

ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА З ІМУНОМОДУЛЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З РІЗНИМИ ПОБІЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ю. О. Матвієнко^{*A,B,C,E}, О. Р. Панасюкова^{B,C,D}, О. М. Рекалова^{A,D,E,F}, В. М. Жадан^{B,E}, С. Г. Ясирь^B

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ», Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Резюме. Вивчення імунологічних особливостей проявів токсико-алергічних реакцій (ТАР) медикаментозної непереносимості протитуберкульозних препаратів (ПТП) у хворих на туберкульоз (ТБ), визначення найбільш раціональних шляхів імунокорекції у них при клінічних проявах ТАР є актуальним і сприятиме підвищенню ефективності лікування таких хворих за рахунок зменшення в них кількості ускладнень при лікуванні.

Мета дослідження: оцінити ефективність застосування природного гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій в комплексному лікуванні хворих на ТБ легень з різними побічними реакціями на ПТП шляхом оцінки його впливу на біохімічні та імунологічні показники крові та тривалість лікування хворих в стаціонарі.

Методи та матеріали дослідження. Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 46 дорослих хворих на ТБ легень, серед яких 20 хворих 1 групи додатково одержали лікування препаратом з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій, і 26 хворих на ТБ 2 групи без такого призначення склали контрольну групу. Гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій був призначений протягом 20-ти днів хворим 1 групи, серед яких було 5 хворих з токсико-алергічними побічними реакціями на ПТП (1ТАР підгрупа), 10-ти хворим із токсичними реакціями (1ТР підгрупа) та 5 хворим без побічних проявів на лікування ПТП (1БП підгрупа). Імунологічні (кількість CD3⁺19⁻, CD4⁺8⁺, CD4⁻8⁺, CD3⁻16⁺, CD3⁻19⁺-клітин та фагоцитів крові) та біохімічні (рівень аланін-амінотрансферази, аспаргатамінотрансферази) показники периферичної крові вимірювали в динаміці до та після лікування препаратом. Для оцінки імунологічних показників було обстежено 20 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології.

Результати та обговорення. Під дією гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій достовірно збільшення кількості Т-лімфоцитів спостерігалось в другій та третій підгрупах (1ТР та 1БП) за рахунок як хелперної так і супресорної субпопуляції, вміст натуральних кілерів у хворих 1ТАР підвищився майже в 1,5 рази. Препарат сприяв стимуляції фагоцитарної ланки імунітету та нормалізації функціонального стану печінки. В підгрупі з 2ТР без додавання гепатопротектора не відмічалось достовіршого зростання печінкових показників АЛТ та АСТ.

Висновки. Гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій сприяє нормалізації підвищених рівнів печінкових ферментів у хворих на ТБ з токсичними реакціями на медикаменти, а також стимулює лімфоцитарну та фагоцитарну ланки імунітету та кілерну активність НК-клітин. Це призводить до вірогідного позитивного терапевтичного ефекту лікування за рахунок скорочення терміну перебування хворих з побічними реакціями на протитуберкульозні препарати в стаціонарі.

Ключові слова: гепатопротектор, імуномодулятор, туберкульоз легень, токсико-алергічні реакції, протитуберкульозні препарати.

Вступ. При проведенні протитуберкульозної терапії в спектрі побічних реакцій (ПР) лідерами є гепатотоксичні (59 %), алергічні (54 %), гастроінтестинальні (36 %) ПР, але нерідко вони мають змішаний або токсико-алергічний характер [6, 12]. Токсико-алергічні ПР у хворих на туберкульоз (ТБ) характеризуються клінічними проявами алергії на фоні порушень функції печінки внаслідок різних причин — вірусні гепатити в анамнезі, алкогольне ураження печінки, гепатотоксичні реакції на ПТП [5]. При цьому органотоксичні (особливо гепатотоксичні) ефекти можуть бути причиною або фактором, який спри-

яє посиленню сенсibilізації до ПТП з розвитком особливих клінічних патологічних реакцій (токсико-алергічних) та станів, що ускладнюють перебіг туберкульозного процесу [14]. До ПТП з високим потенціалом гепатотоксичності відносять піразинамід, ізоніазид, рифампіцин, етіонамід, протіонамід, парааміносаліцилову кислоту. При одночасному застосуванні ці препарати здатні потенціювати гепатотоксичний ефект один одного [16].

Більшість імуноопосередкованих небажаних реакцій на лікарські засоби мають шкірні прояви, а іноді вони супроводжуються більш тяжкими системними порушеннями (кропив'янка, набряк Квінке, системні васкуліти та інше) [3, 4, 7, 8]. Тяжкі ПР на лікарські засоби є потенційно небезпечними для життя, вони складають підгрупу

з різними клінічними фенотипами. Основною для цих тяжких побічних реакцій є Т-клітинно-опосередкована імунопатологія, але інші механізми взаємодії ефекторних клітин, які опосередковують клінічні фенотипи, продовжують вивчатись [15].

