

УДК 616.24-002.5-085:615.015.8:615.37

С. О. Черенько, О. А. Рева, О. М. Рекалова, Н. І. Кібізова, С. Г. Ясир, Ю. О. Матвієнко
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Застосування лейкоцитарного імуномодулятора при мультирезистентних формах туберкульозу легень

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, лейкоцитарний імуномодулятор.

Лейкоцитарні імуномодулятори – це високоочищені однорідні низькомолекулярні білки (< 5 кДа) з імунних клітин, які беруть участь у реакціях уповільненого типу і мають здатність передавати реакції клітинно-опосередкованого імунітету від сенсibilізованих донорів до неімунних реципієнтів [10]. Вони включають в себе високий рівень тирозину і гліцину з великою схожістю з N-кінцевими ділянками деяких нейропептидів сімейства енкефаліну і є антиген-специфічними [10]. З часу їх відкриття Шервудом Лоуренсом, майже 50 років тому, інтерес до цих пептидів пов'язаний з їх терапевтичною і профілактичною дією при захворюваннях, в яких клітинний імунітет відіграє ключову захисну роль – внутрішньоклітинні бактеріальні захворювання (туберкульоз, проказа), вірусні інфекції (вірус простого герпесу, вітряної віспи), паразитарні інфекції (лейшманіоз, токсоплазмоз), а також у первинних імунодефіцитах (хронічний гранулематоз, синдром Віскота–Олдріча) деяких видів раку [3, 4, 7, 8, 12].

Туберкульозна інфекція контролюється, в основному, клітинною ланкою імунітету. Прозапальні цитокіни Th1 типу – такі, як інтерферон-гамма і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), – відіграють центральну роль у цьому процесі, викликаючи активацію макрофагів і експресію синтетази окису азоту, яка бактерицидно діє на внутрішньоклітинно розташовані мікобактерії. Ця захисна активність значно ослаблюється або втрачається, якщо в запальному процесі переважають цитокіни Th2 типу [6]. На клітинних моделях легеневого туберкульозу у мишей встановлено, що на початковій фазі захворювання відбувається активна продукція ФНП- α і окису азоту і розвивається туберкульозна гранульома. Через місяць після зараження їх концентрація в супернатанті культури імунних клітин значно знижується, запалення набуває хронічного перебігу зі зниженням

реакцій уповільненого типу проти антигенів мікобактерій. Починає розвиватися пневмонія з вираженими гуморальними реакціями, яка переважає над гранулематозним запаленням [5, 9]. Використовуючи дану клітинну модель, F. A. Fabre та співавтори вводили зараженим туберкульозом мишам лейкоцитарний імуномодулятор, від яких після курсу лікування отримували бронхоальвеолярний лаваж для вирощування культури клітин. Лейкоцитарний імуномодулятор виробляли з імунних клітин донорів, сенсibilізованих мікобактеріями туберкульозу (позитивний туберкуліновий тест). Було доведено, що концентрація ФНП- α і окису азоту в супернатанті культури макрофагів, отриманих із бронхоальвеолярного лаважу лікованих мишей, підвищилася порівняно з вихідним рівнем, при цьому збільшилося виживання заражених тварин [11].

На сьогодні визначено універсальне показання до застосування лейкоцитарних імуномодуляторів – пригнічення T-клітинної ланки імунітету з порушенням балансу між Th1 і Th2 лімфоцитами для його оптимізації. Дисемінований туберкульоз легень у хворих з полірезистентними мікобактеріями туберкульозу (МБТ) супроводжується більш низькими показниками проліферативної активності T-лімфоцитів, рівнями CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺ клітин, а також концентрації ФНП- α , інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) у сироватці крові, ніж у хворих із МБТ, стійкими не більш, ніж до одного препарату [1]. У хворих з мультирезистентним туберкульозом (МРТБ) імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом [2].

Все це стало підґрунтям до застосування лейкоцитарного імуномодулятора у хворих на МРБТ та визначило мету дослідження – встановити вплив лейкоцитарного імуномодулятора на показники імунологічної реактивності та ефективність хіміотерапії хворих на МРТБ.

Матеріали та методи дослідження

Клініко-імунологічне контрольоване дослідження включало 36 хворих на МРТБ і туберкульоз із розширеною резистентністю. Основними критеріями включення в дослідження були: відсутність позитивної рентгенологічної динаміки протягом 2–4 місяців інтенсивної протитуберкульозної хіміотерапії. Розподіл хворих на основну та контрольну групи проводили методом підбору пар за характером туберкульозного процесу, профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу. У хворих основної групи на фоні інтенсивної фази хіміотерапії застосовували лейкоцитарний фактор переносу (18 осіб), у 17 хворих контрольної групи – проводили лише хіміотерапію.

