

13. Пат. № 96483 UA. Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легенів. МПК6G01N 33/48 [Текст] / Потейко П. І., Шевченко О. С., Лебідь Л. В., Ляшенко О. О., Овчаренко І. А.; власник Харківська медична академія післядипломної освіти. – № u201408719; заявл. 02.08.2014; опублік. 10.02.2015, Бюл. № 3. – 5 с.

14. Hung, C.-S. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and Further Contributes to Collagen Accumulation Novelty and Significance [Text] / C.-S. Hung, C.-H. Chou, C.-W. Liao, Y.-T. Lin, X.-M. Wu, Y.-Y. Chang et. al. // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, Issue 6. – P. 1309–1320. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06768

Дата надходження рукопису 12.07.2017

Овчаренко Ірина Анатоліївна, аспірант, кафедра фтизіатрії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: arlabhf@i.ua

Шевченко Ольга Станіславна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фтизіатрії та пульмонології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: diva5002007@yahoo.com

УДК 616.24-002-08.001.76:612.017

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111188

ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ: УДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБУ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОМОДУЛЯТОРУ

© **І. С. Борисова, Т. О. Перцева**

Мета дослідження: оптимізувати підхід до лікування пневмоній у хворих на тлі гострих лейкозів з позицій імунорезистентності на основі застосування глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом екстракорпоральної фармакотерапії.

Дослідження проводилося на базі КЗ «Міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпро. Хворим основної групи вводили глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію. Досліджували показники імунної відповіді.

Удосконалений спосіб лікування довів можливість оптимізації лікування пневмоній у хворих з порушеннями імунітету з позицій імунорезистентності

Ключові слова: пневмонія, порушення імунітету, глутаміл-цистеинил-гліцин динатрій, показники клітинного та гуморального імунітету

1. Вступ

Пневмонії, що виникають у хворих з порушеннями імунітету характеризуються тяжким перебігом і високою летальністю [1]. У хворих на гострі лейкози (ГЛ) порушення імунітету обумовлені як патогенетичними процесами пухлинного росту, так і сучасними методами лікування. Кортикостероїди та цитостатики гальмують розмноження Т-лімфоцитів, стимулюють апоптоз, провокують масову загибель лімфоцитів у тимусі, пригнічують комплемент-індуковану агрегацію гранулоцитів та макрофагів, знижують кількість Т-хелперів, призупиняючи їх кооперативну взаємодію з В-лімфоцитами та гальмують утворення імуноглобулінів [2]. У хворих на ГЛ у зв'язку з проведенням протипухлинної ХТ формується вторинний імунodefіцит – клініко-імунологічний синдром, що характеризується стійким вираженим зниженням кількісних і функціональних показників специфічних та/або неспецифічних факторів імунорезистентності організму. За сучасними принципами лікування ГЛ під час проведення протипухлинної ХТ обов'язково проводять супровідне лікування: компоненти крові або кровозамінники; засоби, що поліпшують по-

рушені функції внутрішніх органів; препарати, що впливають на гемопоез, гемостаз, гемодинаміку та обмінні процеси. Для лікування інфекційних ускладнень, епізодів фебрильної нейтропенії, пневмоній застосовують селективну деконтамінацію та антимікробну терапію антибіотиками широкого спектру, протівірусними та протигрибковими препаратами [3]. Антибактеріальну терапію (АБТ) у хворих на гострі лейкози проводять з дотриманням загальних принципів раціональної антибіотикотерапії [4]. Однак, антимікробні препарати широкого спектру дії мають і побічні прояви, які полягають в посиленні імунodefіцитного стану [4]. У зв'язку з цим, стратегія використання лише етіотропної АБТ терапії при пневмоніях у хворих з порушеннями імунітету на фоні ГЛ не призводить до очікуваних результатів. Тому, в останні роки для підвищення ефективності супровідної терапії та зниження побічної імунodefіцитної дії цитотоксичних препаратів у хворих на гострі лейкози науковці все частіше розглядають можливість застосування імунотерапії, основна мета якої – допомогти імунній системі атакувати пухлину та стимулювати імунітет [5].

