УДК 616.24-002,5-085:612.017.1

АКТИВАЦІЯ ФАГОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРИРОДНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ПОБІЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ НА МЕДИКАМЕНТИ

О. М. Рекалова, Ю. О. Матвієнко, О. Р. Панасюкова, Н. І. Грабченко, В. М. Жадан, С. Г. Ясирь, Т. В. Тлустова, А. В Тараненко, М. В. Погребна, С. П. Коротченко

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Резюме. Побічні реакції на медикаменти різного ґенезу часто виникають при при терапії захворювань, які потребують одночасного призначення декількох препаратів. *Методи.* З метою з'ясування впливу природного гепатопротектору Гепатомунілу на імунологічні та біохімічні показники крові, проведено клініко-лабораторне обстеження 20 дорослих хворих на туберкульоз легень, в аналізах крові яких при проведенні протитуберкульозного лікування спостерігалось відхилення від норми як мінімум одного показника функції печінки або нирок. Були використані біохімічні та імунологічні методи дослідження. Препарат Гепатомуніл призначався на другому місяці стандартної чотирьох-компонентної протитуберкульозої терапії протягом 20 днів. *Результати.* Після курсу лікування препаратом Гепатомуніл спостерігалось достовірне зниження в крові рівней цитолітичних ферментів АСТ та АЛТ, що свідчило про ефективну гепатопротекторну дію препарату. Відмічалось також достовірне збільшення фагоцитарного числа гранулоцитів крові з (6,3 ± 0,6) ум. од. до (11,2 ± 2,1) ум. од. і моноцитів крові з (6,8 ± 0,7) ум. од. до (11,1 ± 1,7) ум. од. На досліджувані показники клітинного імунітету ($CD3^+19^-$, $CD4^+8^-$, $CD4^-8^+$, $CD3^-16^+$, $CD3^-19^+$) препарат не впливав. *Висновки.* Препарат Гепатомуніл при застосуванні в комплексній терапії хворих на туберкульоз легень продемонстрував не тільки виражені гепатопротекторні, але й імуномодулюючі властивості зі стимуляцією функції фагоцитів крові та відновленням їх поглинаючої спроможності (зростанням показнику фагоцитарного числа), — що є дуже важливим при лікуванні хворих на хронічні захворювання легень, в патогенезі яких беруть участь інфекційні агенти, виведення яких посилюється при активації фагоцитуючої функції клітин крові.

Ключові слова: імуномодулятор, гепатопротектор, гепатотоксичні реакції, фагоцитоз, туберкульоз легень.

О. М. Рекалова
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»
Завідувачка лабораторії клінічної імунології, д. мед. н., с. н. с.
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел: +38(044)2754222, pulmonol@ifp.kiev.ua

Астма та Алергія, 2021, № 2, С. 27–33.

Вступ. Побічні реакції (ПР) на медикаменти різного ґенезу звичайно виникають при застосуванні хімічних препаратів для лікування хворих, що особливо актуально при терапії захворювань, які потребують одночасного призначення декількох медикаментів. Яскравим прикладом такої обов'язкової стандартної терапії є призначення декількох препаратів для ефективного лікування хворих на туберкульоз (ТБ) легень [13, 14, 17]. Так, під час лікування хіміорезистентного ТБ при прийомі п'яти і більше протитуберкульзних препаратів (ПТП) частота ПР коливається в межах від 44 % до 60 % випадків. В ході інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії небажані побічні реакції можуть виявлятися у 95 % хворих, важкі реакції — в 34 % — 49 % хворих з необхідністю корекції схеми лікування в 73 % випадків [6, 7].

Побічні реакції на ПТП відрізняються різноманіттям клінічних проявів, різними механізмами патогенезу [2, 4, 8, 11], що послужило причиною створення численних класифікацій. На сьогоднішній день основна класифікація побічних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ), що застосовується більшістю фахівців у всьому світі, передбачає поділ їх за механізмом розвитку на 4 типи [3, 12], а саме:

тип А — передбачувані, які обумовлені фармакологічними властивостями і токсичністю ЛЗ або його метаболітами; залежать від дози ЛЗ;

© Рекалова О. М., Матвієнко Ю. О., Панасюкова О. Р., Грабченко Н. І., Жадан В. М., Ясирь С. Г., Тлустова Т. В., Тараненко А. В., Погребна М. В., Коротченко С. П., 2021

www.search.crossref.org
DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33

тип В — непередбачувані, найбільш часто обумовлені імунологічними, перш за все, алергічними ефектами ЛЗ; ці реакції не залежать від дози; в основі патогенезу ПР лежить індивідуальна чутливість людини;

тип С — виникають внаслідок тривалого застосування ЛЗ і є дозозалежними; можливий розвиток толерантності, синдрому відміни, лікарської залежності, кумулятивні ефекти, ефекти пригнічення синтезу гормонів;

тип Д — відстрочені ефекти, які виникають через місяці або роки після лікування (тератогенні, мутагенні, канцерогенні); діагностувати дані ПР дуже складно через тривалість часового проміжку, що відокремлює прийом ЛЗ і розвиток пухлини або хромосомних і геномних мутацій.