В основній групі жінок було 15 (83,3 %), чоловіків – 3 (17,7 %), в контрольній – відповідно 12 і 6, що не мало міжгрупової відмінності, $p > 0,05$. Вік хворих становив $(32,0 \pm 2,2)$ року і $(30,8 \pm 3,1)$ року, $p > 0,05$. В кожній групі була однакова кількість хворих за формою захворювання і профілем медикаментозної резистентності: МРТБ був у 11 (61,1 %) хворих, туберкульоз із розширеною резистентністю – у 7 (38,9 %). Хіміотерапію проводили за результатами тесту медикаментозної чутливості з використанням 5–6 протитуберкульозних препаратів.

У дослідженні застосовували лейкоцитарний імуномодулятор «Immodin», виробництва Севафарма (Чеська Республіка). Препарат випускається в ампулах у вигляді ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій (1 доза містить кількість діючої речовини, що міститься у 200 млн лейкоцитів донора, яку розчиняють в 4 мл води для ін'єкцій і вводять підшкірно). Препарат містить більше 200 імуномодуючих компонентів: цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони, колоніестимулюючий фактор та ін.), специфічні ділянки антигенів, рецепторів (епітопи), за допомогою яких взаємодіють імунокомпетентні клітини, формуючи адекватну імунну відповідь («сума імунного досвіду» донорів, за визначенням G. Pizza, 2004). Схема лікування передбачала прийом 4 доз: три основні дози (1 доза 1 раз на тиждень), четверта доза вводилася через 1 місяць.

Результат лікування оцінювали через 2 місяці від початку лікування лейкоцитарним імуномодулятором після завершення його на фоні інтенсивної фази хіміотерапії за клініко-лабораторними і рентгенологічними даними та імунологічними показниками.

Вміст у крові лейкоцитів та їх окремих популяцій визначали на геманалізаторі АВХ-mscros 60 (Франція). За допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (проточний цитофлюориметр FACSCalibur, Канада) з використанням моноклональних антитіл (Beckman Coulter, США) проводили фенотипування лімфоцитів і визначали відносний та абсолютний вміст пан-Т-клітин ($CD3^{+}19^{-}$), Т-хелперів/індукторів ($CD4^{+}8^{-}$), цитотоксичних Т-клітин ($CD4^{-}8^{+}$), співвідношення кількості $CD4$ та $CD8$ лімфоцитів (імунорегуляторний індекс для виявлення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій), зрілих В-лімфоцитів ($CD3^{+}19^{+}$), природних кілерів ($CD3^{-}16^{+}$). Проліферативну відповідь лімфоцитів на фітогеммаглютинін вивчали в реакції

бластоутворення (РБТЛ з ФГА) з підрахунком шляхом мікроскопування пофарбованих мазків.

Активність В-клітин ($CD19$) оцінювали за рівнями сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Хема-Медіка» (Росія).

Стан фагоцитарної ланки імунітету оцінювали методом проточної цитометрії за здатністю нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів крові до поглинання тест-об'єктів, мічених флюорохромами (ФІТЦ). Кисень-залежний метаболізм цих клітин оцінювали за показниками активних форм кисню (АФК-тест – спонтанний та індукований зимозаном), які теж визначали методом проточної цитофлюориметрії з використанням ДХФДА та підрахуванням коефіцієнту стимуляції фагоцитів (відношення показника індукованого АФК-тесту до спонтанного).

Вміст цитокінів у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем: ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-2 («Вектор-Бест», Росія) на імуноферментному аналізаторі LX80 (США).

Всі результати представляли у вигляді n – кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (DI). Обчислення довірчих інтервалів проводилося при заданому рівні значимості $\alpha < 0,05$. Для оцінки статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовували критерій Уллоксона–Манна–Утні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05. Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювали із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо аналізовані значення дорівнювали або були меншими за 5, використовувався точний тест Фішера.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 наведено результати лікування після завершення курсу лейкоцитарного імуномодулятора (через 2 місяці).

В результаті комплексного лікування із застосуванням лейкоцитарного імуномодулятора у достовірно більшої кількості хворих на МРТБ досягнуто значного покращення за 2 місяці, що проявлялося зникненням клінічних симптомів, вираженим розсмоктуванням інфільтративних змін у легенях, загоєнням і регресією каверн (рис. 1, 2).

Лейкоцитарний фактор переносу мав добру переносимість і не викликав будь-яких побічних реакцій протягом курсу застосування.