2. Обґрунтування дослідження

Аналіз сучасних публікацій, присвячених питанню застосування імунокорегуючої терапії у хворих з порушеннями імунітету, свідчать, що ця проблема досить далека від її вирішення. Для багатьох імуномодельючих препаратів не доведена клінічна ефективність у хворих з порушеннями імунітету, в тому числі при пневмоніях [5]. В той же час, в спеціальній літературі переконливо доведено можливість корекції показників імунітету у хворих на пневмонії та гострі лейкози на фоні використання імуномодуляторів [6]. Глутаміл-цистеинил-гліцин динатрій (ГЦГД) – хімічно синтезована біологічноактивна сполука – гексапептид зі стабілізованим дисульфидним зв'язком (біс – (гамма-L-глутаміл)-L-цистеинил-біс-гліцидинатрієва сіль) з загальною формулою – C₂₀H₃₂O₁₆N₆S₂ [5]. Препарат активує антиперекисні ферменти глутатіонредуктазу, глутатіонтрансферазу і глутатіонпероксидазу, які в свою чергу активують внутрішньоклітинні реакції тіолового обміну, необхідні для нормального функціонування внутрішньоклітинних регуляторних систем. Робота клітини в новому окислювально-відновному режимі визначає імуномодельючий та системний цитопротекторний ефект препарату [7]. Препарат має доведену імуномодельючу дію, направлену на нормалізацію імунної відповіді організму хворого і не порушує регуляторні відносини гуморальної та клітинної ланки імунітету [7].

У зв'язку з цим, для оптимізації та удосконалення способу лікування пневмонії у хворих на тлі ГЛ перспективним є використання ГЦГД для посилення активності імунної відповіді. Для оптимізації доставки препарату ГЦГД був обраний метод екстракорпоральної фармакотерапії (ЕКФТ), що представляє собою спрямований транспорт лікарських препаратів безпосередньо в патологічне вогнище та дозволяє максимально знижувати небажані реакції організму на медикаментозний вплив: знижувати терапевтичну дозу препарату, кратність введення. ЕКФТ може бути заснований на використанні різних носіїв, що володіють тропністю до певних органів або їх клітин [8]. Досягнення цієї мети можливе за умов застосування мікроконтейнерів, в якості яких можуть виступати ліпосоми, капсули з людського альбуміну, магнітні мікросфери, мікрокапсули з нейлону і ауто клітини крові – «фармакоцити» [8]. Реалізація ідеї спрямованого транспорту ліків частіше пов'язана з використанням еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів в якості контейнерів для доставки лікарських засобів. З точки зору біологічної сумісності ЕКФТ є найбільш вигідною для спрямованого транспорту лікарських засобів. В ролі об'єкта для спрямованого транспорту можуть бути антибактеріальні, хіміотерапевтичні засоби, контрастні препарати і т. д., в тому числі і імуномодулятори. Багатогранність внутрішньоклітинних та гуморальних регуляторних ефектів ГЦГД, його позитивний вплив на всі ланки імунної відповіді у хворих на ГЛ з проявами пневмонії та можливості ЕКФТ дії лікарських речовин, ви-

значив вибір даного препарату для розробки способу лікування пневмонії у хворих на фоні ГЛ на основі проведених клінічних спостережень.

3. Мета дослідження

Оптимізувати підхід до лікування пневмонії у хворих на тлі гострих лейкозів з позицій імунорезистентності на основі застосування глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом екстракорпоральної фармакотерапії.

4. Матеріали і методи

Дослідження проводилося в гематологічному центрі «КЗ міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпро, 2015–2016 рр. Групу дослідження склали 39 хворих на пневмонію, що розвинулася на фоні ГЛ. Всі хворі проходили програмне лікування відповідно до форми та стадії захворювання. Діагноз ГЛ було верифіковано відповідно загальноприйнятих та морфологічних критеріїв [9]. Діагноз пневмонії – відповідно сучасних протоколів [10]. Відповідно до задач дослідження, хворі були розподілені на групи. Хворим основної групи дослідження (n=19) додатково вводили ГЦГД по 2 мл 3 % розчину (60 мг) в/в № 5 через день [11]. Вік хворих основної групи (n=19) становив у середньому 29,0±4,5 років, що суттєво не відрізнялося (p=0,995) від віку хворих групи контролю (n=20) – 30,5±5,5 років. Частка жінок і чоловіків в групах дослідження – 5 та 14 і 4 та 13, відповідно. Отже, за соматичними і демографічними характеристиками та ознаками, що характеризували перебіг ГЛ (стадія, протокол лікування) і пневмонії, хворі основної та контрольної груп дослідження були співставні між собою.