В спектрі побічних реакцій при проведенні протитуберкульозної терапії лідують гепатотоксичні (59 %), алергічні (54 %), гастроінтестинальні (36 %), гіперурікемія (62 %) [5, 16, 17]. Нерідко побічні реакції на лікарські засоби мають змішаний або токсико-алергічний характер, — тобто передбачувані токсичні реакції сприяють розвитку непередбачуваних алергічних реакцій [9, 15]. Частіше токсико-алергічні ПР спостерігають у пацієнтів з обтяженим перебігом туберкульозу, з порушенням функції печінки внаслідок різних причин (гепатотоксичні реакції на ПТП, вірусні гепатити В та/або С, алкогольне ураження печінки, вагітність, дефіцит маси тіла) [5, 15]. Печінка — найбільш вразливий орган, адже саме у ній здійснюється інактивація всіх ПТП. Гепатотоксичні реакції, обумовлені прийомом протитуберкульозних препаратів, докладно описані в різних вітчизняних і зарубіжних публікаціях [5, 10, 15]. Патогенез, що лежить в основі гепатотоксичності, не до кінця з›ясований. Є дані про імунопатогенетичний механізм гепатотоксичності [19, 20, 21]. Хронічна печінкова хвороба є однією з найбільш частих причин смерті при туберкульозі [22]. Збільшення частки пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, у яких часто діагностують і вірусні гепатити, є несприятливою стартовою позицією для хіміотерапії [1]. Отже призначення гепатопротективних препаратів є доцільним як при появі гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії, так і при важкому перебігу процесу для усунення інтоксикаційного впливу і попередження гепатотоксичних реакцій. Відновлюючи нормальне функціонування печінки, вона сприяє кращому засвоєнню протитуберкульозних препаратів та їх оптимальній метаболізації без побічних ефектів.

Одним з природних гепатопротекторів з імуномодулюючими та антиоксидантними властивостями є вітчизняний препарат Гепатомуніл® (Ензифарм, Україна), який внесений в реєстр Компендіуму 2020 до розділу «8.2. Дієтичні добавки для підтримання функції печінки, жовчовивідних шляхів і жовчного міхура» (атестат акредитації Національного агентства з акредитації України від 22.05.2015 р. № 2Н375). Одна желатинова капсула Гепатомунілу містить: 2 мг лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій *Lactobacilllus delbrueckii sp. bulgaricus* штам 9702, який отримують методом поглибленого ферментативного гідролізу живих бактеріальних клітин лізоцимом та трипсином; 30 мг D-пантотенату кальцію (вітамін В5), 50 мг кислоти аскорбінової (вітамін С) та наповнювач (високо очищена мікрокристалічна целюлоза).

Лізат бактерій: 1) проявляє гепатотропний ефект (стимулює процеси регенерації клітин печінки, має детоксикуючу дію, розширює жовчні протоки, покращує гемодинаміку печінки); 2) регулює функції шлунково-кишкового тракту (стимулює процеси регенерації слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки, муциноутворення, має протизапальну дію, сприяє рубцюванню виразкових дефектів); 3) всмоктуючись у кров з шлунково-кишкового тракту, викликає посилення імунної відповіді через переважну активацію макрофагів і моноцитів (з посиленням синтезу цитокінів).

Аскорбінова кислота є потужним водорозчинним антиоксидантом, який регулює окислювально-відновні процеси, здійснює антитоксичний ефект, а також стимулює активність лімфоцитів і макрофагів.

Кальцію D-пантотенат входить до складу коензиму А та має метаболічну дію, покращує енергетичне забезпечення скорочувальної функції міокарда, прискорює процеси регенерації, має гіполіпідемічну дію, обумовлену гальмуванням біосинтезу основних класів ліпідів, що формують у печінці ліпопротеїди низької і дуже низької щільності.

Гепатомуніл рекомендується застосовувати дорослим, зокрема, при проблемах роботи печінки та шлунково-кишкового тракту, у стресових ситуаціях та пригніченому стані, дратівливості, зловживанні алкоголю, а також як допоміжний засіб при комплексній терапії вірусного, алкогольного, медикаментозного гепатитів, при хіміо- та променевій терапії онкологічних хворих та інших захворюваннях печінки.