При обстеженні клітинної ланки імунітету у хворих на МРТБ обох груп до призначення імуномодулятора на фоні хіміотерапії встановлено вірогідне зменшення загальної кількості $CD3$ лімфоцитів (відносних і абсолютних показників), кількості $CD4$ лімфоцитів,

Таблиця 1
Вплив лейкоцитарного імуномодулятора на ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

Клініко-лабораторна та рентгенологічна динаміка	Групи хворих					
	Основна (n = 18)			Контрольна (n = 18)		
	Абс. число	%	Ді	Абс. число	%	Ді
Значне покращення (зникнення симптомів, виражене/повне розсмоктування інфільтративних змін, загоєння/регресія каверни)	10	55,6*	30,8–78,5	4	22,2	6,4–46,7
Помірне покращення (зменшення симптомів, помірне розсмоктування інфільтративних змін, регресія каверн)	6	33,3*	13,3–59,0	5	27,8	9,7–53,5
Без позитивної динаміки	2	11,1	1,4–34,7	9	50,0	26,0–74,0
Погіршення	0	0,0		0	0,0	

Примітка: * – міжгрупова різниця значень показника статистично достовірна, $p < 0,05$.

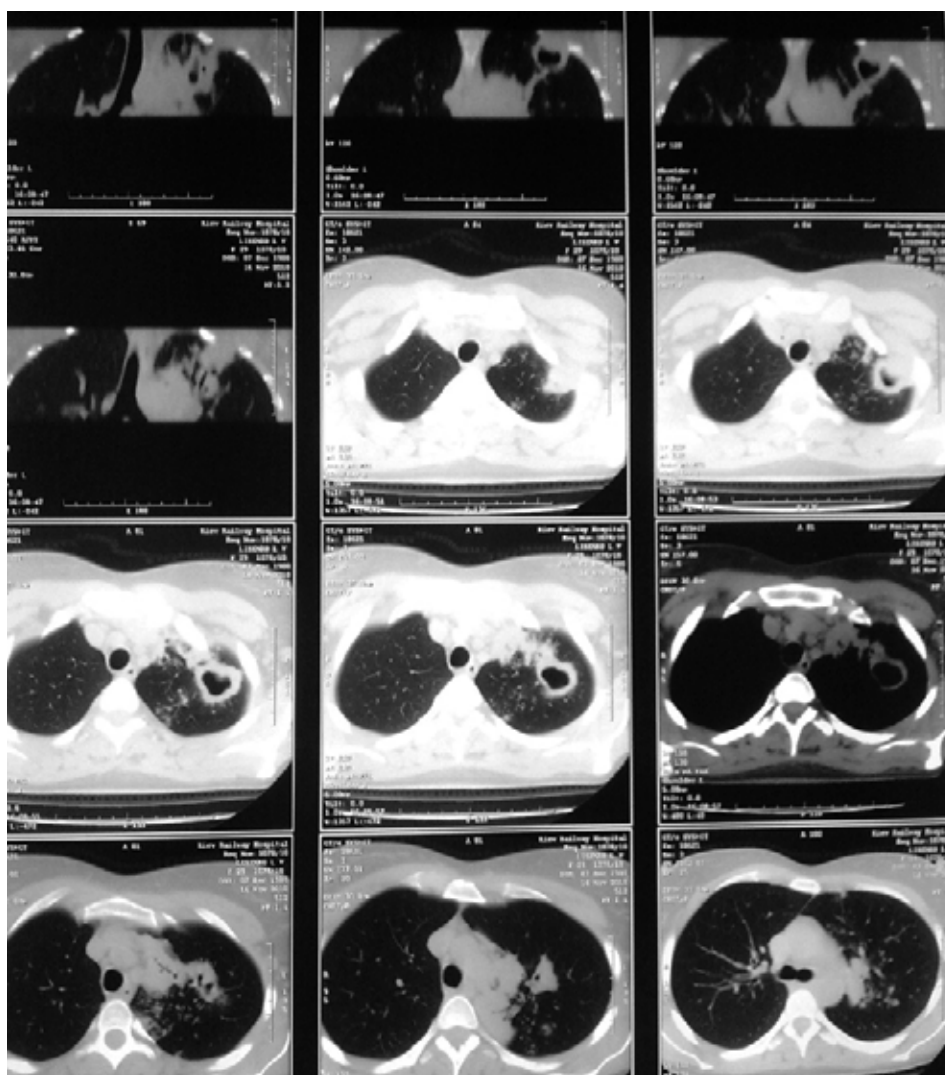


Рис. 1. Аксіальні зрізи на комп'ютерній томографії хворого на момент призначення лейкоцитарного імуномодулятора: визначають каверну з товстими стінками в оточенні інфільтративних і вогнищевих уражень легеневої тканини