Всім хворим досліджували показники імунної відповіді в динаміці лікування. За показниками: Т-лімфоцити, В-лімфоцити та їх субпуляційний склад (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, CD56⁺) методом проточної лазерної цитофлуориметрії (BeckmanCoulter–USA) оцінювали стан клітинного імунітету. Додатково визначали: імунорегуляторний індекс Т-хелпери (CD4⁺)/Т-цитотоксичні (CD8⁺), лейко Т-клітинний індекс (лейкоцити/CD3⁺), лейко В-клітинний індекс (лейкоцити/CD19⁺) та індекс активації лейкоцитів (HLA-DR⁺); стан фагоцитозу оцінювали за показниками: фагоцитарне число (ФЧ); фагоцитарний показник (ФП); спонтанний та стимульований НСТ-тести з нітросинім тетразолієм. Показники гуморального імунітету досліджували шляхом визначення рівнів імуноглобулінів класів А, М та G методом *імунотурбідиметрії* (BeckmanCoulter–USA). Матеріалом слугувала венозна кров, яку брали з ліктьової вени вранці, натще, у вакуумну систему з антикоагулянтом до зазначеної мітки. Після забору, пробірку із зразком повільно перевертали 8–10 разів, перемішуючи кров з антикоагулянтом К2ЕДТА. Транспортували в лабораторію у вертикальному положенні протягом 2–4 год., дотримуючись дозволеної температури – 18–23 °С. Оцінювали також: клінічний перебіг захворювання, період регресу ін-

токсикаційного синдрому, період нормалізації температури тіла, динаміку ключових показників гемограми, динаміку рентгенологічної картини, загальну кількість днів АБТ, необхідність її модифікації та можливість повернення до продовження програмного лікування ГЛ. Всі роботи здійснили з дотриманням вимог біоетики.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою AtteStat; програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Показники вважали вірогідними при $p < 0,05$. Обраховували середні арифметичні значення M , стандартні відхилення середньої (m) та відносні величини. Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t критерію Стьюдента [12].

5. Результати дослідження

Спільним для обох груп хворих був виражений імунний дисбаланс, що проявлявся зниженням ряду показників клітинного імунітету: кількості лімфоцитів, у тому числі Т-хелперів, індукторів та Т-цитотоксичних субпопуляцій; В-лімфоцитів та ПК-клітин. Визначене в дослідженні зниження показників клітинного та гуморального імунітету є характерними ознаками перебігу як основного захворювання, так і дії програмної терапії. На фоні лікування пневмонії динаміка показників імунограм хворих і основної і контрольної груп дослідження характеризувалася тенденцією до нормалізації і активації імунної відповіді, що представлено в табл. 1. В імунологічних реакціях головну роль відіграють імунокомпетентні клітини Т-лімфоцити ($CD3^+$), які через клітинні рецептори розпізнають чужорідні антигени. На фоні лікування пневмонії даний показник в групах дослідження вірогідно підвищився, порівняно з початком лікування.

Таблиця 1

Показники імунітету в динаміці лікування пневмонії у хворих на фоні гострих лейкозів груп дослідження

Показник	Основна група до лікування N=19	Контрольна група до лікування N=20	Основна група після лікування N=19	Контрольна група після лікування N=20
Лейкоцити, ($10^9/л$)	2,37±0,52	2,40± 0,17	3,77±0,54*	3,64± 0,11**
Лімфоцити, (%)	34,93±12,2	34,21±9,55	48,03±77,65*,***	37,55±6,57**
CD3 ⁺ , (%)	54,62±9,57	53,83±6,82	62,55±7,03*,***	57,62±9,57**
CD4 ⁺ , (%)	29,91±5,51	29,26±4,01	38,94±7,39*,***	32,62±6,47**
CD8 ⁺ , (%)	22,54±4,92	22,58±3,33	23,02±4,52	25,79±5,26
HLA-DR ⁺ , (%)	3,77±3,71	3,77±3,71	4,22±3,53*,***	4,04±3,59
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,45±0,19	1,32±0,18	1,82±0,29*,***	1,45±0,37
В-Лімфоцити (%)	10,72±3,49	10,86±3,51	13,16±3,2	11,19±2,92
ФЧ, (од)	28,71±2,12	27,65±1,73	39,29±2,01*,***	30,82±1,78**
ФИ, (од)	5,39±0,39	5,73±0,23	8,38±0,39*,***	7,24±0,17**
Імуноглобулін М, (г/л)	0,83±0,08	0,83±0,05	0,92± 0,05*,***	0,84±0,06
Імуноглобулін G, (г/л)	8,81±0,48	8,91±0,32	11,01±0,38*,***	9,01±0,22
Імуноглобулін А, (г/л)	1,52±0,61	1,51±0,61	1,71±0,05*,***	1,54±0,31