Метою даної роботи було з'ясувати вплив природного гепатопротектору Гепатомунілу на біохімічні та імунологічні показники крові в комплексному лікуванні хворих на ТБ з побічними реакціями (переважно, гепатотоксичними) на медикаменти.

Об'єкт та методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 20 хворих на ТБ, які проходили стаціонарне лікування з приводу туберкульозу легень в НІФП НАМН та на другому місяці лікування ТБ одержали додаткове лікування препаратом. Гепатомуніл по 1 капсулі 3 рази на день за 30 хвилин до прийому їжі, з невеликою кількістю кип'яченої води кімнатної температури протягом 20-ти днів. Хворим згідно наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620, призначалась стандартна чотирьох-компонентна схема лікування — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом двох місяців інтенсивної фази лікування, та ізоніа-

ISSN 2307-3373 DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33

зид, рифампіцин протягом чотирьох місяців підтримуючої фази. Середній вік хворих становив (38,3 **± 2, 5)** років (від 31 до 64 років), із них чоловіків — 10 (50,0 %) та жінок — 10 (50,0 %). В аналізах крові у хворих спостерігалось відхілення від норми як найменше одного біохімічного показника, що характеризує функцію печінки або нирок. Контрольну групу склали 10 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології віком від 31 до 52 років, середній вік (41,6 ± 3,3) років.

Всім хворим на початку стаціонарного лікування у клініці проводилося комплексне обстеження: загальноприйняте клінічне, рентгенологічне, клініко-лабораторне, мікробіологічне, біохімічне, а також імунологічне.

Клінічне обстеження полягало у визначенні анамнестичних даних, історії хвороби, огляді хворих і фізикальному їх обстеженні. Рентгенологічні дослідження включали оглядову і бокову рентгенографію органів грудної клітки, комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Досліджувалося харкотиння на МБТ методами флотації і висіву на щільне поживне середовище Левенштейна-Йенсена за методикою, регламентованою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р. До початку лікування Гепатомунілом та після закінчення курсу проводилися загальні аналізи крові і сечі, комплекс біохімічних досліджень крові (з визначенням рівнів білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), цукру крові, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), сечовини, креатиніну, загального білку, лужної фосфатази (ЛФ)) на біохімічному аналізаторі Selectra ProM (Нідерланди) з реактивами фірми Elitech Diagnostic (Франція), а також імунологічне обстеження [18]: в крові визначались вміст Т-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій та В-лімфоцитів на проточному цитофлюориметрії FACS Calibur (Канада) шляхом їх фенотипування моноклональними антитілами до поверхневих мембранних диференціювальних антигенів: $CD3^+19^-$ (пан Т-клітини), $CD4^+8^-$ (Т-хелпери/індуктори), $CD4^-8^+$ (Т-супресори/цитотоксичні), $CD3^-16^+56^+$ (натуральні кілери), $CD3^-19^+$ (В-клітини) (моноклональні антитіла фірми Вес. п. ckman Coulter, Канада). Стан фагоцитарної ланки імунітету характеризували за вмістом цих клітин у крові, їх здатністю до поглинання тест-об'єктів, мічених флюорохромами, які визначали методом проточної цитофлюориметрії. Принцип методу заснований на тому, що фагоцит, який захопив мікроорганізми, мічені зеленим флюорохромом ФИТЦ (фірми Merck, США), починає інтенсивно флюоресцировати. При цьому він чітко відрізняється від фагоцитів, що не поглинули мікроби, що реєструється проточним цитофлюориметром окремо для нейтрофілів і моноцитів. Виходячи з цього, обчислювався фагоцитарний індекс — кількість фагоцитів, що поглинули мічені мікроорганізми (у відсотках), а також їх фагоцитарне число, яке характеризувало поглинаючу спроможність фагоцитів, — що оцінювали з урахуванням інтенсивності флуоресценції клітин за формулою [18].

Статистичну обробку даних для підтвердження вірогідності результатів проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету «Microsoft Office Professional 2007». Отриманий в ході дослідження цифровий матеріал був перевірений на нормальне розподілення величин з подальшим використанням параметричних (t-критерій вірогідності Ст'юдента) або непараметричних (двовибірковий критерій Уілкоксона) методів статистики. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості $p < 0,05$. Обраховувалися й визначалися середня арифметична показника (M), середньоквадратичне відхилення, помилка середньої арифметичної (m).