Вивчення імунологічних особливостей проявів токсико-алергічних реакцій (ТАР) медикаментозної непереносимості ПТП у хворих на ТБ, визначення найбільш раціональних шляхів імюнокорекції у них при клінічних проявах ТАР є актуальним і сприятиме підвищенню ефективності лікування таких хворих за рахунок зменшення в них кількості ускладнень при лікуванні.

Вітчизняний гепатопротектор, використаний в наведеному нижче дослідженні, був зареєстрований як дієтична добавка «Гепатомуніл» [2] і відноситься до нового покоління природних біологічних гепатопротекторів з імюномодулюючими властивостями [11]. Одна желатинова капсула препарату містить 2 мг лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii sp. bulgaricus* штам 9702 (який отримують методом поглибленого ферментативного гідролізу живих бактеріальних клітин лізоцимом та трипсином); 30 мг D-пантотенату кальцію (вітамін B₅); 50 мг кислоти аскорбінової (вітамін С) та наповнювач (високо очищена мікрокристалічна целюлоза).

Метою роботи було оцінити ефективність застосування природного гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій в комплексному лікуванні хворих на ТБ легень з різними побічними реакціями на ПТП шляхом оцінки його впливу на біохімічні та імунологічні показники крові та тривалість лікування хворих в стаціонарі.

Матеріали та методи

Було проведено клініко-лабораторне обстеження 46 хворих, які проходили стаціонарне лікування з приводу ТБ легень в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України з використанням стандартної чотирьох-компонентної схеми лікування (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол). Серед них 20 хворих 1 групи на другому місяці лікування ТБ одержали додаткове лікування природним гепатопротектором з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій, віком від 31 до 64 років, середній вік ($38,3 \pm 2,5$) років, і 26 хворих на ТБ 2 групи без призначення гепатопротектора склали контрольну групу, середній вік хворих становив ($34,5 \pm 3,5$) років (від 25 до 56 років). Для оцінки імунологічних показників було обстежено 20 донорів крові без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології віком від 31 до 52 років, середній вік ($41,6 \pm 3,3$) років

Хворі на ТБ в залежності від наявності різних ПР на ПТП були розподілені на три підгрупи (рис. 1). В 1ТАР підгрупу увійшли 5 хворих з ознаками ТАР, що проявлялось клінічними ознаками алергії на фоні підвищених

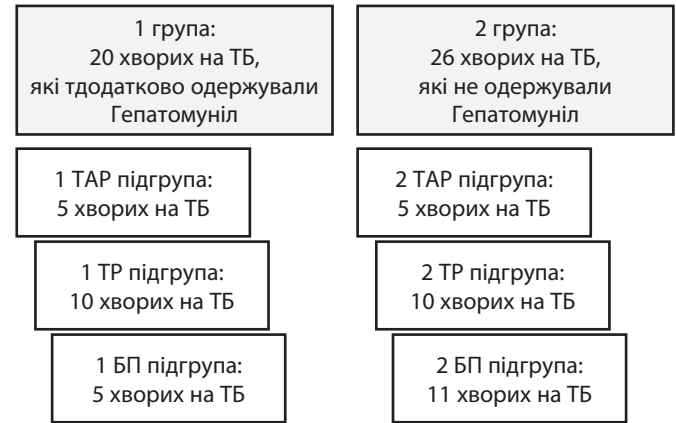


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на ТБ на групи в залежності від додаткового одержання гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій та від виду ПР на ПТП (ТБ — туберкульоз, ТАР — токсико-алергічні реакції, ТР — токсичні реакції, БП — без побічних реакцій).

показників функції печінки; контрольну 2ТАР підгрупу склали 5 хворих з ТАР, які не одержували гепатопротектор. В 1ТР підгрупу увійшли 10 хворих з ознаками токсичних реакцій (ТР), що проявлялось тільки підвищенням показників функції печінки без ознак алергії; контрольну 2ТР підгрупу склали 10 хворих з ТР, які не одержували гепатопротектор. В 1БП підгрупу увійшли 5 хворих без ПР (без ознак ТАР чи ТР); контрольну 2БП групу склали 11 хворих без ПР, які не одержували гепатопротектор.

Гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій призначали 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.

Імунологічні та біохімічні показники крові в периферичній крові вимірювали в динаміці до та після лікування гепатопротектором.

При імунологічному дослідженні визначали вміст Т-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій та В-лімфоцитів на проточному цитофлюориметрії FACS Calibur (Канада) шляхом їх фенотипування моноклональними антитілами до поверхневих мембранних диференціальних антигенів: CD3⁺19⁻ (пан Т-клітини), CD4⁺8⁻ (Т-хелпери/індуктори), CD4⁻8⁺ (Т-супресори/цитотоксичні), CD3⁻16⁺ (натуральні кілери), CD3⁻19⁺ (В-клітини) (BC, USA) [10], а також вміст в крові загального IgE методом ІФА з використанням комерційної тест-системи «Хема», Україна.