Примітка: * – статистично вірогідне при порівнянні показників основної групи до і після лікування; ** – статистично вірогідне при порівнянні показників контрольної групи до і після лікування; *** – статистично вірогідне при порівнянні показників групи основної групи після лікування та контрольною групою після лікування

Показники клітинного імунітету в динаміці лікування пневмонії у хворих на фоні ГЛ у хворих груп дослідження в абсолютних числах мали тенденцію до нормалізації. В основній та контрольній групах показник $CD3^+$ становив на початку лікування $54,62 \pm 9,57\%$ та $53,83 \pm 6,82\%$; на прикінці лікування – $62,55 \pm 7,03\%$ та $057,62 \pm 9,57\%$, відповідно. В основній та контрольній групах показник $CD4^+$ становив на початку лікування $29,91 \pm 5,51\%$ та $29,26 \pm 4,01\%$; на прикінці лікування – $38,94 \pm 7,39\%$ та $32,62 \pm 6,47\%$. Показник $CD8^+$ в основній і контрольній групах становив на початку лікування – $29,91 \pm 5,51\%$ та $29,26 \pm 4,01\%$; на прикінці лікування – $38,94 \pm 7,39\%$ та $32,62 \pm 6,47\%$, відповідно. Показник імунорегуляторного індексу ($CD4^+/CD8^+$) в основній і контрольній групах становив на початку лікування $1,45 \pm 0,19$ та $1,32 \pm 0,18$; на прикінці лікування – $1,82 \pm 0,29$ та $1,45 \pm 0,37$, відповідно. Показник кількості В-лімфоцитів в основній і контрольній групах становив на початку лікування $10,72 \pm 3,49\%$ та $10,86 \pm 3,51\%$; на прикінці лікування – $13,16 \pm 3,2\%$ та $11,19 \pm 2,92\%$, відповідно. Отже, лише в основній групі хворих на фоні лікування визначені вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) показника кількості В-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу. Стан гуморального імунітету за показниками IgA, IgM та на фоні лікування мав тенденцію до підсилення відповіді у хворих груп дослідження. Показники IgM і IgA в основній і контрольній групах становив на початку лікування $0,83 \pm 0,08$ г/л і $1,52 \pm 0,61$ г/л та $0,83 \pm 0,05$ г/л і $1,51 \pm 0,61$ г/л; на прикінці лікування – $0,92 \pm 0,05$ г/л і $1,71 \pm 0,05$ г/л та $0,84 \pm 0,06$ г/л і $1,54 \pm 0,31$ г/л, відповідно. Таким чином, показники гуморальної ланки імунітету на фоні лікування змінилися вірогідно ($p \leq 0,05$) лише у хворих основної групи дослідження. В групах дослідження на фоні лікування пневмонії були визначені важливі клінічні відмінності. Середня кількість днів з використанням АБТ становила в середньому в основній групі $20,1 \pm 2,3$ днів; в контрольній – $26,4 \pm 3,2$ днів. Зниження прогнозованої кількості днів АБТ було меншим на 5,5 днів в основній групі хворих; повернення до програмного лікування ГЛ в основній групі дослідження було меншим на 4,5 днів, порівняно з контрольною групою.

6. Обговорення результатів дослідження

Важливо, що на фоні використання запропонованого способу в основній групі дослідження показник $CD3^+$ мав вірогідно ($p \leq 0,05$) вищі значення, порівняно з групою контролю. Отримані результати доводять вірогідне підсилення клітинного імунітету в основній групі дослідження. Напруженість клітинного імунітету характеризує показник кількості лімфоцитів. В групах дослідження на фоні лікування пневмонії він мав вірогідну тенденцію до підвищення. Але, у хворих основної групи після лікування показник відносної кількості лімфоцитів був вірогідно вищим ($p \leq 0,05$), порівняно з групою контролю. Т-лімфоцити ($CD4^+$) – пул лейкоцитів, що відіграють важливу роль в боротьбі проти інфек-