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що у хворих на ТБ на фоні протитуберкульозної терапії спостерігались підвищені біохімічні показники крові, які в 75 % випадків (15 осіб) стосувались порушення функції печінки у вигляді підвищення в сироватці крові концентрації ЛФ (65 %, 13 хворих), ГГТ (40 %, 8 хворих), АЛТ (35 %, 7 хворих), АСТ (20 %, 4 хворих), та в 35 % випадків (7 хворих) — порушення функції нирок (підвищення рівня креатиніну).

Середні значення цих показників в групі хворих представлені в таблиці 1, з якої видно, що до призначення гепатопротектору біохімічні показники крові, які стосувались порушення функції печінки, були підвищеними. Після курсу лікування препаратом Гепатомуніл спостерігалось достовірне зниження рівней цитолітичних ферментів АСТ та АЛТ, що свідчило про ефективну гепатопротекторну дію досліджуваного препарату з частковим відновленням функції гепатоцитів. Препарат прак-

Таблиця 1. Зміни стану біохімічних показників сироватки крові у хворих на туберкульоз легень до та після лікування препаратом Гепатомуніл (M ± m)

Біохімічні показники сироватки крові	Групи обстежених		
	Здорові особи (n = 10)	Група хворих (n = 20)	
		До лікування	Після лікування
АСТ (МОд/л)	19,1 ± 1,2	30,2 ± 4,9*	21,0 ± 1,4#
АЛТ (МОд/л)	16,2 ± 1,9	47,7 ± 12,6*	25,4 ± 4,1*#
ГГТ (мкмоль/л)	24,1 ± 4,3	43,4 ± 6,0*	41,1 ± 6,5*
Білірубін загальний (мкмоль/л)	7,56 ± 0,77	9,54 ± 0,92	8,77 ± 0,70
Білірубін прямий (мкмоль/л)	4,01 ± 0,64	4,90 ± 0,51	4,15 ± 0,43
ЛФ (МОд/л)	157,3 ± 18,3	217,3 ± 16,3*	208,1 ± 16,6*
Сечовина (ммоль/л)	5,0 ± 0,4	4,9 ± 0,3	4,5 ± 0,2
Креатинін (мкмоль/л)	90,5 ± 5,9	92,0 ± 4,3	86,4 ± 3,5

Примітки: 1. * — різниця даного показника з показником групи здорових осіб статистично підтверджена ($p < 0,05$);
2. # — різниця між показниками груп хворих на ТБ до та після лікування статистично підтверджена ($p < 0,05$).

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33 ISSN 2307-3373

тично не впливав на підвищений рівень ГГТ та ЛФ, які переважно характеризують холестатичний синдром.

Серед обстежених хворих у 8 осіб, в яких були підвищеними рівнв АЛТ та/або АСТ, зміни цих показників були особливо наочними (табл. 2). І хоча за 20 днів лікування повної нормалізації показників АЛТ та АСТ не здійснювалось, але, можливо, подовження курсу лікування препаратом могло нормалізувати ці показники. Одночасно статистично підтверджених змін інших досліджуваних показників не спостерігалось, що підтверджувало переважний позитивний вплив препарату на гепатоцити.

Таблиця 2. Зміни стану біохімічних показників сироватки крові хворих на туберкульоз легень з підвищеним вмістом в крові показникяів АЛТ, АСТ під впливом препарату Гепатомуніл (M ± m)

Біохімічні показники сироватки крові	Групи обстежених		
	Здорові особи (n = 10)	Групи хворих на туберкульоз	
		До лікування (n = 8)	Після лікування (n = 8)
АСТ (МОд/л)	19,1 ± 1,2	52,1 ± 10,9*	28,3 ± 2,4*#
АЛТ (МОд/л)	16,2 ± 1,9	108,0 ± 30,2*	44,6 ± 4,5*#
ГГТ (мкмоль/л)	24,1 ± 4,3	66,0 ± 9,8*	78,1 ± 25,3*
Білірубін загальний (мкмоль/л)	7,56 ± 0,77	12,36 ± 2,44*	12,23 ± 1,67*
Білірубін прямий (мкмоль/л)	4,01 ± 0,64	5,86 ± 1,20	5,01 ± 0,75
ЛФ (МОд/л)	157,3 ± 18,3	219,6 ± 23,1*	199,3 ± 18,3
Сечовина (ммоль/л)	5,0 ± 0,4	4,3 ± 0,6	4,2 ± 0,6
Креатинін (мкмоль/л)	90,5 ± 5,9	82,9 ± 7,5	90,8 ± 4,3

Примітки: 1. * — різниця даного показника з показником групи здорових осіб статистично підтверджена ($p < 0,05$);
2. # — різниця між показниками груп хворих на ТБ до та після лікування статистично підтверджена ($p < 0,05$).