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 [13].

Біохімічні дослідження включали визначення в крові рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) на біохімічному аналізаторі Vitalab Selectra E (Нідерланди).

Отриманий в ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій вибірці був перевірений та підтверджений на нормальне розподілення величин (99,7 % відхилень від середнього показника було менше трьох сигм, дві третини відхилень були менше, ніж одна сигма та половина їх була менша за 0,625 сигм). За отриманими результатами визначали вибір методу подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів. Математична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програми «Minitab 21» з використанням вбудованих бібліотек статистики: параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA), який застосовується для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною; непараметричного аналогу однофакторного дисперсійного аналізу — критерію оцінки контрастів Kruskal-Wallis та за методом Tukey [9]. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$. Дані були скориговані для вибірки малих груп за допомогою Bootstrap методу [1].

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

Результати та їх обговорення

Загальний пул пан-Т клітин у хворих на ТБ знаходився в межах фізіологічної норми — $(66,0 \pm 9,7) \%$. Зважаючи на наявність інфекційного захворювання, такі показники можна розцінювати як недостатність Т-ланки імунітету або анергію. Під дією гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій достовірно збільшення кількості Т-лімфоцитів спостерігалось в другій та третій підгрупах (1ТР та 1БП) з $(70,1 \pm 7,1) \%$ до $(78,6 \pm 6,0) \%$ та з $(70,2 \pm 6,4) \%$ до $(79,2 \pm 6,3) \%$ відповідно ($p < 0,05$), за рахунок як хелперної, так і супресорної субпопуляції клітин (рис. 2, CD3⁺).

Неоднозначно відреагувала на додавання гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій популяція натуральних кілерів (CD3⁻16⁺-клітин) (рис. 2, CD16⁺). У хворих 1ТАР підгрупи під дією препарату вміст цих клітин підвищився майже в 1,5 рази з $(12,0 \pm 3,1) \%$ до $(18,2 \pm 6,5) \%$, тоді як у хворих 1ТР підгрупи — знизився у 1,5 рази з $(14,7 \pm 5,4) \%$ до $(8,8 \pm 3,5) \%$ ($p < 0,05$). На кількість В-клітин препарат не впливав.

При наявності інфекційного (туберкульозного) запалення показники фагоцитозу гранулоцитів і моноцитів теж знаходились в межах норми, що свідчило про недостатню їх активність та неспроможність елімінації інфекційного збудника із організму (рис. 3).

На відміну від контрольної 2 групи, під дією гепатопротектора у майже всіх хворих 1 групи відбувалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення фагоцитарної активності моноцитів та гранулоцитів (з тенденцією до

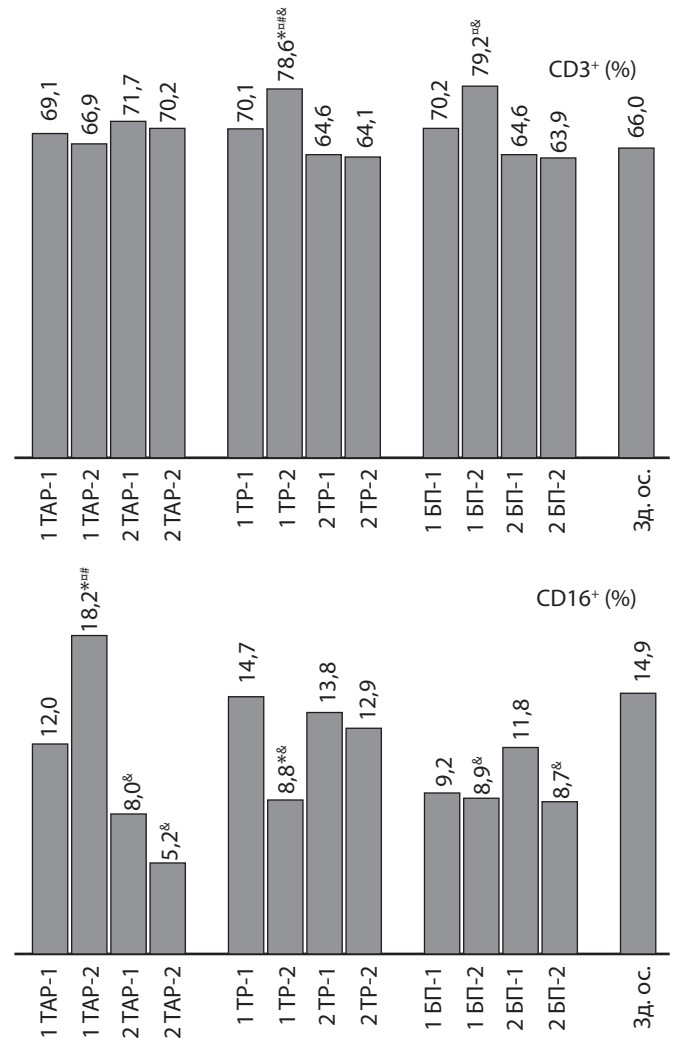


Рис. 2. Зміни вмісту популяційного складу лімфоцитів крові після застосування гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій у хворих на ТБ різних груп в залежності від додаткового одержання препарату та виду побічних реакцій на ПТП.