цій. Значна їх частина в процесі розвитку імунної відповіді стає Т-хелперами, які сприяють взаємодії з В-лімфоцитами для аквізації вироблення антитіл. Недостатня хелперна функція призводить до низької відповіді організму до антигенної стимуляції, що сприяє розвитку важких інфекційних ускладнень. На фоні лікування у хворих контрольної групи не визначено вірогідних змін даного показника. Вважається, що високий рівень Т-хелперів та В-клітин сприяє кращому виживанню гематологічних хворих [13]. Визначена вірогідна позитивна динаміка в основній групі дослідження ($p \leq 0,05$), доводить, що під впливом використання запропонованого способу лікування у хворих активується антиінфекційна відповідь, що є дуже бажаним ефектом в процесі лікування пневмонії. Т-лімфоцити ($CD8^+$) – клітини супресори, які гальмують регуляторні клітки. Складають приблизно 20–30 % циркулярних лімфоцитів. Основна їх функція – пригнічення імунної відповіді на певний антиген (специфічні), або пригнічення імунологічної реакції незалежно від антигену, через регуляцію клітинної проліферації. Даний показник в групах дослідження в динаміці лікування мав тенденцію до підвищення, але змінювався не вірогідно ($p \geq 0,05$). Підвищення у хворих в групах дослідження відносної кількості Т-лімфоцити ($CD8^+$) свідчить про активацію імунної відповіді через збільшення специфічних цитотоксичних клітин. Оскільки Т-супресори включають в себе субпопуляцію, здатну здійснювати пряму й антитілозалежну цитотоксичність, у хворих при підвищенні їх кількості відзначається більш сприятливий перебіг захворювання і більша тривалість життя [14]. Важливі зміни у хворих груп дослідження виявлені при аналізі імунорегуляторного індексу – співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів ($CD4^+/CD8^+$). На початку лікування в групах дослідження цей показник був знижений і характеризував наявний дисбаланс імунітету, що відповідало основному захворюванню. На фоні лікування у хворих лише основної групи дослідження визначено вірогідне підвищення даного показника, навіть до нижньої межі норми здорових. Отже, на фоні запропонованого способу лікування у хворих відбулося нормалізація розподілу кількісного складу пулів Т-лімфоцитів на користь Т-хелперів, характеризуючи підвищення напруженості Т клітинного імунітету. Показник Т-лімфоцитів ($HLA-DR^+$) в групах дослідження на фоні лікування мав тенденцію до збільшення. При цьому, після лікування даний показник був вірогідно вищим ($p \leq 0,05$) в основній групі, що свідчило про вірогідне посилення імунозапальної відповіді на фоні використання запропонованого способу лікування через збільшення пулу «зрілих» Т-лімфоцитів. В-лімфоцити продукують різні типи цитотоксичних антитіл та широкий спектр медіаторів із цитотоксичними властивостями, що дозволяє їм здійснювати імунологічний нагляд, виявляючи цитотоксичну дію на клітини-мішені. Це можуть бути бактеріальні збудники, в тому числі внутрішньоклітинні [9]. В контрольній групі дослідження

на фоні лікування пневмонії показник відносної кількості В-лімфоцитів мав досить слабку тенденцію до підвищення. Визначена в дослідженні позитивна динаміка щодо кількості В-лімфоцитів свідчить про більш значну активацію імунітету у хворих основної групи проти чужорідних агентів (білків), що на своїй поверхні несуть інфекційні збудники пневмонії. Показники ФП та ФЧ є ключовими показниками при оцінці фагоцитарної активності нейтрофілів, особливо в умовах нейтро- та лейкопенії. Як високочутливі індикатори норми і патології, ці характеристики фагоцитів слугують корисним інструментом не тільки імунологічної, але і загальноклінічної діагностики. На фоні лікування тільки у хворих основної групи отримано вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення даних показників. Отримана позитивна динаміка фагоцитарної активності у хворих основної групи доводить факт підвищення резервних можливостей нейтрофілів по поглинанню та перетравлюванню чужорідних агентів на фоні запропонованого методу лікування. Показники IgA, IgM на фоні лікування підвищилися і змінилися вірогідно ($p \leq 0,05$) лише у хворих основної групи дослідження. Отже, 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 Ig M, що опосередковано активує фагоцитоз.

