці лікування пневмонії наведені у табл. 3. У результаті аналізу показників напруженості фагоцитозу виявили вірогідні відмінності на тлі лікування пневмонії лише в основній групі дослідження, хворі якої вживали глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію. Так, у хворих основної групи дослідження на тлі лікування показник ФА становив 5,14±0,89 і був вірогідно (p≤0,05) вищий за показник контрольної групи, який становив 3,21±1,2. Показник ФЧ у хворих основної групи

дослідження на тлі лікування становив 37,21±9,03 і також був вірогідно (p≤0,05) вищий за показник контрольної групи, який становив у середньому 31,21±8,55.

Таким чином, у хворих основної групи дослідження на тлі використання глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію визначено позитивні зміни щодо функціональної активності фагоцитів за результатами їхнього бактерицидного ефекту та фагоцитарної відповіді. Показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту змінилися на тлі лікування у групах дослідження невірогідно (p≥0,05).

Важливими є також визначені у дослідженні зміни гуморального відповіді у хворих на ГЛЛ на тлі лікування пневмонії. У хворих контрольної групи дослідження на тлі лікування пневмонії не було визначено вірогідних змін (p≥0,05) за показниками IgA, IgM та IgG.

У хворих основної групи дослідження показник IgA становив до лікування 1,49±0,61 г/л, на тлі лікування – 1,81±0,55 г/л, тобто підвищився вірогідно (p≤0,05). Показники IgM хворих основної групи на тлі лікування також підвищився вірогідно (p≤0,05) з 0,83±0,35 г/л до 0,92±0,55 г/л. Зміни показника IgG у хворих груп дослідження на тлі лікування були невірогідними (p≥0,05), що є зрозумілим, у зв'язку з тим, що IgG є так званими «пізніми» антитілами. Визначені під час дослідження позитивні вірогідні зміни гуморального імунітету у хворих на ГЛЛ на тлі лікування пневмонії за показниками IgM та IgA є дуже важливими і бажаними у хворих з пневмоніями тлі ГЛ. Адже відомо, що IgM активують комплемент (систему ферментів, які беруть безпосередню участь в реалізації імунної відповіді організму), мають властивість посилювати фагоцитоз та є найбільш «ранніми» антитілами проти грамнегативних бактерій. IgA відповідає за нейтралізацію інфекційних агентів та бактеріальних токсинів. Це саме ті дії, на які позитивно вплинуло застосування препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію.

Таким чином, за результатами аналізу показників гуморального імунітету хворих основної групи дослідження визначено позитивний вплив на стан імунної реактивності організму за вірогідними змінами IgA, який відповідає за нейтралізацію інфекційних агентів та бактеріальних токсинів та IgM, що опосередковано активує фагоцитоз.

Сьогодні з метою підвищення ефективності протипухлинної терапії при ГЛ розробляються і застосовуються все більш агресивні схеми хімотерапевтичного лікування, що призводить

до розвитку виражених функціональних і кількісних порушень в імунній системі, які реалізуються у першу чергу ІУ [19]. Важкі ІУ – сепсис, пневмонії, у свою чергу перешкоджають проведенню основного лікування в оптимальному режимі, знижуючи його ефективність, і погіршують прогноз ГЛ [14, 17, 19]. Тому сьогодні особлива увага приділяється можливості застосуванню імуномодельючої терапії у процесі комплексного лікування хворих на ГЛ [3, 14, 21]. У той самий час, відомі підходи імунокорекції далекі від досконалості. Залишається відкритим питання: які імунотропні препарати найбільш доцільно застосовувати у поєднанні з комплексним лікуванням онкологічних захворювань, якими є критерії призначення цих препаратів [3]. Накопичення клінічного та статистично значущого досвіду щодо результатів використання імуномодельючих препаратів у хворих на ГЛ залишається актуальним питанням.

Отже, результатами дослідження доведено, що у хворих основної групи при одночасному застосуванні АБТ та імуномодулятора глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію був отриманий більший виражений терапевтичний ефект лікування, ніж у хворих контрольної групи. АБТ прямо впливає та пригнічує функціональну активність інфекційних збудників пневмонії, а глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію, за показниками імунограм груп дослідження, позитивно підвищує функціональну активність фагоцитів, посилюючи їхній бактерицидний ефект та фагоцитарну відповідь. На інфекційний збудник пневмонії наноситься подвійний удар, за рахунок чого і досягалася більш висока ефективність комплексного лікування.