Примітки: Зд. ос. — здорові особи; 1ТАР-1/1ТР-1/1БП-1 — підгрупи до лікування Гепатомуніолом; 1ТАР-2/1ТР-2/1БП-2 — підгрупи після лікування Гепатомуніолом; 2ТАР-1/2ТР-1/2БП-1 — підгрупи контрольні, перше дослідження; 2ТАР-2/2ТР-2/2БП-2 — підгрупи контрольні в динаміці через 25–30 днів; * — різниця з показником групи здорових осіб статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); # — різниця між групами з ТАР і ТР після лікування за однаковою схемою статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); & — різниця з показником групи здорових осіб статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); □ — різниця між групами після лікування за різними схемами статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$).

зростання тільки в 1ТР підгрупі), і було найбільш вираженим в 1ТАР підгрупі (зростання показників в 2 рази). Ці зміни вказують на спроможність даного препарату до стимуляції фагоцитарної ланки імунітету у більшості хворих на ТБ, які одержували гепатопротектор, особливо при наявності ТАР.

Таким чином, гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій проявляв імуномодулюючий вплив за рахунок впливу на Т-лімфоцити, природні кілерні клітини та фагоцитарні клітини крові, що підсумовано в таблиці 1.

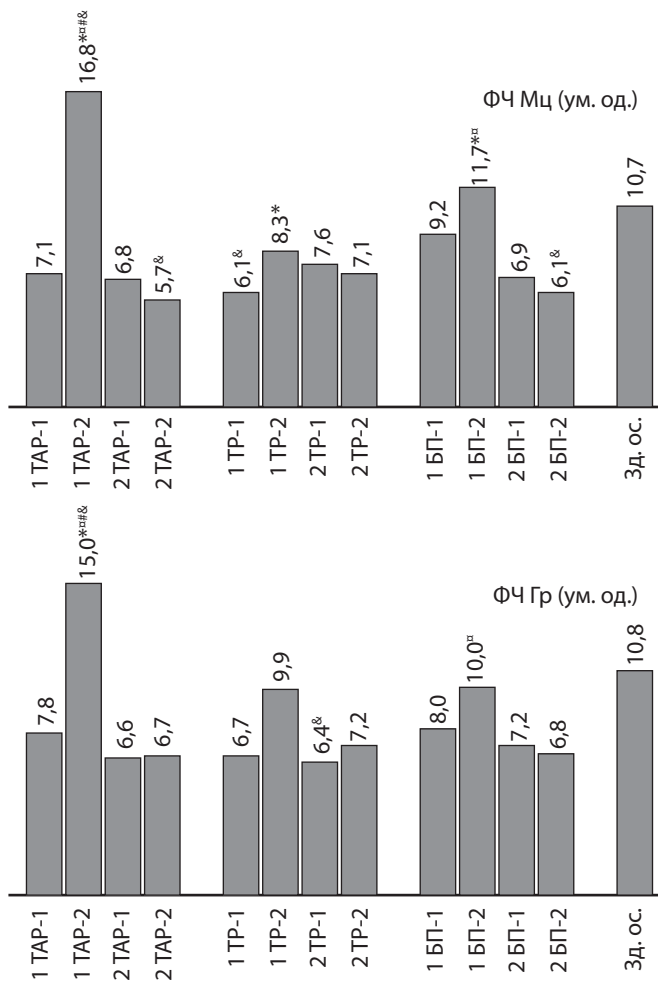


Рис. 3. Зміни в фагоцитарній ланці імунітету після застосування гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій у хворих на ТБ різних груп в залежності від додаткового одержання препарату та виду побічних реакцій на ПТП.

Примітки: * — різниця з показником групи хворих до лікування статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); # — різниця між групами з ТАР і ТР після лікування за однаковою схемою статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); & — різниця з показником групи здорових осіб статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); □ — різниця між групами після лікування за різними схемами статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); ФЧ Мц — фагоцитарне число моноцитів, ФЧ Гр — фагоцитарне число гранулоцитів.

Таблиця 1. Зміни імунологічної реактивності у хворих на ТБ при додатковому прийомі гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій на фоні протитуберкульозної терапії ($p < 0,05$)

Показники	Підгрупи хворих на туберкульоз, які приймали гепатопротектор		
	1TAP	1TP	1BP
Лімфоцити:			
CD3 ⁺ 19 ⁻ (пан Т-клітини) за рахунок CD4 ⁺ 8 ⁻ , CD4 ⁺ 8 ⁺	-	↑	↑
CD3 ⁺ 16 ⁺ (натуральні кілери)	↑	↓	-
Фагоцити:			
Гранулоцити (нейтрофільні)	↑	↑	-
Моноцити	-	-	↑

Примітки: ↑ — зростання показників; ↓ — зменшення показників.