В групах дослідження на фоні лікування пневмонії були визначені важливі клінічні відмінності. Середня кількість днів з використанням АБТ становила в середньому в основній і контрольній групах: $20,1 \pm 2,3$ та $26,4 \pm 3,2$ днів, відповідно. Вважається, що імуномодулятори безпосередньо не впливають на інфекційний фактор. ГЦГД, що належить до хімічно синтезованих препаратів, характеризується поліморфізмом ефектів *in vitro* і може мати протибактеріальні, протівірусні та протизапальні властивості [5]. Стимулювання поглинання інфекційних збудників через посилення секреції катіонних пептидів – дефенсинів і каталепидинів є доведеним механізмом дії ГЦГД, що пояснює опосередковане підсилення АБ дії [16]. Аналіз результатів дослідження довів переваги даного методу з позицій імунорезистентності: в основній групі дослідження зниження прогнозованої кількості днів АБТ було меншим на 5,5 днів порівняно з даними контрольної групи; більш раннім було і поверненням до програмного лікування ГЛ саме в основній групі дослідження – на 4,5 днів. Отримані в дослідженні результати збігаються з даними інших авторів [17]. Отже, в основній групі хворих, на фоні використання запропонованого способу, на інфекційний збудник пневмонії наносився подвійний удар, за рахунок чого і досягалася більш висока ефективність комплексного лікування. Повернення до програмного лікування, яке було перервано у зв'язку із необхідністю лікування пневмонії, стало можливим в контрольній групі в середньому через $10,7 \pm 3,1$ днів; в основній групі дослідження – через $6,5 \pm 1,5$ днів.

Для оптимізації доставки імуномодельючого препарату був обраний метод ЕКФТ, що представляє собою спрямований транспорт лікарських препаратів. Застосування даного методу дозволяє селективно виділити з крові безпосередньо клітини імунної системи – лейкоцити, які оброблялися ГЦГД. За науковими даними, у таких спосіб можливо використовувати значно менші дози препаратів для досягнення ефекту [18]. В умовах лейкопенії на фоні проведення ХТ онкологічного захворювання крові, даний метод має певні переваги: клітини-мішені під час обробки препаратом знаходяться поза дією імуносупресивних факторів, що утворилися в організмі пацієнта на фоні ХТ і перешкоджають активації клітин *in vivo*; препарат не вводиться безпосередньо хворому, що, з одного боку, виключає побічні реакції і ускладнення, з іншого – дозволяє застосовувати його в більш ефективній концентрації. Результатами дослідження продемонстровано, що переносимість хворими імуномодулятору ГЦГД була задовільною. Серед побічних проявів препарату відомі: незначне підвищення температури ($37,1-37,5$) та болючість у місці ін'єкції препарату. У одного хворого у зв'язку із поганою суб'єктивною переносимістю препарат вводили разом з 2 мл 0,5 % розчину новокаїну. Привабливість препарату ГЦГД методом ЕКФТ, не викликає сумніву, якщо враховувати, що концентрація препарату в зоні ураження при пероральному або в/в способі введення в гострий період пневмонії рідко досягає 5–25 % [19]. Отже, в основній групі дослідження при одночасному застосуванні АБТ та імуномодулятору ГЦГД методом ЕКФТ за запропонованим способом був досягнутий більший виражений терапевтичний ефект лікування пневмонії. Враховуючи результати дослідження, що до позитивних змін імунної відповіді та клінічних проявів перебігу пневмонії використання ГЦГД є патогенетично обґрунтованим і доцільним при лікуванні пневмонії на у хворих на тлі ГЛ. Спосіб лікування пневмонії у хворих на тлі ГЛ із застосуванням препарату ГЦГД методом ЕКФТ відповідає критерію «новизна» та «винахідницький рівень» і отримав патент України на корисну модель [11].

Клінічний приклад. Хворий С., 27 років, вперше поступив в гематологічний центр КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4 ДОР» м. Дніпро у лютому 2015 р., де визначено діагноз: Гострий лімфобласний лейкоз (ГЛЛ). На фоні програмного курсу лікування (протокол BSM), отримана ремісія. У листопаді 2015 р. на фоні гострого респіраторного захворювання з фебрильною температурною реакцією в гематологічному центрі м. Дніпро за показниками загального аналізу крові та кісткового мозку в динаміці визначено рецидив ГЛЛ, з розвитком фебрильної нейтропенії. Кількість нейтрофілів (3.11.2015 р.) – 380/мкл, що відповідало III-ому ст. нейтропенії. Відповідно до протоколів лікування хворих з ФН (“Practice Guidelines in Oncology” v.1.2007 NCCN Prevention and Treatment of Cancer-