Встановлено, що в процесі проведення протитуберкульозної терапії з додаванням препарату Гепатомуніл серед хворих на туберкульоз легень досліджувані показники клітинного імунітету ($CD3^+19^-$, $CD4^+8^-$, $CD4^-8^+$, $CD3^-16^+$, $CD3^-19^+$) залишались практично незмінними.

В тої же час у хворих на туберкульоз початково спостерігалось зниження функціональної активності фагоцитів крові (гранулоцитів та моноцитів) за рахунок зниження їх фагоцитарного числа (табл. 3). Після застосування Гепатомунілу в комплексному лікуванні хворих стан фагоцитуючих клітин покращився за рахунок посилення їх функціональних властивостей, що виражалося в достовірному збільшенні фагоцитарного числа гранулоцитів і моноцитів крові після лікування та свідчило про покращення поглинальної спроможності цих клітин, а також про наявність імуномодулюючих властивостей у препарату Гепатомуніл.

Таблиця 3. Зміни стану фагоцитуючих клітин у хворих на туберкульоз легень до та після лікування препаратом Гепатомуніл (M ± m)

Показники фагоцитозу	Групи обстежених		
	Здорові особи (n = 10)	Група хворих (n = 20)	
		До лікування	Після лікування
Фагоцитарний індекс моноцитів (%)	59,3 ± 7,5	62,8 ± 2,9	63,7 ± 3,6
Фагоцитарне число моноцитів (ум. од.)	10,8 ± 2,7	6,8 ± 0,7*	11,1 ± 1,7 #
Фагоцитарний індекс гранулоцитів (%)	64,6 ± 5,1	66,5 ± 4,3	70,1 ± 4,7
Фагоцитарне число гранулоцитів (ум. од.)	10,7 ± 1,2	6,3 ± 0,6*	11,2 ± 2,1 #

Примітки: 1. * — різниця даного показника з показником групи здорових осіб статистично підтверджена ($p < 0,05$);
2. # різниця між показниками груп хворих на ТБ до та після лікування статистично підтверджена ($p < 0,05$).

Побічних ефектів від застосування препарату Гепатомуніл виявлено не було, але враховуючи можливість алергічних побічних ефектів у хворих на туберкульоз, препарат не призначався хворим з лихоманкою, а також з полівалентною медикаментозною алергією в анамнезі.

Таким чином, препарат Гепатомуніл при застосуванні у в комплексній терапії хворих на туберкульоз легень продемонстрував не тільки виражені гепатопротекторні, але й імуномодулюючі властивості зі стимуляцією функції фагоцитів, — що є дуже важливим при лікуванні хворих на хронічні захворювання легень, в патогенезі яких беруть участь інфекційні агенти, виведення яких посилюється при активації фагоцитуючої функції клітин крові.

Висновки

1. Новий природний комплексний гепатопротектор є ефективним при застосуванні в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз з метою зниження в крові рівней АСТ, АЛТ та відновлення функції гепатоцитів.

2. Новий природний гепатопротектор при застосуванні в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень покращує стан фагоцитуючих клітин крові шляхом відновлення їх функції (поглинаючої спроможності) зі зростанням показнику фагоцитарного числа.

ISSN 2307-3373 DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33

ACTIVATION OF PHAGOCYTIC LINK OF IMMUNITY WHEN USING A NATURAL HEPATOPROTECTOR IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES

O. M. Rekalova, Yu. O. Matvienko, O. R. Panasyukova, N. I. Grabchenko,
V. M. Zhadan, S. G. Yasir, T. V. Tlustova, A.V. Taranenko, M. V. Pogrebna, S. P. Korotchenko
State Institution «Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Various types of adverse reactions to medications often occur during the treatment of diseases that require the simultaneous administration of several drugs. *Methods*. To study the effect of the natural hepatoprotector Hepatomunil on immunological and biochemical blood parameters, there was a clinical and laboratory examination of 20 adult patients with pulmonary tuberculosis with a deviation from the norm of at least one blood test of the liver or kidneys function during antituberculosis treatment. Biochemical and immunological research methods were used. The drug Hepatomunil was prescribed in the second month of standard four-component anti-tuberculosis therapy for 20 days. *Results.* There was a significant decrease in blood levels of cytolytic enzymes AST and ALT after the course of treatment with Hepatomunil which showed an effective hepatoprotective action. The phagocytic number of blood granulocytes increased significantly from (6.3 ± 0.6) units up to (11.2 ± 2.1) units; and the one of blood monocytes did from (6.8 ± 0.7) units up to (11.1 ± 1.7) units also. The drug had no effect on the studied parameters of cellular immunity ($CD3^+19^-$, $CD4^+8^-$, $CD4^-8^+$, $CD3^-16^+$, $CD3^-19^+$). *Conclusions*. The drug Hepatomunil demonstrated not only pronounced hepatoprotective, but also immunomodulatory properties when used in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis. It stimulated the blood phagocytes function by restoring their ingesting capacity (with an increase of the phagocytic number), which is very important in the treatment of patients with chronic lung diseases with infectious agents involved, which are destroyed better when the phagocytic function of blood cells is activated.