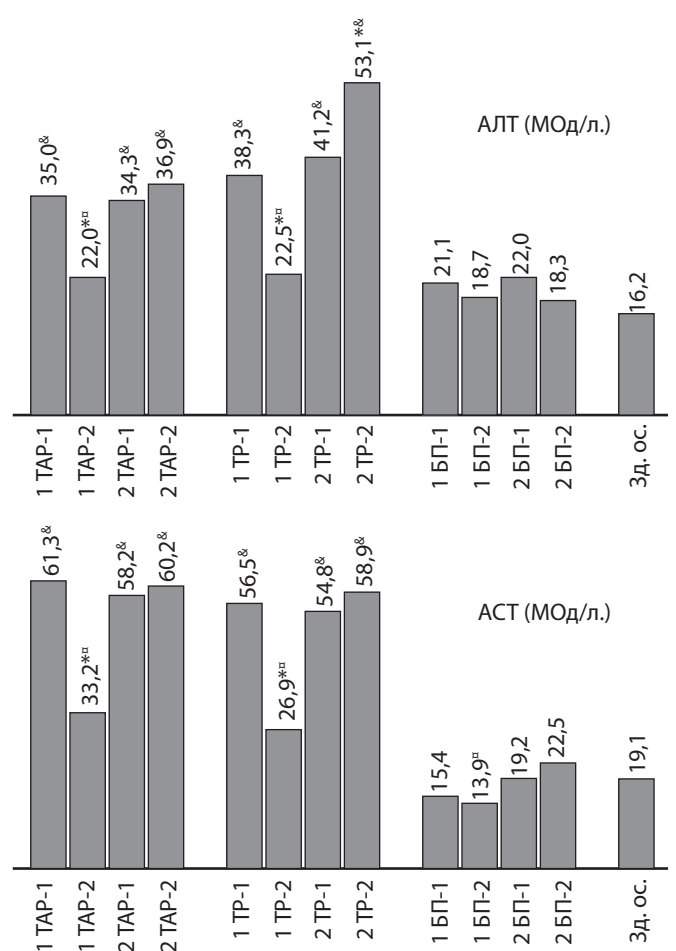


Рис. 4. Зміни вмісту ферментів переамінування в крові після застосування гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій у хворих на ТБ в залежності від додаткового одержання препарату та виду побічних реакцій на ПТП.

Примітки: * — різниця з показником групи хворих до лікування статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); # — різниця між групами з ТАР і ТР після лікування за однаковою схемою статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); & — різниця з показником групи здорових осіб статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$); □ — різниця між групами після лікування за різними схемами статистично значуща за методом Tukey ($p < 0,05$).

Також встановлено, що гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій сприяв достовірному зниженню АЛТ та АСТ у хворих 1TAP та 1TP підгрупи (рис. 4). Слід зазначити, що в 2TP підгрупі відмічалось достовірне зростання печінкових показників АЛТ та АСТ ($p < 0,05$). Отже препарат сприяв відновленню функцій печінки як у хворих з ТАР, так і у хворих з ТР.

Імовірно, що саме стимуляція імунітету та відновлення функцій печінки у хворих на ТБ сприяли більш швидкому одужанню пацієнтів та кращій переносимості ПТП. Про це свідчили дані тривалості перебування хворих у стаціонарі (табл. 2). З даних цієї таблиці видно, що у хворих з підгрупи 1TP тривалість перебування у стаціонарі скорочувалась майже вдвічі з 236 ліжко-днів до 107 ліжко-днів ($p < 0,05$). Така ж тенденція до зменшення тривалості перебування у стаціонарі спостерігалась у хворих

1ТАР підгрупи, що проявлялось зменшенням кількості ліжко-днів з 191 ліжко-днів до 111 ліжко-днів ($p < 0,05$). У хворих 1БП підгрупи змін у тривалості перебування у стаціонарі не спостерігалось.

Таблиця 2. Показники тривалості перебування у стаціонарі (кількість ліжко-днів) хворих на ТБ легень в залежності від наявності ПР та додаткового прийому гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій (Mean \pm StDev)

Підгрупи обстежених	n	Mean	StDev
1ТАР	5	111*	38
2ТАР	5	191	63
1ТР	10	107*	67
2ТР	10	236	94
1БП	5	211	141
2БП	11	221	62

Примітка: * — різниця між відповідними підгрупами 1 групи та 2 групи статистично значима за методом Tukey ($p < 0,05$).