Related Infections) Хворому С. призначено Меропенем в/в по 2,0 г 2 рази на добу та призупинено лікування основного захворювання. На фоні супровідної терапії стан не покращився і на 5 день застосування АБТ (14 доба перебування в стаціонарі) визначена пневмонія, яка підтверджена рентгенологічним дослідженням від 17.11.2015 р. Для лікування пневмонії Хворого С. кількість в/в введень Меропенем збільшили до 3 разів на добу по 2,0 г. та додатково призначили Amikacin із розрахунку 15 мг/кг 1 раз на добу. З метою корекції імунної відповіді, підтримки імунного гомеостазу та відновлення переносимості програмного лікування ГЛЛ Хворому С. було розпочато лікування відповідно до запропонованого способу лікування пневмонії у хворих на фоні ГЛ. На фоні застосування даного способу після перших двох ін'єкцій ГЦГД запропонованим способом клінічна картина покращилася: температура Хворого С. знизилася до субфебрильних цифр, зменшилась слабкість. Після третьої ін'єкції: температура тіла не перевищувала – 37,4 °С, що супроводжувалося покращенням самопочуття та підвищенням фізичної активності. Кількісні показники крові, що характеризували цитопенічний синдром на початку пневмонії мали чітку тенденцію до нормалізації, а саме: кількість нейтрофілів 3.11.2015 р. – 380/мкл, 18.11.2015 р. – 395/мкл; 20.11.2015 р. – 400/мкл; 25.11.2015 р. – 406/мкл; 30.11.2015 р. – 419/мкл. Такі позитивні зрушення з боку показників крові та сприятливий на фоні використання ГЦГД перебіг пневмонії обумовив можливість продовження курсу ХТ ГЛЛ Хворого С. Після закінчення курсу АБТ та лікування відповідно «Способу лікування пневмонії на тлі гострих лейкозів глутоксимом» [11] у Хворого С. були визначені позитивні зміни з боку імунологічної відповіді організму. Імунологічний аналіз крові від 28.11.2015 р. довів, порівняно з показниками клітинного та гуморального імунітету від 03.11.2015 р.: підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів та показника імунорегуляторного індексу. Зі сторони гуморального імунітету спостерігалася тенденція до підвищення концентрації IgG в крові, що свідчило про підвищення гуморальних факторів захисту організму Хворого С. Комплексна корекція імунної відповіді Хворого С. обумовила можливість відновлення програмного лікування ГЛ та покращила її переносимість. Позитивним результатом використання запропонованого способу лікування пневмонії у хворих на ГЛ з використанням ГЦГД у Хворого С., було зниження прогнозованої кількості днів лікування пневмонії та госпіталізації з цього приводу, які становили відповідно 23 та 32 дні, при очікуванні значно більш пролонгованих термінів лікування.

Відсутність єдиної тактики проведення імунотерапії при лікуванні захворювань, що супроводжуються недостатністю антиінфекційної захисту, наявність широких рекомендацій до клінічного застосування імуномодуляторів з боку фірм-виробників, обмежені можливості імунодіагностичної бази в лікувально-профілактичних закладах сприяють, на жаль, неоптимальному і нераціональному застосуванню імуномодельючих препаратів. Таким чином, існує необхідність вдосконалення методів найбільш ефективного застосування імуномодуляторів. Результатами проведеного клінічного дослідження доведено, що використання препарату ГЦГД методом ЕКФТ дозволило поліпшити якість лікування пневмонії у хворих на ГЛ.

7. Висновки

1. Аналіз показників клітинного та гуморального імунітету хворих на пневмонії на тлі гострих лейкозів за удосконаленим способом лікування пневмонії при використанні імуномодельючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію довів позитивний вплив на імунну реактивність організму хворих, що проявлялося вірогідним підвищенням відносної кількості пулу Т-хелперів (CD4+), NK-клітин, підвищенням показника імунорегуляторного індексу, ФИ, ФЧ та підвищенням показників гуморального імунітету.