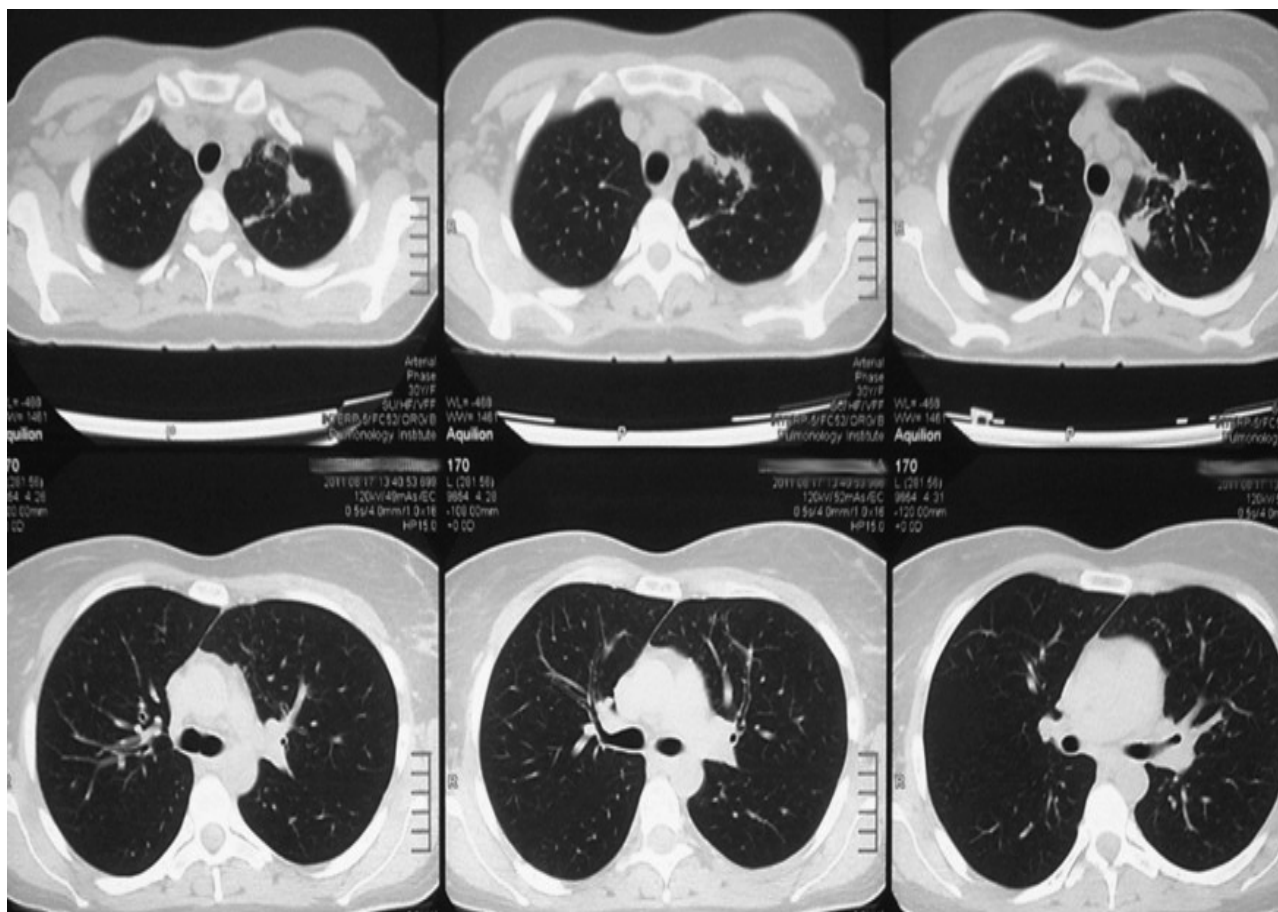


Рис. 2. Аксіальні зрізи на комп'ютерній томографії хворого після курсу лейкоцитарного імуномодулятора: відмічається виражене розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, загоснення каверни

Вплив лейкоцитарного імуномодулятора на показники Т-ланки системного імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз (M ± m)

Таблиця 2

Показники Т-ланки системного імунітету	Групи обстежених				Здорові (n = 25)
	Основна (n = 18)		Контрольна (n = 18)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
CD3, %	62,2 ± 3,0 *	63,5 ± 2,4*	63,1 ± 2,8 *	64,6 ± 2,2*	71,5 ± 0,8
CD3, 10 ⁹ /л	1,2 ± 0,07*	1,5 ± 0,1#	1,2 ± 0,02*	1,2 ± 0,01*	1,4 ± 0,04
CD4, %	35,0 ± 2,1*	39,6 ± 1,9#	36,3 ± 1,9*	36,6 ± 2,1*	41,2 ± 0,9
CD4, 10 ⁹ /л	0,7 ± 0,04*	0,94 ± 0,07#	0,7 ± 0,02*	0,7 ± 0,06*	0,88 ± 0,02
CD8, %	33,5 ± 3,4*	24,6 ± 1,8	36,7 ± 2,7*	34,5 ± 2,2*	25,5±0,6
CD8, 10 ⁹ /л	0,78 ± 0,1*	0,6 ± 0,06	0,7 ± 0,06*	0,7 ± 0,04	0,51± 0,04
CD16, %	9,5 ± 1,8	11,4 ± 1,8	10,4 ± 2,1	10,4 ± 2,2	12,5 ± 0,7
CD16, 10 ⁹ /л	0,2 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,04	0,3 ± 0,03
CD4/CD8, у.о.	1,4 ± 0,1*	1,8 ± 0,09#	1,4 ± 0,05*	1,5 ± 0,02*	2,0 ± 0,06
РБТЛ з ФГА, %	60,3 ± 2,2	62,8 ± 1,8	62,8 ± 2,6	63,2 ± 2,5	63,5 ± 0,7

Примітки: * – різниця значення показника порівняно з таким зі здоровими статистично достовірна, p < 0,05;
– різниця значення показника статистично достовірна порівняно з вихідним рівнем, p < 0,05.