Отже, в результаті застосування гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій в залежності від наявності ПР у хворих на ТБ досягався терапевтичний ефект лікування за рахунок скорочення терміну перебування хворих в стаціонарі з ТАР — з 191 ліжко-днів до 111 ліжко-днів та хворих з ТР — з 236 ліжко-

ко-днів до 107 ліжко-днів ($p < 0,05$).

Висновки

1. Природний гепатопротектор з імуномодулюючими властивостями з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій можливо застосовувати для стимуляції лімфоцитарної та фагоцитарної ланок імунітету у хворих на туберкульоз з токсичними реакціями на медикаменти та хворих без побічних реакцій, а також для стимуляції кілерної активності НК-клітин та фагоцитарної ланки імунітету при наявності токсико-алергічних реакцій на протитуберкульозні препарати.

2. У хворих з токсичним та токсико-алергічними побічними реакціями гепатопротектор з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій можливо застосовувати для корекції порушень з боку гепатобілярної системи.

3. В результаті застосування гепатопротектора з лізату біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій в залежності від наявності побічних реакцій у хворих на туберкульоз досягається терапевтичний ефект лікування за рахунок скорочення терміну перебування хворих в стаціонарі з токсико-алергічними реакціями — з 191 ліжко-днів до 111 ліжко-днів та у хворих з токсичними реакціями — з 236 ліжко-днів до 107 ліжко-днів ($p < 0,05$).

THE USE OF NATURAL HEPATOPROTECTOR WITH IMMUNOMODULATING PROPERTIES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH VARIOUS ADVERSE REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Yu. O. Matviienko, O. R. Panasyukova, O. M. Rekalova, V. M. Zhadan, C. G. Yasir

State organization "Yanovsky National institute of phthisiology and pulmonology, National Academy of medical sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. The study of the characteristics of the immunological manifestations of toxic-allergic reactions (TAR) of drug intolerance to antituberculosis drugs (ATD) in patients with pulmonary tuberculosis (TB), determining the most rational ways of immunocorrection with clinical manifestations of the TAR are relevant and will help to increase the effectiveness of the treatment of such patients by reducing their amount complications in treatment.

The aim of the work: to study the effectiveness of the use of natural hepatoprotector from biomass lysate of probiotic lactic acid bacteria in the complex treatment of patients with TB with various adverse reactions to ATD by evaluating its effect on biochemical and immunological indicators of blood and the duration of treatment in the hospital.

Materials and methods. The results of the clinical and laboratory examination of 46 patients with lung TB were analyzed, among them 20 patients of the 1st group were additionally taken treatment with hepatoprotectors, and 26 patients with TB of the 2nd group without this appointment made up the control group. Hepatoprotector from biomass lysate of probiotic lactic acid bacteria, was prescribed for 20 days to patients of the 1st group, including 5 patients with TAR to ATD (1TAR subgroup), 10 patients with toxic reactions (1TR subgroup) and 5 patients without side effects on ATD (1WE subgroup). Immunological (quantity CD3⁺19⁻, CD4⁺8⁻, CD4⁻8⁺, CD3⁻16⁺, CD3⁻19⁺ — cells and phagocytes of the blood) and biochemical (ALT level, AST level) indicators of peripheral blood were measured in dynamics before and after treatment with hepatoprotectors. To evaluate immunological indicators, 20 blood donors were examined without clinical signs of somatic and infectious pathology.

Results and discussion. Under the action of the hepatoprotector from biomass lysate of probiotic lactic acid bacteria, the amount of T-lymphocytes increased significantly in the second and third subgroups of patients (1TR and 1WE) due to both the helper and suppressor T-subpopulations; the number of natural killers (NK) increased by 1.5 times in patients with TAR. Taking the drug contributed to the stimulation of the phagocyte immune cells and normalization of the liver functional state. There was a significant increase in liver indicators ALT and AST in the 2TR subgroup of patients who did not receive the hepatoprotector.

Conclusions. The hepatoprotector from biomass lysate of probiotic lactic acid bacteria promotes to normalizations of increased levels of liver enzymes, stimulates the lymphocytic, phagocytic immune links and killer activity of NK cells in patients with TB with toxic reactions to medicines. This leads to a reliable positive therapeutic effect of treatment by reducing the deadlines for patients with adverse reactions to ATD in the hospital.

Key words: hepatoprotector, immunomodulator, lung tuberculosis, toxic-allergic reactions, anti-TB drugs.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОБОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ю. А. Матвиенко, О. Р. Панасюкова, Е. М. Рекалова, В. М. Жадан, С. Г. Ясирь

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Резюме. Изучение особенностей иммунологических проявлений токсико-аллергических реакций (ТАР) медикаментозной непереносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) у больных туберкулезом легких (ТБ), определение наиболее рациональных путей иммунокоррекции при клинических проявлениях ТАР актуально и будет способствовать повышению эффективности лечения таких больных за счет уменьшения у них количества осложнений при лечении.