2. Удосконалений спосіб лікування пневмонії у хворих на тлі гострих лейкозів при використанні імуномодельючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом ЕКФТ характеризувався високою ефективністю та задовільною переносимістю. Перевагами даного способу з позицій імунорезистентності є вірогідна активація фагоцитозу та антиінфекційного захисту, що проявлявся більш вираженим ефектом лікування пневмонії: покращенням клінічного перебігу захворювання; зниження прогнозованої кількості днів АБТ у середньому на 5,5 днів та більш раннім поверненням до програмного лікування ГЛ – на 4,5 днів.

3. Удосконалений спосіб лікування пневмонії у хворих на тлі ГЛ із застосуванням глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом ЕКФТ відповідає критерію «новизна» та «винахідницький рівень» і отримав патент України на корисну модель. Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету хворих на гострі лейкози при використанні імуномодельючого препарату глутаміл-цистеинил-гліцин динатрію методом ЕКФТ доводить патогенетичну обґрунтованість можливості оптимізації лікування пневмонії з позицій імунорезистентності.

Література

1. Галстян, Г. М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии [Текст] / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катрыш, И. К. Золотовская, А. Г. Галстян, В. М. Городецкий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 3. – С. 231–240.
2. Гематология [Текст]: нац. рук. / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.

3. Румянцев, А. Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях [Текст] / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Самочатова. – М.: Медпрактика-М, 2009. – 448 с.
4. Фещенко, Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибіотикотерапія (Проект клінічних настанов) [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров // Укр. пульмонолог. журнал. – 2012. – № 4. – С. 5–17.
5. Фещенко, Ю. И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и физиатрии [Текст] / Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 6–12.
6. Парахонский, А. П. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции [Электронный ресурс] / А. П. Парахонский // Современные проблемы аллергологии и иммунологии. – 2017. – Режим доступа: http://econf.rae.ru/pdf/2004/07/Parahonskii_2.pdf
7. Кожемякин, Л. А. Механизмы действия препарата Глутоксим [Текст] / Л. А. Кожемякин // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. – Омск: Омская медицинская академия, 2002. – С. 50–53.
8. Швецов, Д. А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний лёгких и плевры [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д. А. Швецов. – Караганда, 1996. – 22 с.
9. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих [Текст]. – 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.
10. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибіотикотерапія (методичні рекомендації) [Текст]. – 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.
11. Пат. № 1007559U UA. Спосіб лікування пневмонії на тлі гострих лейкозів глутоксимом. МПК А61К 31/451 (2006.01), А 61Р 31/00, А61Р37/00 [Текст] / Борисова І., Перцева Т., Каплан П. – № 113883; заяв. 19.04.2016; опубл. 27.02.2017, Бюл. № 4. – 8 с.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.
13. Середюк, Н. М. Дослідження імунних порушень у хворих із різними формами гемобластозів та супутнім загостренням хронічного пієлонефриту [Текст] / Н. М. Середюк, С. М. Бардяк // Укр. журн. клінічн. та лаборатор. медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 56–59.
14. Pardoll, D. M. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity [Text] / D. M. Pardoll, S. L. Topalian // Current Opinion in Immunology. – 1998. – Vol. 10, Issue 5. – P. 588–594. doi: 10.1016/s0952-7915(98)80228-8
15. Фещенко, Ю. И. Особенности современной иммуномодулирующей терапии [Текст] / Ю. И. Фещенко, С. Г. Ищук, Ю. А. Матвиенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2012. – № 3. – С. 50–53.
16. Easton, D. M. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives [Text] / D. M. Easton, A. Nijnik, M. L. Mayer, R. E. W. Hancock // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol. 27, Issue 10. – P. 582–590. doi: 10.1016/j.tibtech.2009.07.004
17. Мостовой, Ю. М. Досвід застосування імуномодельючої терапії Глутоксимом у хворих із тяжким перебігом негоспітальної пневмонії [Текст] / Ю. М. Мостовой // Пульмонологія. – 2013. – № 12. – С. 52–53.
18. Швецов, Д. А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д. А. Швецов. – Караганда, 1996. – 22 с.
19. Протопопова, Г. М. Реинфузия клеточной массы крови после ее инкубации с антибиотиком в лечении неосложненной пневмонии у детей [Текст] / Г. М. Протопопова, С. В. Власов, В. М. Крейнс // Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 47–50.

Дата надходження рукопису 29.07.2017

Борисова Інна Станіславівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра медико-соціальної експертизи та реабілітації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
E-mail: doctorinnaborisova1@gmail.com

Перцева Тетяна Олексійовна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН, кафедра внутрішньої медицини № 1, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044