Key words: immunomodulator, hepatoprotector, hepatotoxic reactions, phagocytosis, pulmonary tuberculosis.

O. M. Rekalova
SI «National Institute of Tuberculosis and Pulmonology. Acad. FG Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Head of the Laboratory of Clinical Immunology, MD, Ph.D.
10, str. M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine
Tel: +38(044)2754222, pulmonol@ifp.kiev.ua

Asthma and Allergy, 2021, 2, P. 27–33.

АКТИВАЦИЯ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРИРОДНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПОБОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА МЕДИКАМЕНТЫ

Е. М. Рекалова, Ю. А. Матвиенко, О. Р. Панасюкова, Н. И. Грабченко, В. М. Жадан, С. Г. Ясир, Т. В. Тлустова, А. В. Тараненко, М. В. Погребная, С. П. Коротченко
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Резюме. Побочные реакции на медикаменты различного генеза часто возникают при при терапии заболеваний, требующих одновременного назначения нескольких препаратов. *Методы.* Для установления влияния природного гепатопротектора Гепатомунила на иммунологические и биохимические показатели крови, проведено клинико-лабораторное обследование 20 взрослых больных туберкулезом легких, в анализах крови которых при проведении противотуберкулезного лечения наблюдалось отклонение от нормы как минимум одного показателя функции печени или почек. Были использованы биохимические и иммунологические методы исследования. Препарат Гепатомунил назначался на втором месяце стандартной четырех-компонентной противотуберкулезной терапии в течение 20 дней. *Результаты.* После курса лечения препаратом Гепатомунил наблюдалось достоверное снижение в крови уровней цитолитических ферментов АСТ и АЛТ, что свидетельствовало об эффективном гепатопротекторном действии препарата. Отмечалось также достоверное увеличение фагоцитарного числа гранулоцитов крови с (6,3 ± 0,6) усл. ед. до (11,2 ± 2,1) усл. ед. и моноцитов крови с (6,8 ± 0,7) усл. ед. до (11,1 ± 1,7) усл. ед. На исследуемые показатели клеточного иммунитета ($CD3^+19^-$, $CD4^+8^-$, $CD4^-8^+$, $CD3^-16^+$, $CD3^-19^+$) препарат не влиял. *Выводы.* Препарат Гепатомунил при применении в комплексной терапии больных туберкулезом легких продемонстрировал не только выраженные гепатопротекторные, но и иммуномодулирующие свойства со стиму-

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33 ISSN 2307-3373

ляцией функции фагоцитов крови с восстановлением их поглощающей способности (увеличением показателя фагоцитарного числа), — что очень важно при лечении больных хроническими заболевания легких, в патогенезе которых участвуют инфекционные агенты, выведение которых усиливается при активации фагоцитирующей функции клеток крови.

Ключевые слова: иммуномодулятор, гепатопротектор, гепатотоксические реакции, фагоцитоз, туберкулез легких.