Цель исследования — изучить эффективность использования натурального гепатопротектора из лизата биомассы пробиотических молочнокислых бактерий в комплексном лечении больных ТБ легких с различными побочными реакциями на ПТП путем оценки его влияния на биохимические и иммунологические показатели крови и продолжительность лечения в стационаре.

Материалы и методы. Проанализированы результаты клинико-лабораторного обследования 46 больных ТБ легких, среди которых 20 больных 1 группы дополнительно принимали лечение гепатопротектором, и 26 больных ТБ 2 группы без такого назначения составили контрольную группу. Гепатопротектор из лизата биомассы пробиотических молочнокислых бактерий назначался в течение 20 дней больным 1 группы, включая 5 больных с токсико-аллергическими побочными реакциями на ПТП (1ТАР подгруппа), 10 больных с токсическими реакциями (1ТР подгруппа) и 5 больных без побочных эффектов на ПТП (1БП подгруппа). Иммунологические (количество CD3⁺19⁻, CD4⁺8⁻, CD4⁺8⁺, CD3⁻16⁺, CD3⁻19⁺ — клеток и фагоцитов крови) и биохимические (уровень аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ) показатели периферической крови измеряли в динамике до и после лечения препаратом. Для оценки иммунологических показателей было обследовано 20 доноров крови без клинических признаков соматической и инфекционной патологии.

Результаты и обсуждение. Под действием гепатопротектора из лизата биомассы пробиотических молочнокислых бактерий достоверно увеличивалось количество Т-лимфоцитов во второй и третьей подгруппах больных (1ТР и 1БП) за счет как хелперной, так и супрессорной их субпопуляций, а количество натуральных килеров у больных с ТАР увеличивалось почти в 1,5 раза. Прием препарата способствовал стимуляции фагоцитарного звена иммунной системы и нормализации функционального состояния печени. В подгруппе 2ТР больных, не получавших гепатопротектор, отмечался достоверный рост уровней печеночных показателей АЛТ и АСТ.

Выводы. Гепатопротектор из лизата биомассы пробиотических молочнокислых бактерий способствует нормализации повышенных уровней печеночных ферментов у больных туберкулезом с токсическими реакциями на медикаменты, а также стимулирует лимфоцитарное и фагоцитарное звенья иммунитета и килерную активность НК-клеток. Это приводит к достоверному позитивному терапевтическому эффекту лечения за счет сокращения сроков пребывания больных с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты в стационаре.

Ключевые слова: гепатопротектор, иммуномодулятор, туберкулез лёгких, токсико-аллергические реакции, противотуберкулезные препараты.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутстреп, малые выборки, применение в анализе данных. StatSoft. Режим доступа: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh/> (дата звернення 22.07.2023).
2. Гепатомуніа® для поліпшення стану печінки, жовчовивідних шляхів, органів травлення. Режим доступу: <https://enzipharm.com/gepatomunil/> (дата звернення 12.10.2023).
3. Голотюк ВВ. Морфо-функціональний стан печінки та його корекція при обструктивній непрохідності ободової кишки в клініці та експерименті. Шпитальна хірургія. 2002;1:65–69.
4. Горовий ВІ, та ін. Гостра ниркова недостатність: етіопатогенез, критерії діагностики та принципи лікування. МАЗЧ. 2018;4(31):53–66.
5. Иванова ДА, Борисов СЕ. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;6(95):22–29. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29.
6. Иванова ДА, Борисов СЕ. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;9(95):40–48.
7. Кайдашев ИП. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей. Киев: Медкнига. 2016. 288 с.
8. Наказ МОЗ України від 30.12.2015 № 916. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». Астма та Алергія. 2016;3:46–68.
9. Обробка результатів багаторівневих експериментів. Режим доступу: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimenti (дата звернення 19.08.2023).
10. Пинегин ВВ, и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. Гос. науч. центр РФ. Институт иммунологии Минздрава РФ. Москва: ГНЦИММРФ. 2001. 53 с.
11. Рекалова ОМ, та ін. Активация фагоцитарной ланки иммунитета при застосуванні природного гепатопротектору в комплексному лікуванні хворих на туберкулез легень з побічними реакціями на медикаменти. Астма та алергія. 2021;2:27–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33.