Таблиця 3
Вплив лейкоцитарного імуномодулятора на показники В-ланки системного імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз (M ± m)

Показники В-ланки системного імунітету	Групи обстежених				Здорові (n = 25)
	Основна (n = 18)		Контрольна (n = 18)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
CD19, %	11,7 ± 1,3	9,0 ± 1,0*#	12,3 ± 2,1	11,5 ± 2,2	14,0 ± 0,6
CD19, 10 ⁹ /л	0,25 ± 0,04	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,06	0,22 ± 0,02
Ig G, г/л	15,8 ± 2,0	14,0 ± 1,6	14,5 ± 2,4	14,2 ± 2,6	14,5 ± 0,6
Ig M, г/л	3,27 ± 0,7*	2,4 ± 0,2#	3,5 ± 0,4*	3,6 ± 0,3*	2,2 ± 0,2
Ig A, г/л	2,3 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,2

Примітки: Ig – імуноглобулін; * – різниця значення показника порівняно з таким зі здоровими статистично достовірна, p < 0,05; # – різниця значення показника статистично достовірна порівняно з вихідним рівнем, p < 0,05.

Таблиця 4
Вплив лейкоцитарного імуномодулятора на показники фагоцитозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз (M ± m)

Показники фагоцитарної ланки імунітету	Групи обстежених				Здорові (n = 25)
	Основна (n = 18)		Контрольна (n = 18)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Нейтрофілоцити (Нц)					
Нц, %	65,7 ± 2,6*	61,5 ± 2,3#	67,3 ± 3,0*	66,2 ± 1,9*	60,0 ± 1,1
Нц, 10 ⁹ /л	6,8 ± 0,9*	5,2 ± 0,6#	6,6 ± 0,5*	6,9 ± 1,0*	4,5 ± 0,2
АФК-тест (спонтанний), у.о.	36,6 ± 7,3*	40,8 ± 2,7*	39,3 ± 6,9*	42,2 ± 6,5*	18,7 ± 0,9
АФК-тест (індукований), у.о.	280,0 ± 32,2	319,5 ± 21,7	340,7 ± 19,6	390,4 ± 32,7	338,7 ± 10,2
Коефіцієнт стимуляції, %	3,5 ± 0,7	3,1 ± 0,9	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,9	3,8 ± 0,1
Моноцити (Мц)					
Мц, %	3,7 ± 0,2*	4,5 ± 0,4#	3,5 ± 0,4*	3,3 ± 0,4*	5,0 ± 0,4
Мц, 10 ⁹ /л	0,29 ± 0,02*	0,4 ± 0,04#	0,26 ± 0,05*	0,2 ± 0,05*	0,5 ± 0,03
АФК-тест (спонтанний), у.о.	29,4 ± 4,8	24,6 ± 2,1	36,1 ± 4,6*	34,6 ± 6,1	25,8 ± 1,4
АФК-тест (індукований), у.о.	144,1 ± 18,0	152,6 ± 10,1	154,6 ± 12,7	162,6 ± 15,5	159,7 ± 2,7
Коефіцієнт стимуляції, у.о.	4,3 ± 1,3	3,4 ± 0,6	3,2 ± 1,1	3,3 ± 1,2	2,7 ± 0,1

Примітки: * – різниця значення показника порівняно з таким зі здоровими статистично значима, p < 0,05; # – різниця значення показника статистично значима порівняно з вихідним рівнем, p < 0,05.

збільшення кількості CD8 лімфоцитів, зменшення показника імунорегуляторного індексу порівняно зі здоровими особами, p < 0,05 (табл. 2).