Враховуючи результати дослідження щодо позитивних змін імунної відповіді у хворих на пневмонії на тлі ГЛЛ, доцільно є використання препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) при лікуванні пневмонії на тлі імуносупресивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу показників клітинного і гуморального імунітету хворих на пневмонію, що перебігали на тлі гострих лімфобластних лейкозів (ГЛЛ) у процесі застосування імуномодельючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) визначено позитивний вплив на стан імун-

ної реактивності організму хворих, що проявлялося у вірогідній активації фагоцитозу та антиінфекційного захисту за показниками відносної кількості пулу Т-хелперів (CD4+), НК-клітин, підвищенням показника імунорегуляторного індексу; показниками фагоцитарної активності та фагоцитарного числа.

2. Динаміка показників гуморального імунітету хворих на пневмонію на тлі ГЛЛ у процесі застосування імунокорегуючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксиму) підтверджує позитивний вплив на стан імунної реактивності організму за вірогідними змінами ІgА, який відповідає за нейтралізацію інфекційних агентів та бактеріальних токсинів, а також ІgМ, що опосередковано активує фагоцитоз.

3. Результатами дослідження доведено, що використання імуномодельючої терапії глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на пневмонії на тлі ГЛЛ, зумовлює значне покращення клінічних проявів захворювання, що забезпечує скорочення термінів антибактеріальної терапії, покращує якість життя і зумовлює більш раннє повернення (у середньому на 3–4 доби) до програмного лікування гострого лейкозу.

4. Результати використання імуномодулюючої терапії у хворих на пневмонії на тлі ГЛЛ за показниками імунної реактивності та антиінфекційного захисту доводять можливість оптимізації підходів лікування пневмонії шляхом використання препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на тлі ГЛЛ. Особливості стану імунологічної реактивності хворих за різних форм гемобластозів (активація або пригнічення клітинної чи гуморальної ланки імунітету) визначає надзвичайну актуальність подальшого вивчення можливості застосування препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на пневмонії на тлі онкологічних захворювань крові.

Актуальність подальших наукових досліджень. Особливий стан імунологічної реактивності хворих при різних формах гемобластозів, що характеризується зниженням активації антиінфекційного захисту, визначає надзвичайну актуальність подальшого вивчення можливості застосування препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію (глутоксим) у хворих на пневмонії на тлі онкологічних захворювань крові.

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета в динамике лечения пневмонии у больных на фоне острых лимфобластных лейкозов Т.А. Перцева, И.С. Борисова

Пневмония часто становится угрожающим жизни инфекционным осложнением на фоне программного лечения у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). В существующих согласительных документах по лечению пневмонии у больных с нарушениями иммунитета внимание фокусируется на антибактериальной терапии (АБТ), при этом вопросы о необходимости коррекции иммунного статуса больных остаются малоизученными. Перспективным направлением является использование глутамил-цистеинил-глицин натрия при лечении пневмонии у больных с ОЛЛ для усиления активности иммунной системы и улучшения антиинфекционной защиты.

Цель исследования: анализ динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета в процессе применения иммунокорректирующего препарата глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим) у больных пневмониями, которые возникают на фоне ОЛЛ для оптимизации подходов лечения пневмоний у больных с нарушениями иммунитета.

Материалы и методы. Группа исследования - 87 больных пневмонией на фоне ОЛЛ, которые проходили программное лечение на базе гематологического центра «КЗ городская многопрофильная клиническая больница № 4» (г. Днепр) в течение 2014–2015 г. Средний возраст пациентов от 28 до 39 лет. Диагнозы ОЛЛ и пневмонии были верифицированы в соответствии с общепринятыми клиническими и морфологическими критериями. Больным основной группы исследования (n=57) дополнительно назначали глутамил-цистеинил-глицин динатрия по схеме 2 мл 3% (60 мг) № 10 в утренние часы, внутривенно, суммарная доза – 600 мг. Всем больным исследовали показатели иммунограм: Т-лимфоциты, В-лим-

фоциты и показатели их субпопуляционного состава (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD19-, CD16+, CD56+). Исследование проводили с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии (BeckmanCoulter–USA) и рассчитывали производные индексы. Показатели иммунограм больных групп исследования оценивали в динамике лечения. Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistic 10».