Е. М. Рекалова
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМНУ»
Заведующая лабораторией клинической иммунологии, д. м. н., с. н. с.
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038, Украина
Тел: +38(044)2754222, pulmonol@ifp.kiev.ua
Астма и Аллергия, 2021, № 2, С. 27–33.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баласанянц ГС. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015;8:48–52.
2. Вольф СБ. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза. Журнал Гродненского гос. мед. университета. 2016;3:141–146.
3. Воронина НВ, Упницкий АА. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления. Лечебное дело. 2007;1:3–11.
4. Зайков СВ, Кириченко ЛМ. Частота, структура, можливості діагностики та профілактики медикаментозної алергії у хворих на туберкульоз дітей. Укр. пульмонол. журн. 2005;2:37–40.
5. Иванова ДА, Борисов СЕ. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2018;9:40–47.
6. Иванова ДА, Борисов СЕ. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;6:25–31.
7. Иванова ДА, Борисов СЕ, Рыжов АМ, и др. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом. Туберкулез и болезни легких. 2013;11:25–31.
8. Лебедюк ММ, Прокоф'єва НБ, Левицька КВ, Ашаніна ІВ. Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури). Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015;3–4:82–88.
9. Мишин ВЮ, Чуканов ВИ, Григорьев ЮГ. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: «Компьютербург». 2004. 208 с.
10. Мархаев АГ, Убеева ИП, Бадлеева МВ. Возможности фитотерапии в коррекции гепатотоксических эффектов при химиотерапии туберкулеза. Бюлетень ВСНЦ СО РАМН. 2010;2(72):67–70.
11. Матвієнко ЮО, Панасюкова ОР. Гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. Астма та алергія. 2018;2:12–19.
12. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование): Методические рекомендации. Донецк, 2012. 26 с.
13. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Зайков СВ, та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. Укр. пульмонол. журн. 2016;1:5–9.
14. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. Київ: Ліра-К. 2019. 246 с.
15. Фещенко ЮІ, Черенько СО, Літвіненко НА, та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Методичний посібник. МОЗ України / ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. 2016. 79 с.
16. Фещенко ЮИ, Черенько СА, Мальцев ВИ, и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. Укр. мед. часопис. 2008;3(65):117–124.
17. Фещенко ЮІ, Черенько СО, Матвєєва ОВ, та ін. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;4:13–20.
18. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 352 с. ISBN 978-5-9704-0917-6.
19. Lee CM, Lee SS, Lee JM, et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity. Korean J Intern Med. 2016;(3):65–72. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.65.
20. Metushi Imir G. Mild Isoniazid-Induced Liver Injury in Humans Is Associated with

REFERENCES

1. Balasanyants GS. Gepatotoksicheskiye reaktsii i gepatoprotektivnaya terapiya vo ftiziatrii (Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in phthisiology). Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung disease). 2015;8:48–52.
2. Vol'f SB. Nezhelatel'nyye pobochnyye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza (Adverse reactions to chemotherapy for tuberculosis). Zhurnal Grodnenskogo gos med. Universiteta (Journal of the Grodno State University). 2016;3:141–146.
3. Voronina NV, Upnitskiy AA. Pobochnyye effekty lekarstvennykh sredstv i metody ikh vyyavleniya (Side effects of drugs and methods for their detection). Lechebnoye delo (General medicine). 2007;1:3–11.
4. Zaykov SV, Kirichenko LM. Chastota, struktura, mozhlivostí díagnostiki ta profilaktiki medikamentoznoí alergíí u khvorikh na tuberkul'oz dítey (Frequency, structure, possibilities of diagnosis and prevention of drug allergy in children with tuberculosis). Ukr pul'monol Zhurn. (Ukr pulmonol Zhurn). 2005;2:37–40.
5. Ivanova DA, Borisov SE. Otsenka riska i monitoring gepatotoksicheskikh reaktsiy u bol'nykh tuberkulezom (Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis). Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung disease). 2018;9:40–47.
6. Ivanova DA, Borisov SE. Spektr i faktory riska nezhelatel'nykh pobochnykh reaktsiy pri lechenii vpervyye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom (Spectrum and risk factors of undesirable side reactions in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis). Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung disease). 2017;6:25–31.
7. Ivanova DA, Borisov SE, Ryzhov AM, i dr. Chastota, kharakter i faktory riska lekarstvenno-indutsirovannogo porazheniya pecheni pri lechenii vpervyye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulozom (Frequency, nature and risk factors of drug-induced liver damage in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis). Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung disease). 2013;11:25–31.
8. Lebedyuk MM, Prokof'êva NB, Levits'ka KV, Ashanína ÍV. Shkírní pobíchní reaktsíí ta íh korektsíya u patsíêntív na tlí priyomu protituberkul'oznikh preparatív (ogłyad literaturi) (Skin side effects and their correction in patients on the background of taking anti-TB drugs (literature review)). Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya (Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology). 2015;3–4:82–88.
9. Mishin VYu, Chukanov VI, Grigor'yev YuG. Pobochnoye deystviye protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii (Side effects of anti-tuberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens). M.: «Komp'yuterburg». 2004. 208 s.
10. Markhayev AG, Ubeyeva IP, Badleyeva MV. Vozmozhnosti fitoterapii v korrektsii gepatotoksicheskikh effektov pri khimioterapii tuberkuleza (Possibilities of phytotherapy in the correction of hepatotoxic effects in tuberculosis chemotherapy). Byuleten' VSNTS SO RAMN (Bulletin of the All-Union Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences). 2010;2(72):67–70.
11. Matvíênko YuO, Panasyukova OR. Gíperchutlivíst' do protituberkul'oznikh preparatív u khvorikh na tuberkul'oz legen' (Hypersensitivity to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis). Astma ta alergíya (Asthma and allergy). 2018;2:12–19.
12. Pobochnyye reaktsii na protivotuberkuleznyye preparaty (profilaktika, monitoring, kupirovaniye) (Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs (prevention, monitoring, relief)): Metodicheskiye rekomendatsii (Methodological recommendations). Donetsk, 2012. 26 s.
13. Feshchenko YuÍ, Mel'nik VM, Zaykov SV, ta ín. Osoblivostí suchasnoí situatsíí z tuberkul'ozu v Ukraíní (Features of the current situation with tuberculosis in Ukraine). Ukr pul'monol zhurn (Ukr pulmonol Zhurn.). 2016;1:5–9.
14. Feshchenko YuÍ, Mel'nik VM, Opanasenko MS. Neyefektivne líkuvannya khvorikh na tuberkul'oz legen' í yogo poperedzhennya (Ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis and its prevention). Kíív: Líra-K. 2019. 246 s.