Після курсу лікування лейкоцитарним імуномодулятором у хворих основної групи, на відміну від контрольної, відмічали вірогідні позитивні зміни з боку Т-ланки імунітету, які проявлялися збільшенням абсолютної кількості CD3 лімфоцитів, в основному, за рахунок абсолютної та відносної кількості їх Т-хелперної фракції – CD4 лімфоцитів, з деякою тенденцією до зменшення кількості CD8 лімфоцитів, що зумовило статистично значиме зростан-

ня імунорегуляторного індексу і наближення його рівня до групи здорових (табл. 2). Водночас у контрольній групі вищезазначені показники Т-ланки імунітету не зазнали суттєвих змін за 2 місяця хіміотерапії: продовжували визначати пригнічення Т-клітин, особливо хелперів – CD4 лімфоцитів, та активацію цитотоксичних Т-клітин (CD8⁺ лімфоцитів), і це свідчило про триваючий специфічний запальний процес. Отже, застосування лейкоцитарного імуномодулятора у хворих на МРТБ сприяло активації пригнічених мікобактерією клітинних реакцій імунної системи, а саме – активації Т-хелперної ланки

Таблиця 5

Вміст цитокінів у периферичній крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз, пг/мл

Показник	Групи обстежених				
	Основна (n = 18)		Контрольна (n = 18)		Здорові
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ФНП-α	3,3 ± 0,09*	3,5 ± 0,1*	3,6 ± 0,06*	3,6 ± 0,07*	0,5 ± 0,1
ІЛ-6	3,7 ± 0,7*	2,3 ± 0,06#	3,5 ± 0,4*	3,2 ± 0,03*	2,1 ± 0,1
ІЛ-4	1,3 ± 0,08*	1,2 ± 0,2*	1,2 ± 0,05*	1,1 ± 0,09*	0,24 ± 0,02
ІЛ-2	0,9 ± 0,1*	1,2 ± 0,2*	0,7 ± 0,08*	0,7 ± 0,02*	0,1 ± 0,02

Примітки: * – різниця значення показника порівняно з таким зі здоровими статистично значима, p < 0,05;
– різниця значення показника статистично значима порівняно з вихідним рівнем, p < 0,05.

(CD4 лімфоцитів), що, певно, зумовлювало виражене клінічне зменшення активності специфічного запалення в легенях і відповідно – падіння кількості цитотоксичних клітин (CD8 лімфоцитів).

Одночасно у хворих основної та контрольної груп спостерігалися певні ознаки активації В-системи імунітету, що проявлялося вірогідним підвищенням концентрації імуноглобуліну М порівняно зі здоровими (табл. 3). Зважаючи на те, що хворі тривалий час неефективно лікувалися, виявлені зміни у стані системи гуморально-клітинної регуляції можна вважати проявами надмірної функціональної активації В-клітин (внаслідок переважання Т-хелперних реакцій за 2-м типом). Після курсу лейкоцитарного імуномодулятора напруженість реакції з боку гуморальної ланки імунітету зменшилася, що проявилось вірогідним зменшенням відносної кількості В-лімфоцитів і зниженням концентрації імуноглобуліну М, який є антиген-розпізнаючим рецептором В-лімфоцитів. У контрольній групі аналізовані показники не зазнали суттєвих змін.

Аналіз стану фагоцитарної ланки імунітету показав статистично значиме збільшення абсолютного та відносного вмісту нейтрофілоцитів у крові та зменшення – моноцитів (табл. 4), що пов'язано з тяжким перебігом туберкульозного процесу з високим ступенем специфічного запалення. Функціональні зміни нейтрофілів і моноцитів були аналогічними і виявляли ознаки інтенсивного функціонального напруження з підвищенням активних форм кисню (АФК-тест) із задовільною спроможністю до додаткової стимуляції (без змінення коефіцієнту стимуляції).

Після курсу лікування лейкоцитарним імуномодулятором, на відміну від контрольної групи, кількість нейтрофілів і моноцитів в крові хворих основної групи нормалізувалася (p < 0,05), з нормалізацією кисень-залежної активності моноцитів в АФК-тесті, що свідчило про виражений позитивний вплив препарату на фагоцити та віддзеркалювало зменшення напруження запального процесу.

Згідно з наведеними у таблиці 5 даними у всіх хворих на МРТБ в середньому спостерігали підвищений рівень як прозапальних, так і антизапальних цитокінів

протягом періоду спостереження (крім ІЛ-6 у хворих основної групи після курсу лікування імуномодулятором). Підвищення рівнів ІЛ-2 і ІЛ-4 при туберкульозі свідчить про участь в імуногенезі як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету [5]. При розвитку процесу відбувається диференціація імунної відповіді, що приводить до значної дисперсії показників. Рівень ІЛ-6 в крові хворих основної групи достовірно знизився. Основна дія ІЛ-6 спрямована на диференціювання В-лімфоцитів, їх дозрівання і перетворення на плазматичні клітини, які секретують імуноглобуліни. Таким чином, зниження рівня цього цитокіну сприяло зменшенню активності гуморальних реакцій у хворих на МРТБ і свідчило про зниження активності Т-хелперної відповіді за 2-м типом.

Висновки

Проведені дослідження дозволяють зробити такі висновки.