Результаты. Анализ динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета больных пневмонией, протекающих на фоне ОЛЛ, в процессе применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия продемонстрировал достоверную активацию фагоцитоза и антиинфекционной защиты по результатам повышения относительного количества Т-хелперов (CD4 +), НК-клеток, показателя иммунорегуляторного индекса, ФА и ФЧ. Результаты динамики показателей гуморального иммунитета также подтверждают положительное влияние применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия на состояние иммунной реактивности организма больных по достоверным изменениям показателей ІgА и ІgМ, которые отвечают за нейтралізацію інфекційних агентів, бактеріальних токсинів і опосередковано активують фагоцитоз.

Заключение. Использование иммуномодулирующей терапии с помощью препарата глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим) у больных пневмонией на фоне ОЛЛ приводит к улучшению клинических проявлений заболевания, обеспечивает сокращение сроков АБТ, улучшает качество жизни и обуславливает более раннее возвращение (в среднем на 3–4 сут) к программному лечению ОЛ. Результаты исследования доказывают возможность оптимизации подходов лечения пневмонии путем использования иммуномодулирующей терапии глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим) у больных пневмонией на фоне ОЛЛ.

Ключевые слова: пневмония, клиника, нарушения иммунитета, острый лимфобластный лейкоз.

The dynamics of cellular and humoral immunity during the treatment of pneumonia in patients on a background of acute leukemia

T. Pertseva, I. Borisova

Pneumonia is often life-threatening infectious complication on a background of software treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The existing consensus documents on the treatment of pneumonia in patients with impaired immunity focuses on antibacterial therapy, at the same time, questions about the need for correction of the immune status of patients remain poorly understood. A promising direction is the use of glutamyl-cysteinyl-glycine sodium in the treatment of pneumonia in patients with OL to enhance the activity of the immune system and improve the anti-infective protection.

The aim of the study: was the analysis of indicators of cellular and humoral immunity in the process of applying immunocorrective drug glutamyl-cysteinyl-glycine sodium (Glutoxim) in patients with pneumonia, which arise on the background of ALL optimization approaches in the treatment of pneumonia in patients with impaired immunity.

Materials and methods. Study group of 87 patients with pneumonia on the background of ALL that took place a software-based treatment of hematological centre «SE City Multidisciplinary Clinical Hospital No. 4» (str) for 2014-2015, the average age of patients was from 28 to 39 years old. ALL diagnoses of pneumonia was verified in accordance with generally accepted clinical and morphological criteria. Patients from the main study group (n=57) was additionally appointed glutamyl-cysteinyl-glycine sodium to 2 ml of 3% (60 mg), N 10, in the morning, intravenous, total dose of 600 mg. All patients investigated

indicators immunogram: T-lymphocytes, b-lymphocytes and indicators subpopulation composition (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD19-, CD16+, CD56+). The study was conducted using flow-through laser cytofluometry (BeckmanCoulter, USA) and calculated the derived indices. Indicators of immunogram in patients of study groups were evaluated in the dynamics of treatment. Statistical processing was performed using packages of applied programs «Excel» and «Statistic 10».

Results. The analysis of indicators of cellular and humoral immunity of patients with pneumonia accompanied by ALL in the process of applying glutamyl-cysteinyl-glycine sodium showed significant activation of phagocytosis and anti-infective protection of the results of increasing the relative amount of T-helpers (CD4 +), PC-cells, increased immunoregulatory index, FA and FC. The results of the dynamics of humoral immunity also confirm the positive influence of the use of glutamyl-cysteinyl-glycine sodium on the immune reactivity of patients with reliable change indices of IgA and IgM, which are responsible for neutralizing infectious agents, bacterial toxins and indirectly activate phagocytosis.

Conclusion. The use of immunomodulatory therapy with the drug glutamyl-cysteinyl-glycine sodium (Glutoxim) in patients with pneumonia on the background of ALL leads to improved clinical manifestations of the disease, reduces the duration of ABT improves the quality of life and leads to earlier return (average 3-4 days) to the program treatment ALL. The results of the research prove the possibility of optimizing the treatment of pneumonia by the using of immunomodulatory therapy glutamyl-cysteinyl-glycine sodium (Glutoxim) patients with pneumonia on a background of ALL.