REFERENCE

1. Butstrep, malye vyborky, primenenie v analyze dannykh (Bootstrap, small samples, application in data analysis). StatSoft. Available from: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh/> (last accessed 22.07.2023).
2. HEPATOMUNIL® dlia polipshennia stanu pechinky, zhovchovyvidnykh shliakhiv, orhaniv travlennia (Hepatomunil® for improving the condition of the liver, biliary tract, and digestive organs). Available from: <https://enzipharm.com/gepatomunil/> (last accessed 12.10.2023).
3. Holotiuuk VV. Morfo-funktsionalnyi stan pechinky ta yoho korektsiia pry obstruktyvni neprokhidnosti obodovoi kyshky v klinitsi ta eksperymenti (The morpho-functional state of the liver and its correction in obstructive colon obstruction in the clinic and experiment). Shpytalna khirurgiia (Hospital Surgery). 2002;1:65–69.
4. Horovyi VI, ta in. Hostra nyrkova nedostatnist: etiopatohenez, kryterii diahnostryky ta pryntsyipy likuvannia (Acute renal failure: etiopathogenesis, diagnostic criteria and principles of treatment). MAZCh. 2018;4(31):53–66.
5. Ivanova DA, Borisov SE. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. Tuberculosis and lung diseases. 2017;6(95):22–29. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29.
6. Ivanova DA, Borisov SE. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. Tuberculosis and lung diseases. 2017;9(95):40–48.
7. Kajdashev IP. Giperchustvitel'nost' k lekarstvennym preparatam : rukovodstvo dlya vrachei (Hypersensitivity to Drugs: A Guide for Physicians). Kiev: Medkniga. 2016. 288 s.
8. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Medication allergy, including anaphylaxis». Asthma and allergy. 2016;3:46–68.
9. Obrobka rezultativ bahatorivnevnykh eksperymentiv (Processing the results of multilevel experiments). Available from: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevnykh_eksperimentiv (last accessed 19.08.2023).
10. Pynehyn BV, y dr. Prymenenye protochnoi tsytometry dlia otsenky funktsyonalnoi aktyvnosti ymmunnoi systemy cheloveka : posobyie dlia vrachei-laborantov (Application of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system: a manual for laboratory doctors). Hos. nauch. tsentr RF. Ynstytut ymmunolohyy Mynzdrava RF. Moskva: HNTsYMMRF. 2001. 53 s.

12. 'Фещенко ЮІ, та ін. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;4:13–20.
13. ehmann AK, et al. Phagocytosis: measurement by flow cytometry. *J of Immunological Methods*. 2000;243(1–2):229–242. DOI:10.1016/S0022-1759(00)00237-4-229-242.
14. Metushi IG. Mild Isoniazid-Induced Liver Injury in Humans Is Associated with an Increase in Th17 Cells and T Cells and T Cells Producing IL-10. *Chem Res Toxicol*. 2014;4(27):683–689. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx500013z-683-689>.
15. Peter JG, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: a Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;5(3):547–563. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.025-547-563.
16. Ramesh K, et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology*. 2010;5:165–167. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23534-165-167>.
11. Rekalova OM, et al. 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. *Asthma and allergy*. 2021;2:27–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-27-33.
12. Feshchenko YuI, et al. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз (Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the process of assessing the consequences of treatment of patients with tuberculosis). *Tuberkul'oz, legenevi khvorobi, VIL-infektsiya (Tuberculosis, lung diseases, HIV infection)*. 2014;4:13–20.
13. Lehmann AK, et al. Phagocytosis: measurement by flow cytometry. *J of Immunological Methods*. 2000;243(1–2):229–242. DOI:10.1016/S0022-1759(00)00237-4-229-242.
14. Metushi IG. Mild Isoniazid-Induced Liver Injury in Humans Is Associated with an Increase in Th17 Cells and T Cells and T Cells Producing IL-10. *Chem Res Toxicol*. 2014;4(27):683–689. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx500013z-683-689>.
15. Peter JG, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: a Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;5(3):547–563. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.025-547-563.
16. Ramesh K, et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology*. 2010;5:165–167. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23534-165-167>.

Цитування: Матвієнко ЮО, Панасюкова ОР, Рекалова ОМ, Жадан ВМ, Ясирь СГ. Застосування природного гепатопротектора з імуномодулюючими властивостями у хворих на туберкульоз легень з різними побічними реакціями до протитуберкульозних препаратів. *Астма та алергія*. 2023;4:31–37. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-31-37.

Cited: Matviienko YuO, Panasyukova OR, Rekalova OM, Zhadan VM, Yasir SG. The use of natural hepatoprotector with immunomodulating properties in patients with pulmonary tuberculosis with various adverse reactions to anti-tb drugs. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2023;4:31–37. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-31-37. Ukrainian.

Відомості про авторів

Ю. О. Матвієнко*

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,
канд. біол. наук, старш. наук. співроб.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
E-mail: matviienko@ifp.kiev.ua
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

О. Р. Панасюкова

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,
канд. мед. наук.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2947-9871>

О. М. Рекалова

Завідувач відділення пульмонології, клінічної алергології та імунології ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,
Доктор мед. наук, професор.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5803-2986>

В. М. Жадан

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,
канд. біол. наук, старш. наук. співроб.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9790-9103>

С. Г. Ясирь

Мол. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9758-174X>

Information about authors

Yu. O. Matviienko

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,
PhD, SSW.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

O. R. Panasyukova

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,
PhD.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

O. M. Rekalova

Chief of the Pulmonology, Clinical Alergology and Immunology Department SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».
MD, PhD, Prof.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

V. M. Zhadan

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,
PhD, SSW.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

S. G. Yasir

Junior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 15.11.2023 р.
Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2023 р.