1. У хворих на МРТБ з уповільненою клініко-рентгенологічною динамікою при застосуванні інтенсивної хіміотерапії визначають виражені імунологічні порушення зі зменшенням кількості Т-хелперних лімфоцитів та моноцитів у крові, збільшенням вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів, про- та протизапальних цитокінів, активацією гуморальної ланки імунної системи та фагоцитів, що віддзеркалює високу активність специфічного запалення.

2. Лейкоцитарний фактор переносу позитивно впливає на імунологічні показники, сприяючи зменшенню імунологічних змін та нормалізації балансу Th1/Th2-клітинної відповіді (підвищує кількість Т-хелперних лімфоцитів та моноцитів зі зниженням їх надмірної активності, зменшує вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, імуноглобуліну М, ІЛ-6 в периферичній крові), і підвищує ефективність лікування у 89 % хворих на МРТБ.

3. Лейкоцитарний фактор переносу має добру переносимість і не викликає будь-яких побічних реакцій протягом курсу застосування.

4. Відсутність позитивного впливу лейкоцитарного фактора переносу на перебіг туберкульозного процесу

у 11,1 % хворих може бути зумовлена недостатнім періодом його прийому, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку для відпрацювання оптимальної схеми введення препарату у хворих на туберкульоз.

Література

1. *Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии* [Текст] / В.В. Новицкий и др. // Иммунология. – 2007. – № 9. – С. 28–30.
2. *Скрягина, Е. М.* Характеристика Т- и В-лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Е. М. Скрягина // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2008. – № 4. – С. 49–55.
3. *Bullock, W. E.* An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy [Text] / W. E. Bullock, J. P. Fields, M. W. Bandvias // New Eng. J. Med. – 1972. – Vol. 287. – P. 10–53.
4. *Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster* [Text] / P. S. Estrada [et al.] // Int. J. Immunopharm. – 1998. – Vol. 20. – P. 521–531.
5. *Contribution of Th1 and Th2 cells to protection and pathology in experimental models of granulomatous disease* [Text] // A. Wangoo [et al.] // Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 3432–3439.
6. *Correlation between the kinetics of Th-1/Th-2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis* [Text] / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, A. Sampieri et al. // J. Immunology. – 1996. – Vol. 89. – P. 26–30.
7. *Dialyzable leukocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous leishmaniasis* [Text] / O. Delgado [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1981. – Vol. 19. – P. 351–359.
8. *Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type 1* [Text] / P. S. Estrada [et al.] // Arch. Med. Res. – 1995. – Vol. 26. – P. 87–92.
9. *Killing of virulent Mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated macrophages* [Text] / X. Chan, Y. Xing, R. S. Magliozzo, B. R. Bloom // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 175. – P. 111–122.
10. *Rozzo, S. J.* Purification of transfer factors [Text] / S. J. Rozzo, C. H. Kirkpatrick // Molec. Immunol. – 1992. – Vol. 29. – P. 167–182.
11. *Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis* [Text] / F.A. Fabre [et al.] // Clin. and Experiment. Immunology. – 2004. – Vol. 27. – P. 456–462.
12. *Wilson, G. B.* Treatment of Mycobacterium fortuitum infection with transfer factor: New methodology for evaluating TF potency and predicting clinical response [Text] // G. B. Wilson, J. F. Metcalf, H. H. Fudenberg // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1982. – Vol. 23. – P. 478–491.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

С. А. Черенько, Е. А. Рева, Е. М. Рекалова,
Н. И. Кибизова, С. Г. Ясир, Ю. А. Матвиенко

Резюме

Цель исследования – установить влияние лейкоцитарного иммуномодулятора на показатели иммунологической реактивности и эффективность химиотерапии больных мультирезистентным туберкулезом.

Материалы и методы исследования. Клинико-иммунологическое контролируемое исследование включало 36 больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью. Распределение больных основной и контрольной групп проводили методом подбора пар по характеру туберкулезного процесса, профилю лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.

У больных основной группы на фоне интенсивной фазы химиотерапии применяли лейкоцитарный фактор переноса (18 человек), у 18 больных контрольной группы проводили только химиотерапию. В исследовании применяли лейкоцитарный иммуномодулятор «Immodin», производства Севафарма (Чешская Республика).

Результаты и их обсуждение. В результате комплексного лечения с применением лейкоцитарного иммуномодулятора достоверно у большего числа больных с мультирезистентным туберкулезом достигли значительного улучшения за 2 месяца, что проявлялось исчезновением клинических симптомов, выраженным рассасыванием инфильтративных изменений в легких, заживлением и регрессией каверн – у 55,5 % больных против 22,2 % в контрольной группе ($p < 0,05$). У 11,1 % больных не отмечено положительной клинической динамики. Лейкоцитарный фактор переноса имел хорошую переносимость и не вызывал каких-либо побочных реакций в течение курса применения.