Key words: pneumonia, hospital, immunity disorders, acute lymphoblastic leukemia.

Сведения об авторах

Перцева Татьяна Алексеевна – Кафедра внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49027, г. Днепр, ул. Батумская, 13

Борисова Инна Станиславовна – Кафедра медико-социальной экспертизы и реабилитации ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49027, г. Днепр, пл. Соборная, 14; тел.: (067) 724-82-31. E-mail: doctorinnaborisova@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3-х т., Т. 1/А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – С. 147–251.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика/С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Гриневич Ю.А. Иммунотерапия в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных / Ю.А. Гриневич // Doctor. – 2003. – № 4. – С. 32–34.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей /Г.Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
5. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України /З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.] //Рак в Україні, 2010–2011. – 2012. – № 13. – С. 116.
6. Ільницький Р.І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень /Р.І. Ільницький //Укр. пульмон. журнал – 2007. – № 2 (56). – С. 21–25.
7. Кожемякин Л.А. Механізми действия препарату Глутоксим /Л.А. Кожемякин //Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы – Омск: Омская медицинская академия, 2002. – С. 50–53.
8. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты. За и против 2011[Электронный ресурс] Режим доступа: http://lymphology.soramn.ru/labs/clinimmungen/forspecialists/lekci_dlya_vrachej/immunokorrigiruyuschaya_terapiya/immunotropnye_preparaty.htm.
9. Микробиологические аспекты инфекционных осложнений в онкологической клинике /Н.В. Дмитриева, А.З. Смолянская, И.Н. Петухова [и др.] //Антибиотики и химиотерапия – 1999. – № 10. – С. 16–19.
10. Мостовой Ю.М. Досвід застосування імуномодуючої терапії Глутоксимом у хворих із тяжким перебігом не госпітальної пневмонії /Ю.М. Мостовой// Пульмонологія. – 2013. – № 12. – С. 52–53.
11. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) //Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. – № 128. – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
12. Оценка различных методов иммунномониторинга при проведении иммунотерапии /А.В. Караулов, В.Ф. Ликов, И.В. Евсегнеева, Д.В. Кокушков// Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 136–137.
13. Параконский А.П. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции //Современные проблемы аллергологии и иммунологии.URL: <http://econf.rae.ru/article/534> (дата обращения: 16.01.2017).
14. Прохач Н.Е. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных /Н.Э. Прохач, П.П. Сорочан, И.А. Громакова //Международ. журнал. – 2006. – № 4. – С. 86–93.
15. Середюк Н.М., Бардяк Є.М. Дослідження імунних порушень у хворих із різними формами гемобластозів та супутнім загостренням хронічного пієлофриту // Н.М. Середюк, Є.М. Бардяк/Укр. журнал клініч. та лаб. медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 56–59.
16. Смирнова О.В. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами /О.В. Смирнова, В.Т. Манчук //Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 403–408.
17. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих //Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» від 17.09.2007 р. № 554 із доповненнями згідно Наказу МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р.
18. Феценко Ю.І., Особенности современной иммуномодулирующей терапии /Ю.И. Феценко, Е.М. Рекалова//Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 6–12.
19. Частота развития и структура инфекционных осложнений, возникающих у больных с гемобластозами на различных этапах программной химиотерапии /И.Ю. Торопова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко, Г.А. Клясова [и др.] //Гематология и трансфузиология–2012. – Т. 57, № 3. – С. 141.
20. Череев А.Н. CD-маркеры в практике клинко-диагностических лабораторий /А.Н. Череев, Н.К. Горлина, И.Г. Козлов //Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25–31.
21. Bisset L.R. Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotype-sapplicable to the healthy adult population in Switzerland /L.R. Bisset, T.L. Lung, M. Kaelin/Eur. J. o Haematol. – 2004. –Vol. 72. – P. 203–212.
22. The role of CD4+ Tcellresponsesin antitumor immunity /D.M. Pardoll, S.L. Topalian // Curr. Immunol. – 1998. – № 10. – P. 588–594.

Статья поступила в редакцию 15.02.17