ISSN 2307-3373
DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33

an Increase in Th17 Cells and T Cells Producing IL-10. Chem Res Toxicol. 2014;27(4):683–689. https://doi.org/10.1021/tx500013z.

21. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):547–563. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.025.
22. Wu YC, Lo HY, Yang SL, et al. Factors correlated with tuberculosis reported after death. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;(18)12:1485–90. doi: 10.5588/ijtld.14.0244.
15. Feshchenko YuĺI, Cheren'ko SO, Lítvínenko NA, ta ín. Vedennya pobíchnikh reaktsíy píd chas líkuvannya khvorikh na tuberkul'oz ta ko-ínfektsíyu (tuberkul'oz/Víl-ínfektsíya/SNÍD). Metodichniy posíbnik (Management of adverse reactions during treatment of patients with tuberculosis and co-infection (tuberculosis/HIV/AIDS). Methodical manual): MOZ Ukrainiy / DU «Natsíonal›niy ínstitut ftizíatrií í pul›monologíí ím. F. G. Yanovs›kogo NAMN Ukraíni" (Ministry of Health of Ukraine / State Institution: F. H. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology under the Ukrainian National Academy of Medical Sciences): 2016. 79 s.
16. Feshchenko YuI, Cheren'ko SA, Mal'tsev VI, i dr. Otsenka znachimosti pobochnykh reaktsiy protivotuberkuleznykh preparatov pri lechenii tuberkuleza (Assessment of the significance of adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the treatment of tuberculosis). Ukr med chasopis (Ukr Med Time). 2008;3(65):117– 124.
17. Feshchenko YuĺI, Cheren'ko SO, Matvêêva OV, ta ín. Pobíchní reaktsíí protituberkul'oznikh preparatív u protsesí otsínki naslídkív líkuvannya khvorikh na tuberkul'oz (Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the process of assessing the consequences of treatment of patients with tuberculosis). Tuberkul'oz, legeneví khvorobi, VÍL-ínfektsíya (Tuberculosis, lung diseases, HIV infection). 2014;4:13–20.
18. Khaitov RM, Pinegin BV, Yarilin AA. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. Diagnostika zabolevaniy immunnoy sistemy : rukovodstvo dlya vrachey (Clinical Immunology Guide. Diagnosis of Diseases of the Immune System: A Guide for Physicians). Moskva: GEOTAR-Media. 2009. 352 s. ISBN 978-5-9704-0917-6.
19. Lee CM, Lee SS, Lee JM, et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity. Korean J Intern Med. 2016;(3):65–72. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.65.
20. Metushi Imir G. Mild Isoniazid-Induced Liver Injury in Humans Is Associated with an Increase in Th17 Cells and T Cells Producing IL-10. Chem Res Toxicol. 2014;27(4):683–689. https://doi.org/10.1021/tx500013z.
21. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 201;5(3):547–563. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.025.
22. Wu YC, Lo HY, Yang SL, et al. Factors correlated with tuberculosis reported after death. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;(18),12:1485–90. doi: 10.5588/ijtld.14.0244.

Надійшла до редакції: 24.05.2021 р.
Прийнято до друку: 05.06.2021 р.

О. М. Рекалова
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0001-5803-2986

Ю. О. Матвієнко
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0002-8539-8999

О. Р. Панасюкова
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0003-2947-9871

Н. І. Грабченко
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0003-1613-5332

В. М. Жадан
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0001-9790-9103

С. Г. Ясирь
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0002-9758-174X

Т. В. Тлустова
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0001-7930-5832

А. В Тараненко
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0002-4039-6914

М. В. Погребная
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0003-4399-5290

С. П. Коротченко
ORCID ID
https://orcid.org/0000-0003-2844-1636

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33
ISSN 2307-3373