При обследовании клеточного звена иммунитета у больных с мультирезистентным туберкулезом обеих групп до назначения иммуномодулятора на фоне химиотерапии установлено достоверное уменьшение общего количества CD3 лимфоцитов, количества CD4, увеличение количества CD8 лимфоцитов, уменьшение показателя иммунорегуляторного индекса. Обнаружены некоторые признаки активации В-системы иммунитета, что проявлялось достоверным повышением концентрации иммуноглобулина М по сравнению со здоровыми. После курса лечения лейкоцитарным иммуномодулятором у больных основной группы, в отличие от контрольной, отмечали достоверные положительные изменения со стороны Т-звена иммунитета, которые проявлялись увеличением абсолютного количества CD3 лимфоцитов, в основном, за счет абсолютного и относительного количества их Т-хелперной фракции – CD4 лимфоцитов с некоторой тенденцией к уменьшению количества CD8 лимфоцитов, что привело к статистически значимому росту иммунорегуляторного индекса и приближению его уровня к группе здоровых, снижению концентрации иммуноглобулина М, который является антиген-распознающим рецептором В-лимфоцитов. В контрольной группе анализируемые показатели не претерпели существенных изменений. У всех больных с мультирезистентным туберкулезом наблюдали повышенный уровень как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в течение периода наблюдения (кроме ИЛ-6 у больных основной группы после курса лечения иммуномодулятором).

Выводы. Лейкоцитарный фактор переноса положительно влияет на иммунологические показатели, способствуя уменьшению иммунологических изменений и нормализации баланса Th1/Th2-клеточного ответа, и повышает эффективность лечения у 88,9 % больных мультирезистентным туберкулезом, имеет хорошую переносимость и не вызывает никаких побочных реакций в течение 2-месячного курса применения на фоне интенсивной фазы химиотерапии.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, лейкоцитарный иммуномодулятор.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, № 3.

С. А. Черенько

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

д-р мед. наук, профессор

03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10

тел.: 38044 275 4133

e-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

IMMUNOTHERAPY WITH LEUCOCYTE IMMUNOMODULATOR DIALYSATE OF PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

S. A. Cherenko, E. A. Reva, E. M. Rekalova, N. I. Kibizova,
S. G. Yasir, Yu. A. Matvienko

Summary

Objective: To determine the effect of leukocyte immunomodulator on the immunological reactivity and efficiency of chemotherapy for MRTB.

Materials and methods. Clinical and immunological controlled study included 36 patients with MRTB and XDR TB. The distribution of patients and control group was performed by matching with the nature of tuberculosis, drug susceptibility patterns. In the study group during the intensive phase of chemotherapy was used leukocyte transfer factor (18 patients), and 18 patients in the control group received chemotherapy alone. The study used the leukocyte immunomodulator «Immodin», production Sevafarma (Czech Republic).

Results. Found that the leukocyte immunomodulator had positive effect on effectiveness of treatment in 2 months, which manifested the disappearance of clinical symptoms, severe resorption of infiltrative changes in the lungs, healing and regression of cavities – in 55.5% of patients versus 22.2 % in the control group ($p < 0,05$). In 11.1% of patients were not observed positive clinical dynamics. Leukocyte transfer factor was well tolerated and did not cause any side-reactions during the course of application.

In a study of cellular immunity in patients MRTB both groups until the appointment of an immunomodulator during chemotherapy found a significant decrease in the total number of CD3 lymphocytes, the number of CD4, an increase in the number of CD8 lymphocytes, reduction in the rates of immunoregulatory index. Found some evidence of activation of B-cell immunity, manifested significant increase in the concentration

of immunoglobulin M compared to healthy. After treatment leukocyte immune modulator in the study group, in contrast to the control group, there was a significant positive changes in the T-mediated immunity, which were shown an increase in the absolute number of CD3 lymphocytes, mainly due to the absolute and relative number of T-helper faction – CD4 lymphocytes with a tendency to a decrease of CD8 lymphocytes, which resulted in a statistically significant increase in the immunoregulatory index, and its level in the approximation of a group of healthy, reduced concentration of IgM, which is an antigen-recognizing receptors of B-lymphocytes. In the control group shifted figures have not changed significantly. All patients MRTB observed elevated levels of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines during the observation period (except for IL-6 in the study group after treatment immunomodulator).

Conclusion. Leukocyte transfer factor positively influences immunologic parameters, helping to reduce and normalize immunological changes balance Th1/ Th2-cell response and increases the efficiency of treatment in 88,9 % of patients with MDR tuberculosis is well tolerated and does not cause any adverse reactions within 2 months applying on the background of the intensive phase of chemotherapy.

Keywords: Multidrug resistant tuberculosis, leukocyte immunomodulator.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2013, 3.

S. A. Cherenko

«The National Institute of physiology and pulmonology named by F. G. Yanowski National Academy of medical sciences of Ukraine», MD, professor
03680, Ukraine, Kyiv, 10, Amosova str.
tel.: 38044 275 4133
e-mail: cherenko@ifp.kiev.ua